

НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В статье представлены данные о частоте и особенностях развития различных нарушений проводимости и ритма сердца у пациентов с ревматоидным артритом, механизмах развития этих нарушений, обсуждена роль воспаления, ремоделирования предсердий, дисфункции вегетативной нервной системы, активации ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункции и других факторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, воспаление, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Ребров А.П. Нарушения проводимости и ритма сердца у больных ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):22-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-22-29.

Контактное лицо: Андрей Петрович Ребров, aprebrov@yandex.ru.

DISORDERS OF CARDIAC CONDUCTION AND RHYTHM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.P. Rebrov

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovskyy, Saratov, Russia

The article presents data on the frequency and features of the development of various cardiac conduction and rhythm disorders in patients with rheumatoid arthritis, the mechanisms of development of these disorders, and discusses the role of inflammation, atrial remodeling, dysfunction of the autonomic nervous system, activation of the renin-angiotensin system, endothelial dysfunction and other factors.

Keywords: rheumatoid arthritis, inflammation, heart rhythm disturbances, conduction disturbances, sudden cardiac death.

For citation: A.P. Rebrov Disorders of cardiac conduction and rhythm in patients with rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):22-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-22-29.

Corresponding author: Andrey P. Rebrov, aprebrov@yandex.ru.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием аутоантител, ревматоидных факторов, нацеленных на Fc-часть IgG, и факторов против циклических цитруллинированных пептидов. Основным проявлением заболевания является хронический воспалительный полиартрит с рецидивирующим синовитом, способный привести к необратимому повреждению суставов и инвалидности. Патологические эффекты РА опосредуются воспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (ФНО) α и

интерлейкин-1 (ИЛ-1), и усугубляются аутоантителами, что приводит к постоянному аутоиммунно-воспалительному циклу.

Распространённость РА составляет 1–2% и относительно постоянна в разных популяциях во всем мире. В последние годы хронические воспалительные заболевания, в том числе РА, всё чаще становятся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), желудочковые аритмии и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1,2].

В ходе обсуждения на различных форумах актуальности проблемы нарушений ритма сердца

и проводимости, роли и значения фибрилляции предсердий (ФП) в риске развития неблагоприятных событий, особенностей ведения и лечения пациентов с ФП внимание специалистов и врачей сосредоточено в основном на пациентах с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек, сахарным диабетом. И это абсолютно логично и закономерно, так как эти пациенты составляют основную когорту больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким риском развития неблагоприятных событий. Однако нередко из поля зрения специалистов, терапевтов, кардиологов выпадает достаточно большая когорта пациентов с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. В данном обзоре внимание будет сосредоточено на особенностях развития нарушений проводимости и ритма сердца у пациентов с РА. Такой выбор патологии обусловлен несколькими причинами: высокой частотой встречаемости заболевания (1–2% в популяции), высоким риском поражения сердца, достаточно большим объёмом уже накопленных данных. На сегодняшний день известно, что у пациентов с РА повышен риск различных аритмий, включая фибрилляцию предсердий, атриовентрикулярную узловую тахикардию, преждевременные сокращения желудочков и неустойчивую желудочковую тахикардию, а также стойкую желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. В данной статье не будут обсуждаться аспекты лекарственного воздействия препаратов, используемых для лечения пациентов с РА, в связи с достаточно большим объёмом уже имеющихся данных, требующих подробного освещения в отдельной публикации.

Внезапная сердечная смерть, желудочковые нарушения ритма сердца

Внезапная сердечная смерть (ВСС) характеризуется резкой потерей сердечного выброса и часто вызывается желудочковой аритмией, либо желудочковой тахикардией, либо фибрилляцией. Ежегодная частота ВСС среди населения в целом составляет ~0,2% [3], а у пациентов с РА вероятность развития ВСС вдвое выше, чем у здоровых людей из контрольной группы [4,5]. Механизмы, связывающие РА с ВСС, вероятно, многофакторны [6]. Прежде всего, существует чётко установленная связь между ИБС и ВСС, которая может опосредовать часть риска ВСС при РА [7]. Проведённые исследования у больных с РА продемонстрировали положительную взаимосвязь между риском ИБС и повышенными маркерами системного воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания

эритроцитов (СОЭ), а также с осложнениями активности воспалительного заболевания, включая васкулит и заболевание лёгких [4]. У пациентов с РА вероятность более тяжёлой ИБС выше, чем у пациентов контрольной группы. КТ-коронарная ангиография, выполненная у пациентов без известной ИБС, и сравнение пациентов с РА и без РА показало, что пациенты с РА с большей вероятностью будут иметь недиагностированную ИБС, больше поражённых сегментов коронарной артерии с более высокой нагрузкой на бляшки и с большей вероятностью иметь многососудистую коронарную болезнь [8]. В крупномасштабном метаанализе наблюдательных исследований было показано, что пациенты с РА имеют более высокую частоту ИМ по сравнению с контрольной группой даже после учёта обычных факторов риска [9].

Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что только наличием ИБС сложно объяснить более высокий риск ВСС при РА и что часть повышенного риска отражает прямое влияние РА на электрофизиологию желудочков и риск аритмии. В ранних исследованиях, сравнивающих пациентов с РА с населением в целом, наблюдали повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний без соответствующего увеличения числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [10], что свидетельствует о более высокой летальности пациентов с РА при данной госпитализации. Действительно, последующие исследования показали, что как краткосрочная смертность, так и риск ВСС после острого коронарного синдрома (ОКС) выше у пациентов с РА [11, 12]. Это увеличение лишь частично объяснялось различиями в тяжести событий и другими сопутствующими заболеваниями [12]. Хотя нет прямых доказательств того, что желудочковые аритмии чаще встречаются у пациентов с РА без ИБС, однако существует вероятность того, что независимый механизм, связанный с воспалительным процессом, обусловленный РА, может усилить риск ВСС. В ряде недавних обзоров исследована общая связь между воспалением и развитием аритмий и ВСС при РА [5, 13, 6]. В настоящем обзоре будет рассмотрена связь между РА и желудочковыми аритмиями с анализом роли фиброза и неишемического структурного ремоделирования в желудочковом аритмогенезе у людей с РА, роли цитокинов на процессы ремоделирования ионного тока.

Электрокардиограмма у пациентов с ревматоидным артритом

Итак, перед нами пациент с РА, у которого на данный момент могут отсутствовать жалобы со

стороны сердца. Что можно с большой долей вероятности обнаружить на электрокардиограмме у такого пациента?

В настоящее время установлено, что РА связан с рядом тонких отклонений на ЭКГ. В то время как здоровая ЭКГ характеризуется быстрой и синхронной деполяризацией и реполяризацией желудочков, пациенты с РА могут иметь отклонения в обоих компонентах потенциала сердечного действия. Показано, что у пациентов с РА продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) на 10–20 мс больше по сравнению со здоровым контролем [14, 15]. Возможна и ситуация, когда при сопоставимой продолжительности QTc имеется увеличение дисперсии QT (QTd), показателя гетерогенности сердечной реполяризации и субклинического предшественника удлинённого QTc [16]. Высказано предположение, что большая продолжительность QTc может зависеть от продолжительности и тяжести заболевания. Так, в одном из исследований была установлена сходная продолжительность QTc у лиц контрольной группы и пациентов с РА на момент постановки диагноза, однако при дальнейшем наблюдении в течение 12 лет установлено, что у пациентов с РА имеется более высокий риск развития удлинённой продолжительности QTc [17]. При этом у пациентов с РА уровни цитокинов в плазме были положительно взаимосвязаны с продолжительностью QTc [18]. Для клинической практики необходимо учитывать, что пациенты с РА с повышенным уровнем СРБ имеют более длительную продолжительность QTc, чем пациенты с нормальным уровнем СРБ [19]. Важно отметить, что продолжительность QTc напрямую взаимосвязана со смертностью при РА [20], причём эта взаимосвязь сохраняется после поправки на несколько факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. В литературе описана серия случаев пациентов с хроническим воспалительным артритом с увеличенной продолжительностью QTc, у которых была остановка сердца из-за Torsades de pointes (TdP) [21].

Нарушения деполяризации при РА менее чётко определены. Однако исследования, проведённые ещё в 1970-х гг., сообщают о большей продолжительности QRS и повышенной распространённости (частичной) блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) при РА [22]. Совсем недавно исследование, сравнивающее когорту РА без явной задержки межжелудочкового проведения с подобранной контрольной группой, показало, что у пациентов с РА была более высокая частота фрагментированного QRS (fQRS) и что его вероятность коррелировала с длительностью заболевания [23]; fQRS был связан с фиброзом миокарда и образованием рубцов как при ишемической, так и неишемической карди-

омиопатии, хотя её значение при РА ещё предстоит выяснить [24]. Наконец, у пациентов с РА было зарегистрировано увеличение максимальной продолжительности зубца Р и его дисперсии. Считается, что это является предиктором развития фибрилляции предсердий и может быть связано с нарушением диастолической функции [25].

Неишемические изменения миокарда у больных РА и нарушения ритма сердца

В настоящее время накапливается всё больше данных о том, что именно хроническое воспаление при РА предрасполагает к структурным изменениям миокарда желудочков, включая фиброз, который может способствовать аритмогенезу. При РА редки серьёзные структурные изменения и явное снижение систолической функции левого желудочка, однако незначительное снижение диастолической функции встречается достаточно часто и коррелирует с активностью заболевания [26]. Точно так же у некоторых пациентов с РА, наблюдается эксцентрическое ремоделирование сердца, связанное с уменьшением относительной толщины перегородки, что коррелирует с уровнями антициклического цитруллинированного пептида и гамма-глобулина, что предполагает связь с тяжестью заболевания [27].

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) использовалась для характеристики проаритмического субстрата, связанного с РА. В одном исследовании почти половина (45%) бессимптомных пациентов с РА имели аномалии МРТ с различиями в локализации позднего повышения гадолиния (LGE) между пациентами [28]. Большинство (88%) из них продемонстрировали эпикардальный LGE, что свидетельствует о фиброзе миокарда и миокардите. У некоторых пациентов (11%) наблюдались не сегментарные дефекты перфузии, предполагающие микрососудистую ишемию, возможно, связанную с васкулитом. В частности, маркеры активности заболевания, такие как количество пораженных суставов и уровни СРБ, предсказывали присутствие LGE и коррелировали с уровнями мозгового натрийуретического пептида [29]. Эти данные позволяют предположить, что значительная часть пациентов с РА с явно нормальной общей сердечной функцией может иметь субклинический зависимый от болезни фиброз миокарда, меньшая часть пациентов может иметь микрососудистую ишемию, связанную с васкулитом. В соответствии с этим можно полагать, что у пациентов с РА может развиваться улучшенная перфузия с помощью интенсивной терапии, модифицирующей болезнь.

Механизмы сердечного фиброза и аритмогенеза

Какие механизмы лежат в основе взаимосвязи между сердечным фиброзом и системным воспалением? Возможно, они связаны с влиянием/воздействием воспалительных цитокинов на экспрессию факторов роста кардиомиоцитов [30]. Для понимания этих механизмов в настоящее время мы ориентируемся на результаты экспериментальных исследований, изложенные в подробном обзоре [31]. Сердечный фиброз вызывается пролиферацией сердечных фибробластов и чрезмерным отложением внеклеточного матрикса (ВКМ), который состоит из коллагена I и III типов, протеогликана и других белков. ВКМ строго контролируется относительным балансом протеолитических матриксных металлопротеиназ (ММП) и их противоположных тканевых ингибиторов (ТИМП). Циркулирующие цитокины изменяют паттерны экспрессии ММП и ТИМП в сердечных фибробластах, тем самым способствуя профибротическому состоянию. Например, у мышей со специфической для сердца сверхэкспрессией ФНО α развивается значительно повышенное содержание общего сердечного фибриллярного белка, связанное с увеличением соотношения ТИМП и ММП. При этом ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 способствуют пролиферации и миграции сердечных фибробластов через рецепторы их клеточной поверхности. Эти цитокины могут также увеличивать экспрессию рецепторов ангиотензина II фибробластами, что увеличивает передачу сигналов по пути ренин-ангиотензин [32]. Наконец, ФНО α и ИЛ-6 способствуют локальному высвобождению трансформирующего фактора роста (TGF) β фибробластами. Считается, что этот паракринный и аутокринный фактор важен для сердечного фиброза и может лежать в основе механизмов, способствующих пролиферации фибробластов, их превращению в миофибробласты и отложению ВКМ [33].

Кардиальный фиброз замедляет проводимость желудочков, способствует ранней постдеполяризации за счёт уменьшения резерва реполяризации и создает цепи повторного входа [34]. Таким образом, вполне вероятно, что такое ремоделирование миокарда вносит вклад, по крайней мере частично, в желудочковые аритмии при РА.

Модуляция ионных каналов сердца

В настоящее время появляется всё больше доказательств того, что воспалительные цитокины при РА могут напрямую изменять трансмем-

бранные ионные токи, в частности токи калия и кальция, что приводит к изменениям ЭКГ. Относительный баланс между этими токами является ключевым в определении продолжительности потенциала действия, продолжительности QTc и вероятности ВСС [13, 35]. В обзорах, посвящённых этим аспектам, обсуждаются экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии провоспалительных цитокинов на трансмембранные ионные токи [31]. В целом можно отметить, что при РА выходящие калиевые токи регулируются с понижением, а входящие кальциевые и натриевые токи повышаются, что приводит к удлинению интервала QT. В настоящей статье эти вопросы подробно рассматриваться не будут, так как это экспериментальные данные, которые требуют, с одной стороны, объёмного обсуждения, а с другой — проведения дополнительных исследований и подтверждений в клинической практике, например, оценки эффективности различной антицитокиновой терапии.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой сердечной аритмией со значительным увеличением заболеваемости и смертности во всем мире. В литературе имеются указания, что РА ассоциирован с повышенной частотой сердечных аритмий, таких как ФП [36]. В датском общенациональном когортном исследовании было показано, что частота ФП у пациентов с РА на 40% выше, чем в общей популяции [37]. Кроме того, у пациентов с РА моложе 50 лет относительный риск ФП увеличивается в 3 раза. В другом исследовании установлено, что частота госпитализаций по поводу ФП у пациентов с РА в 1,4 раза выше, чем у пациентов без РА [38]. В то же время необходимо отметить, что не все исследования подтверждают повышение риска ФП, связанного с РА. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с особенностями проведённых исследований рядом различий, таких как возраст пациентов, гендерный состав и продолжительность наблюдения. Но необходимо отметить, что при наблюдении за пациентами в течение 9,6 лет был выявлен более высокий риск ФП среди пациентов с РА по сравнению с пациентами, не страдающими РА [39]. Однако смертность от ФП была одинакова как у пациентов с РА, так и без него. В недавнем исследовании было отмечено, что РА выступает как независимый фактор риска развития ФП [40]. В этом исследовании в когорте РА было больше женщин. Таким образом, имеющиеся данные предполагают связь между ФП и РА, по-

этому рутинный скрининг на ФП должен быть частью обследования пациентов с РА.

Структурное ремоделирование предсердий связано с сохранением и рецидивами ФП, а электрическое ремоделирование предсердий может быть первой стадией начала ФП [40]. РА участвует как в электрическом, так и в структурном ремоделировании предсердий.

Индексы зубца Р (длительность зубца Р, дисперсия зубца Р и стандартное отклонение зубца Р) связаны с ремоделированием предсердий, с повышенным риском ФП [41, 42]. У пациентов с РА показатели дисперсии зубца Р увеличены. Индуцированное ИЛ-6 подавление предсердного коннексина ответственно за это изменение. У пациентов с РА уровень ИЛ-6 в сыворотке крови в десять раз выше, чем у здоровых людей, а ИЛ-6-опосредованные нарушения обработки Ca^{2+} способствуют развитию ФП за счёт увеличения склонности к аритмогенным альтернациям [43]. Установлено, что продолжительность и дисперсия зубца Р, признаки для прогнозирования ФП выше у пациентов с РА, чем у здоровых людей из контрольной группы [25]. Они быстро вызывают электрическое ремоделирование предсердий. Длительная предсердная электромеханическая проводимость связана со снижением активности пролидазы плазмы у пациентов с ФП [44]. А у пациентов с РА обмен коллагена и фиброз уменьшаются при более низкой активности пролидазы. Время проводимости предсердий является одним из факторов, отражающих ремоделирование левого предсердия, а также прогностическим фактором рецидива ФП.

Поздняя стадия ремоделирования предсердий в основном характеризуется структурным ремоделированием. Установлено, что существует тенденция к увеличению левого предсердия (ЛП) у кардиологических бессимптомных пациентов с РА [45]. Фиброз предсердий является отличительной чертой структурного ремоделирования предсердий, а у больных РА наблюдается обширный фиброз предсердий [46]. Степень фиброза ЛП связана не только с возникновением ФП [47], но также является хорошим предиктором рецидива ФП после абляции ФП [48]. Необходимо отметить, что по сравнению с контрольной группой степень фиброза, по данным магнитно-резонансной томографии сердца, аналогична или ниже у пациентов с РА с низкой и умеренной активностью заболевания [49]. При этом резистентность к инсулину (ИР) способствует повышенной восприимчивости к ФП, вызывая как структурное ремоделирование предсердий, так и аномальный внутриклеточный гомеостаз кальция [50], а повышенная ИР отмечена у пациентов с РА с высокой активностью заболевания [50].

Фибрилляция предсердий и вегетативная нервная система

После активации вегетативной нервной системы (ВНС) значительные изменения в электрофизиологии предсердий приводят к возникновению ФП. Методы, уменьшающие вегетативную иннервацию, могут уменьшить частоту ФП. Проведённые исследования свидетельствуют о дисбалансе ВНС у больных РА [51]. Считается, что активность симпатического нерва (СНС) играет важную роль в провоцировании ФП. Это делает предсердия более уязвимыми для аритмогенных факторов из лёгочных вен. Имеются данные об усилении симпатического влияния у пациентов с РА, что связано с усилением как боли, так и воспаления при РА [52]. Дисфункция ВНС при РА проявляется не только в состоянии покоя, так как был продемонстрирован усиленный симпатический ответ на физическую нагрузку у женщин в постменопаузе с РА.

Фибрилляция предсердий и ренин-ангиотензиновая система

Предполагается, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в возникновении и развитии ФП посредством структурного и электрического ремоделирования [53]. Показано, что блокада РАС снижает относительный риск рецидива ФП на 39%. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (Анг II) являются основными компонентами РАС, и РАС находится внутриклеточно в сердечных миоцитах. Стимуляция ангиотензина II может вызывать ФП через воспаление, накопление эпикардального жира и электрическое ремоделирование сердца. Установлено, что экспрессия АПФ и Анг II повышается в синовиальной оболочке суставов у пациентов с РА [54]. При этом у женщин с РА сывороточные уровни компонентов РАС, таких как АПФ и ангиотензин II, выше, чем у здоровых женщин, и эта разница не изменяется при использовании ингибиторов АПФ, а уровни Анг II выше при активном РА по сравнению с пациентами в ремиссии [55].

Фибрилляция предсердий и эндотелиальная дисфункция

Проведённые исследования показали, что эндотелиальная дисфункция связана с повышенным риском развития ФП [56]. Частота ФП значительно выше у пациентов с коронарной эндотелиальной дисфункцией по сравнению с пациентами с нормальной коронарной эндо-

телиальной функцией и аналогичными факторами риска ФП [56]. Возможные механизмы включают воспаление и окислительный стресс. У пациентов с РА установлено наличие эндотелиальной дисфункции от микрососудистых до макрососудистых [57]. Повышение уровня ФНО- α вызывает эндотелиальную дисфункцию при РА, что связано со снижением биодоступности оксида азота (NO) и снижением уровней циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) за счёт увеличения содержания окисленных липопротеинов низкой плотности (ox-LDL) в сосудах и активации пути лектиноподобных окисленных липопротеинов низкой плотности-1/ядерного фактора- κ B/аргиназы 2 (LOX-1/NF κ B/Arg2) [58].

Фибрилляция предсердий и другие потенциальные сердечно-сосудистые факторы риска

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) располагается между висцеральным перикардом и поверхностью эпикарда. Увеличение толщины ЭЖТ является независимым предиктором ФП и связано с тяжестью и рецидивами ФП [59]. У пациентов с РА толщина ЭЖТ выше, чем у здоровых людей [60]. При этом толщина ЭЖТ положительно коррелирует с тяжестью РА. Более высокие концентрации адипонектина независимо связаны с повышенным риском ФП, особенно у пожилых людей. Уровни циркулирующего адипонектина значительно выше у пациентов с РА, и они играют важную провоспалительную роль в патогенезе РА [61].

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что РА связан с повышенным

риском желудочковых аритмий и ВСС. Хотя это частично связано с повышенным риском ИБС, данные как клинических, так и фундаментальных научных исследований показывают, что воспалительный процесс сам по себе изменяет электрофизиологию сердца за счёт трёх основных механизмов. Во-первых, было показано, что хроническое воздействие цитокинов модулирует ионные каналы сердца. В частности, выходящие калиевые токи регулируются с понижением, а входящие кальциевые и натриевые токи повышаются, что приводит к удлинению интервала QT. Во-вторых, вегетативная дисфункция, которая, как известно, предрасполагает к желудочковой аритмии, часто встречается при РА. Наконец, субклиническое структурное ремоделирование, включая фиброз, широко распространено при РА и также способствует аритмогенезу.

У пациентов с РА выше риск развития ФП, чем у пациентов без РА. По сравнению с общей популяцией у пациентов с РА повышена смертность, а одной из причин этого может быть повышенная частота ФП. Основные патофизиологические механизмы ФП включают ремоделирование предсердий, дисфункцию вегетативной нервной системы, активацию РАС, эндотелиальную дисфункцию, увеличение толщины ЭЖТ, более высокие концентрации адипонектина и ИР.

Учитывая повышенный риск аритмии, пациентам с РА целесообразно проводить хотя бы обычное кардиологическое обследование даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний. Это должно включать регулярный электрокардиографический мониторинг для выявления аномалий, связанных с повышенным риском желудочковых аритмий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci.* 2017;3(4):e341. PMID: 28670620; PMCID: PMC5488800.
2. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-9c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu403
3. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol.* 1997;80(5B):10F-19F. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00477-3
4. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-32. DOI: 10.1002/art.20878
5. Masoud S, Lim PB, Kitas GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. *World J Cardiol.* 2017;9(7):562-573. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562
6. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717-1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw208
7. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125(8):1043-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846

8. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1797-804. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203617
9. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11. DOI: 10.1002/art.20853
10. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1595-601. DOI: 10.1136/ard.2004.034777
11. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2061-8. DOI: 10.1002/art.21932
12. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(48):3413-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv461
13. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):936-44. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.007
14. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Kitamura N, Nishiwaki A, Takei M, et al. Heart Rate-corrected QT Interval Duration in Rheumatoid Arthritis and Its Reduction with Treatment with the Interleukin 6 Inhibitor Tocilizumab. *J Rheumatol.* 2018;45(12):1620-1627. DOI: 10.3899/jrheum.180065
15. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart.* 2017;103(22):1821-1829. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311079
16. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(1):22-6. DOI: 10.1080/030097402317255327
17. Chauhan K, Ackerman MJ, Crowson CS, Matteson EL, Gabriel SE. Population-based study of QT interval prolongation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):84-9. PMID: 25572282; PMCID: PMC4366055.
18. Adlan AM, Panoulas VF, Smith JP, Fisher JP, Kitas GD. Association between corrected QT interval and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(3):421-8. DOI: 10.3899/jrheum.140861
19. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Hammoud M, Maffei S, Bisogno S, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(4):368-74. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.009
20. Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, Sandoo A, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):131-7. DOI: 10.1093/rheumatology/ket338
21. Lazzerini PE, Capecchi PL, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:31. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00031
22. Villecco AS, de Liberali E, Bianchi FB, Pisi E. Antibodies to cardiac conducting tissue and abnormalities of cardiac conduction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1983;53(3):536-40. PMID: 6352096; PMCID: PMC1535654.
23. Kadi H, Inanir A, Habiboglu A, Ceyhan K, Koc F, Çelik A, Onalan O, Arslan S. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: a pilot study. *Mod Rheumatol.* 2012;22(2):238-42. DOI: 10.1007/s10165-011-0493-9
24. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):277-86. DOI: 10.2174/1573403x10666140514103451
25. Guler H, Seyfeli E, Sahin G, Duru M, Akgul F, Saglam H, et al. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int.* 2007;27(9):813-8. DOI: 10.1007/s00296-007-0307-8
26. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):294-9. DOI: 10.1007/s10067-005-0014-3
27. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5867. DOI: 10.1038/s41598-018-24323-0
28. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R171. DOI: 10.1186/ar3131
29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1304-1311. DOI: 10.1002/acr.23138
30. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):235-250. DOI: 10.1007/s11897-017-0343-y
31. Patel KHK, Jones TN, Sattler S, Mason JC, Ng FS. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(5):H1008-H1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020
32. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(8):247-52. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.02.005
33. Kania G, Blyszczuk P, Stein S, Valaperti A, Germano D, Dirnhofer S, et al. Heart-infiltrating prominin-1+/CD133+ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis. *Circ Res.* 2009;105(5):462-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196287
34. Morita N, Mandel WJ, Kobayashi Y, Karagueuzian HS. Cardiac fibrosis as a determinant of ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythm.* 2014;30(6):389-394. DOI: 10.1016/j.joa.2013.12.008
35. Tse G, Chan YW, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;14:8-13. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.11.006
36. Qian Y, Fei Z, Nian F. The Association Between Rheumatoid Arthritis and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Int J Gen Med.* 2023;16:1899-1908. DOI: 10.2147/IJGM.S406926
37. Lindhardsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e1257. DOI: 10.1136/bmj.e1257

38. Kim SC, Liu J, Solomon DH. The risk of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1091-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203343
39. Bacani AK, Crowson CS, Roger VL, Gabriel SE, Matteson EL. Increased incidence of atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:809514. DOI: 10.1155/2015/809514
40. Argnani L, Zanetti A, Carrara G, Silvagni E, Guerrini G, Zambon A, et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Risk: Retrospective Matched-Cohort Analysis Based on the RECORD Study of the Italian Society for Rheumatology. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745601. DOI: 10.3389/fmed.2021.745601
41. Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, Feuchtnner G, Hintringer F, Honold S, et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2199-2208. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.027
42. Li TYW, Yeo LLL, Ho JSY, Leow AS, Chan MY, Dalakoti M, et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46-53. DOI: 10.1159/000512179
43. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):535-551. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1295850
44. Tascanov MB. The Relationship Between Prolidase Activity and Atrial Electromechanical Changes in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019;22(1):69-75. DOI: 10.2174/1386207322666190306143317
45. Meune C, Wahbi K, Assous N, Weber S, Kahan A, Allanore Y. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled tissue-Doppler echocardiography study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2005-9. PMID: 17787044.
46. Alcalde Ó, Cabrera Gómez S, Vallès Gras E, Benito Villabriga B, Zuccarino F, Martí-Almor J. Rheumatoid Arthritis With Severe Atrial Fibrosis and Multiple Atrial Arrhythmias: Chronic Atrial Myocarditis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):396-397. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.rec.2017.04.003
47. Bertelsen L, Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Graff C, Krieger D, et al. Left Atrial Late Gadolinium Enhancement is Associated With Incident Atrial Fibrillation as Detected by Continuous Monitoring With Implantable Loop Recorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1690-1700. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):523-524. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.024.
48. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-2775. DOI: 10.1111/jcmm.16350
49. Bradham W, Ormseth MJ, Elumogo C, Palanisamy S, Liu CY, Lawson MA, et al. Absence of Fibrosis and Inflammation by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis Patients with Low to Moderate Disease Activity. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1078-1084. DOI: 10.3899/jrheum.170770
50. Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, Chen WJ, Chang SH, Hung LM, et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):125. DOI: 10.1186/s12933-019-0928-8
51. Koopman FA, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2017;282(1):64-75. DOI: 10.1111/joim.12626
52. Adlan AM, Paton JF, Lip GY, Kitas GD, Fisher JP. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Physiol*. 2017;595(3):967-981. DOI: 10.1113/JP272944
53. Zhao J, Chen M, Zhuo C, Huang Y, Zheng L, Wang Q. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Int Heart J*. 2020;61(6):1174-1182. DOI: 10.1536/ihj.20-346
54. Braz NFT, Pinto MRC, Vieira ÉLM, Souza AJ, Teixeira AL, Simões-E-Silva AC, et al. Renin-angiotensin system molecules are associated with subclinical atherosclerosis and disease activity in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):119-126. DOI: 10.1080/14397595.2020.1740418
55. Khajeh Pour S, Scoville C, Tavernier SS, Aghazadeh-Habashi A. Plasma angiotensin peptides as biomarkers of rheumatoid arthritis are correlated with anti-ACE2 auto-antibodies level and disease intensity. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1295-1302. DOI: 10.1007/s10787-022-01008-9
56. Corban MT, Godo S, Burczak DR, Noseworthy PA, Taya T, Lewis BR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e014850. DOI: 10.1161/JAHA.119.014850
57. Bassu S, Zinellu A, Sotgia S, Mangoni AA, Floris A, Farina G, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Peripheral Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Monocentric Cross-Sectional Case-Control Study. *Molecules*. 2020;25(17):3855. DOI: 10.3390/molecules25173855
58. Akhmedov A, Crucet M, Simic B, Kraler S, Bonetti NR, Ospelt C, et al. TNF α induces endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis via LOX-1 and arginase 2: reversal by monoclonal TNF α antibodies. *Cardiovasc Res*. 2022;118(1):254-266. DOI: 10.1093/cvr/cvab005
59. Iten L, Carroz P, Domenichini G, Graf D, Herrera C, Le Bloa M, et al. Tissu adipeux épicaudique et fibrillation auriculaire [Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(783):1048-1051. (In French). DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.783.1048
60. Fatma E, Bunyamin K, Savas S, Mehmet U, Selma Y, Ismail B, et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Afr Health Sci*. 2015;15(2):489-95. DOI: 10.4314/ahs.v15i2.23
61. Szumilas K, Szumilas P, Sluczanowska-Głabowska S, Zgutka K, Pawlik A. Role of Adiponectin in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8265. DOI: 10.3390/ijms21218265

Информация об авторе

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734, aprebrov@yandex.ru.

Information about the author

Andrey P. Rebrov, MD, professor, professor of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734, aprebrov@yandex.ru.

Получено / Received: 15.09.2023

Принято к печати / Accepted: 30.10.2023