

УДК:616.721-002.77:616.12-07

DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-20-26

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Заяева А. А.¹, Кошукова Г. Н.¹, Доля Е. М.¹, Николаева А. П.^{1,2}, Тен Д. И.¹

¹Кафедра внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А.Семашко», 295017, улица Киевская, 69, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Заяева Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», e-mail: anya.alekseeva@gmail.com

For correspondence: Zayaeva Anna Anatolyevna, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: anya.alekseeva@gmail.com

Information about authors:

Zayaeva A. A., <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>

Koshukova G. N., <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>

Dolya E. M., <https://orcid.org/0000-0002-0766-3144>

Nikolayeva A. P., <https://orcid.org/0000-0003-2572-7209>

Ten D. I., <https://orcid.org/0000-0001-8089-1066>

РЕЗЮМЕ

Анкилозирующий спондилит вызывает морфологическое или функциональное поражение сердечно-сосудистой системы в 22% случаях. Применение современных методов исследования функции сердца, таких как холтеровское мониторирование ЭКГ, позволяет выявлять нарушения ритма и проводимости, синдром удлиненного интервала QT. Изменение параметров интервала QT, таких как его продолжительность и дисперсия, можно рассматривать как предиктор развития сердечно-сосудистых катастроф, фатальных аритмий. В статье проведен анализ величин QT/RR и QTc при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ у 92 пациентов с диагнозом Анкилозирующий спондилит в зависимости от стадии заболевания, активности патологического процесса, серопозитивности по HLA B27. Установлено достоверное увеличение QT/RR и QTc за активный и пассивный периоды проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ в сравнении с группой контроля. У пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлены желудочковые нарушения ритма, которые взаимосвязаны с удлинением интервала QT. Стандартизированное проведение у больных с АС Холтеровского мониторирования ЭКГ, с учетом суточной дисперсии интервала QT может стать универсальным, малоинвазивным и низкочастотным методом оценки риска развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с Анкилозирующим спондилитом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, интервал QT, Холтеровское мониторирование ЭКГ

CHANGES IN THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Zayaeva A. A.¹, Koshukova G. N.¹, Dolya E. M.¹, Nikolayeva A. N.², Ten D. I.¹ ¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia ²Republican clinical hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

SUMMARY

Ankylosing spondylitis causes morphological or functional damage to the cardiovascular system in 22% of cases. Using modern methods of heart function research, such as Holter ECG monitoring, it is possible to detect rhythm and conduction disorders, long QT syndrome. Changes in the parameters of the QT interval, such as its duration and variance, can be considered as a predictor of the development of cardiovascular catastrophes and fatal arrhythmias. The article analyzes the values of QT/RR and QTc during Holter ECG monitoring in 92 patients diagnosed with Ankylosing spondylitis, depending on the stage of the disease, the activity of the pathological process, and seropositivity for HLA B27. There was a significant increase in QT/RR and QTc during the active and passive periods of Holter ECG monitoring in comparison with the control group. In patients with ankylosing spondylitis, ventricular arrhythmias were detected, which are associated with prolongation of the QT interval. Standardized Holter ECG monitoring in patients with Ankylosing spondylitis, taking into account the daily variance of the QT interval, can become a universal, minimally invasive and low-cost method for assessing the risk of cardiovascular disorders in patients with Ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis, QT interval, Holter ECG monitoring.

Кардиоваскулярные заболевания, в том числе внезапная сердечная смерть (ВСС), на данный момент являются основными причинами смерти населения в РФ, в том числе работоспособного возраста. Одним из главных предикторов разви-

тия фатальных аритмий, и маркером повреждения сердечно-сосудистой системы (ССС) является синдром удлиненного интервала QT (СУИQT). СУИQT – полиэтиологический синдром из группы патологий ионных каналов, характеризу-

ющийся удлинением интервала QT на ЭКГ, с тенденцией к возникновению фатальных аритмий, с возможным осложнением в виде ВСС, в основном провоцируемыми адренергической активацией.

Электрофизиологической основой развития СУИQT принято считать асинхронность реполяризации гетерогенных участков миокарда желудочков, следствием чего является увеличение ее общей продолжительности [1].

Электрокардиографическим критерием асинхронной реполяризации между тремя слоями миокарда, является степень увеличения интервала QT, а также показатель его дисперсии [1].

В норме, разброс в интервале референсных значений интервала QT, имеет широкий индивидуальный и популяционный диапазон. Основными определяющими факторами, изменяющими его длительность, являются: частота сердечных сокращений (ЧСС); состояние вегетативной нервной системы и баланс между симпатической и парасимпатической ее составляющими; действие катехоламинов; ионный баланс; прием определенных лекарственных препаратов; возраст; пол; время суток.

В настоящее время к использованию рекомендованы формулы Базетта и Фредерика, рассчитывается QT_c – скорректированная (в зависимости от ЧСС) относительная величина интервала QT [2,3]. Должные величины лежат в диапазоне 340-450 мс для женщин и 340-430 мс для мужчин. Патологическим считается при значении более 500 мс.

Прогностически неблагоприятным фактором развития ВСС при СУИQT, наравне с удлинением интервала QT, является увеличение дисперсии ИQT (ΔQT).

ΔQT - разница между максимальным и минимальным показателями продолжительности ИQT, регистрируемых 12-ю стандартными отведениями ЭКГ [2-3].

Ценность ΔQT , как диагностического и прогностического критерия, обусловлена, в том числе тем, что ΔQT отражает продолжительность общей электрической активности желудочков, включая как деполяризацию, так и реполяризацию, и, при отсутствии изменений продолжительности желудочкового комплекса QRS, ΔQT отражает регионарную неоднородность реполяризации [4].

Первая попытка классифицировать различные варианты СУИQT, основанная на клинических и этиологических признаках, была предпринята в 1985 г. А. Moss. До настоящего времени данная классификация претерпевает изменения ввиду многообразия приобретенных форм.

Приобретенный СУИQT характерен для лиц пожилого возраста, имеющих сердечно-сосудистые, цереброваскулярные патологии, сахарный диабет 2-го типа, длительно принимающих антиаритми-

ческие препараты (кроме препаратов II класса), при бесконтрольном приеме петлевых диуретиков и других препаратов, вызывающих гипокалиемию, при приеме нейролептиков, антидепрессантов.

Повышенное внимание к приобретенному СУИQT обусловлено высоким риском возникновения полиморфной пируэтной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*), частым осложнением которой является фибрилляция желудочков и ВСС [5, 6].

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) СУИQT развивается вследствие гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Увеличение массы миокарда приводит к дестабилизации процессов поляризации и реполяризации, проявляющихся нарушениями проводимости. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. в своей работе по изучению зависимости между увеличением массы миокарда ЛЖ и развитием СУИQT, установили более высокую степень выраженности изменения параметров интервала QT у пациентов с гипертрофией ЛЖ (85%), по сравнению с пациентами без признаков ремодуляции миокарда (50%) [7].

S. Peng, Y. Yu, K. Hao, в своей работе по изучению зависимости уровня повышения артериального давления (АД) при АГ, массы миокарда ЛЖ и удлинением интервала QT с дисперсией QT, доказали прямую связь между повышением систолического и диастолического АД более чем на 5 и 2,5 мм рт.ст. соответственно, и увеличением продолжительности интервала QT на 100 мсек [8].

Следовательно, изменение параметров интервала QT, таких как его продолжительность и дисперсия, можно рассматривать не только как предиктор развития сердечно-сосудистых катастроф, но и как маркер АГ и ее осложнений в виде вовлечения в патологический процесс органов-мишеней, в частности развития гипертрофии ЛЖ, а также для оценки эффективности антигипертензивной терапии [9].

Значение динамического наблюдения, с применением Холтеровского мониторирования для контроля вариабельности интервала QT, не менее важно и при ведении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Исследования в области зависимости ВСС и удлинения интервала QT, показало, что увеличение данного интервала более чем на 440 мс, ассоциировано с повышением риска ВСС у пациентов с СД 2-го типа, более чем в 3 раза [10].

Развитие СУИQT у больных с СД 2-го типа ассоциировано с таким осложнением СД, как сердечно-сосудистая форма автономной нейропатии. Данное осложнение СД диагностируется, по разным данным, у от 20 до 73% пациентов с СД [11,12].

Также, по результатам ряда исследований, предиктором развития СУИQT, является как повышение уровня постпрандиальной гликемии выше

12 ммоль/л, так и эпизоды гипогликемии ниже 4 ммоль/л, которые могли быть не замеченными пациентом ввиду развития их во время сна.

Авторами исследований была доказана аритмогенная природа ВСС, вызванная развитием фатальных аритмий на фоне СУИQT, как осложнения длительно не диагностированных эпизодов ночных гипогликемий.

Таким образом, своевременно диагностированный у пациентов с СД, СУИQT, является не только маркером наличия поражения ССС, но и сигналом о необходимости пересмотра гипогликемической терапии пациентов с СД [13-15].

Анкилозирующий спондилит (АС) является системным воспалительным заболеванием, типичным проявлением которого является поражение осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) с частыми осложнениями в виде периферического артрита и характерных внескелетных поражений (рецидивирующий увеит, артрит, миокардит, перикардит, миокардиодистрофия, апикальный фиброз легких и т. д.).

В ряде современных исследований авторы пытаются привлечь внимание к тому, что смертность в результате сердечно-сосудистых нарушений у больных АС выше общего уровня в популяции на 20-40%. Несмотря на столь высокие цифры смертности, причины большого количества сердечно-сосудистых патологий у больных с АС, до сих пор до конца не выяснены и являются важной междисциплинарной проблемой.

Внескелетные проявления, в виде поражения ССС, при АС отмечаются у 22% пациентов. К ним относят артрит, миокардит, перикардит, миокардиодистрофия, и, как следствие - нарушение процессов реполяризации, проводимости миокарда [16].

Согласно данным С.А. Roldan и соавторов, вероятность обнаружения органических и функциональных нарушений со стороны сердца и аорты, в том числе нарушение процессов реполяризации, многократно повышается при достижении пациентами 45-тилетнего возраста, со стажем заболевания более 15 лет [17].

На сегодняшний день в проводимых исследованиях не выявлено взаимосвязи между наличием сердечно-сосудистой патологии и клиническими проявлениями АС, лабораторными и инструментальными данными.

Методы стандартизированной оценки состояния больных АС, учитывающие степень активности заболевания и нарушения функции, такие как индексы BASDAI, BASFI, BASGI, а также повышение показателей СОЭ и СРБ, не имели существенных различий у больных с АС с поражением с ССС, и без нее [18-22].

Таким образом, проблема поиска универсального, малоинвазивного и низкочастотного метода

оценки риска развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с АС, имеет, несомненно, высокую актуальность [22].

Решением данной проблемы может выступить проведение у больных с АС Холтеровского мониторирования ЭКГ, с учетом суточной дисперсии интервала QT, а предиктором развития сердечно-сосудистых нарушений, в частности фатальных аритмий и ВСС – наличие СУИQT.

Механизм развития СУИQT у пациентов с АС имеет сложный патогенез, сходный с таковым при АГ, ИБС, СД или стенозом аорты.

Хроническое воспаление в совокупности с субклиническими аортитами приводит к снижению эластичности аорты, следствием чего является повышение артериальной ригидности, рост постнагрузки, ее негативное влияние на ремоделирование миокарда с развитием гипертрофии ЛЖ, нарастанием диастолической дисфункции ЛЖ. В свою очередь, это проявляется ухудшением коронарной перфузии, нарастанием гипоксии миокарда, с сопутствующими метаболическими и электролитными нарушениями.

Дислипидемия, увеличение массы миокарда ЛЖ, хроническая ишемия, нарушение ионного баланса, оказывают негативное влияние на проводящую систему сердца с развитием автономной кардионейропатии, клиническим проявлением которой является СУИQT [21].

Цель работы - изучить динамику показателей QT и QTc у пациентов с АС в зависимости от длительности заболевания и активности воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдение включены 92 пациента с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.), которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А.Семашко» и терапевтическом отделении ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница» [22].

В исследование не включались больные имеющие системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, онкологические и лимфопролиферативные процессы, сахарный диабет 1 типа и 2 типа (за исключением нарушенной толерантности к глюкозе при нормальной глюкозе крови натощак), тяжелые сопутствующие заболевания с клинически значимой функциональной недостаточностью внутренних органов.

Оценка клинической активности и функционального статуса выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов ASAS [22,23]. Для определения активности заболевания применяли индексы BASDAI (Bath

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [22, 23]. Функциональный статус оценивался по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводили обзорную рентгенографию костей таза или МРТ в режимах T2, STIR в сагиттальной проекции. Стандартная 6-канальная ЭКГ в покое использовалась с целью определения процессов деполяризации и реполяризации в миокарде, топической диагностики аритмий и нарушений проводимости, оценки наличия гипертрофии разных камер сердца.

Холтеровское мониторирование ЭКГ осуществляли согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996 г.) [24,25]. Анализировали характеристики и источник ритма, среднюю, максимальную и минимальную ЧСС за сутки, удлинение интервала QT [25,26]. Анализ полученных данных проводился с помощью методов описательной статистики (Descriptive Statistic) пакета STATISTIKA for WINDOWS 6.0 (фирма StatSoft, США).

Средний возраст пациентов с АС – $43,31 \pm 1,05$ года (от 19 до 62 лет), из них – женщины 29 (31,52%) и 63 мужчины (68,48%). Большинство пациентов были иммуногенетически позитивны по HLA B27 – 70,44%. Средняя продолжительность заболевания – $10,3 \pm 1,0$ года. Группа контроля была представлена 32 практически здоровыми особами, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний ССС, почек, органов дыхания, а также были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемой основной группой пациентов.

Большинство обследуемых пациентов (47,35%) имело развернутую стадию заболевания. Дорентгенологическая (1-ая) стадия выявлена у 28,22% больных, поздняя стадия определялась в 24,43% случаев.

У обследованных нами больных АС чаще выявлялись умеренная – 48,74% и высокая - 22,26% степени активности воспалительного процесса, низкая и очень высокая активность АС определялась в 18,56% и 10,44% случаях соответственно.

Функциональный класс больных АС имел следующее процентное распределение: I – 37,21%; II – 25,86 %; III – 24,56 %; IV – 12,37 %. Внеаксиальные проявления в виде периферического артрита и /или коксита отмечались у большинства (62,34%) исследуемых

пациентов. Из внескелетных проявлений чаще других регистрировались: увеит - 13,27%, воспалительные заболевания кишечника – 8,78%

Все больные принимали стандартизированную терапию АС, включавшую применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в полной суточной дозе. У пациентов с периферическим артритом проводилась стандартная терапия сульфасалазином в суточной дозе 2 г в течение ≥ 4 месяцев и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК) однократно при обострении периферического артрита, часть больных (15,26 %) принимали ГК в дозах от 2,5 до 10 мг в сутки (в пересчете на преднизолон). В качестве пациентов группы сравнения набрана группа практически здоровых лиц ($n=32$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ скорректированного интервала QT у больных АС при регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях, а также при расшифровке данных холтеровского мониторирования ЭКГ в сравнении с группой практически здоровых лиц. Следует отметить, что при оценке результатов ЭКГ у больных АС достоверных отличий между величинами QT и QTc у больных АС и группой контроля выявлено не было, и вышеуказанные показатели не превышали нормативных значений. Более прогностически значимыми представляется динамика величин QT/RR и QTc при проведении ХМЭКГ в разные (активный и пассивный) периоды исследования (табл. 1).

Отмечено достоверное ($p<0,01$) удлинение QT/RR максимального и среднего значения QT/RR за весь период проведения ХМЭКГ в 1,46 раза (46,10%) и в 1,22 раз (22,30%) по сравнению с аналогичными величинами у практически здоровых лиц ($p<0,01$). Кроме того, выявлены статистически значимые различия между максимальными величинами QT/RR за активный и пассивный периоды исследования, которые превосходили аналогичные показатели у пациентов группы контроля в 1,46 и 1,29 раза соответственно ($p<0,01$). Также отмечено достоверное увеличение QTc в активный период мониторирования – на 22,82% и пассивный период ХМЭКГ – на 14,95% ($p<0,01$).

Достоверных различий в параметрах удлиненных интервалов QT/RR и QTc у больных АС в зависимости от стадии заболевания, а также активности воспалительного процесса установлено не было, однако имела место тенденция к увеличению интервала QTc в активный период у пациентов с высокой и очень высокой активностью АС на 11,44% и 15,35% соответственно ($p>0,01$). В ходе исследования был выявлен факт изменения интервала QT/RR и QTc в зависимости от позитивности пациентов с АС по HLAB27. Так, у HLAB27 позитивных пациентов ($n=65$) отмечалось

Оценка значений удлинённых интервалов QT/RR и QTc у больных анкилозирующим спондилитом и контрольной группы при проведении ХМЭКГ

Показатель	Больные АС (n=92)	Группа контроля (n=32)
QT/RR макс. за весь период	0,732±0,019*	0,501±0,007
QT/RR средн. за весь период	0,532±0,018*	0,435±0,012
QT/RR макс. за активный период	0,719±0,020*	0,491±0,007
QT/RR макс. за пассивный период	0,558±0,012*	0,433±0,007
QTc средн. за активный период, с	0,506±0,009*	0,412±0,007
QTc средн. за пассивный период, с	0,469±0,007*	0,408±0,006

Примечание. * – $p < 0,01$ – достоверность между показателями больных АС и пациентов группы контроля.

удлинение QT/RR максимального значения за весь период - $0,774 \pm 0,018$ и QT/RR среднего значения за весь период $0,584 \pm 0,016$ по сравнению с 27 пациентами АС, негативными по HLAB27 антигену ($0,698 \pm 0,021$, $p < 0,01$ и $0,497 \pm 0,019$, $p < 0,05$). Кроме того, у больных АС, ассоциированного с HLAB27 выявлено достоверное увеличение QTc среднего значения за пассивный период - $0,514 \pm 0,01$ с против $0,445 \pm 0,007$ с ($p < 0,01$).

Для определения взаимосвязи между показателями интервала QT/RR и QTc и желудочковыми аритмиями был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая зависимость максимального QT/RR за весь период исследования и парными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) ($r = 0,36$; $p < 0,01$), а также групповыми ЖЭ ($r = 0,38$; $p < 0,01$), максимального QT/RR за активный период ХМЭКГ с групповыми ЖЭ ($r = 0,45$; $p < 0,01$).

Выявлена прямая корреляционная связь между максимальными значениями QTc во время дневного мониторирования с парными ЖЭ ($r = 0,45$; $p < 0,01$) и групповыми ЖЭ ($r = 0,28$; $p < 0,01$). Хотя полученная корреляционная взаимосвязь являлась достоверной, коэффициенты корреляции были невысокими.

Это свидетельствует о том, что удлинение интервалов QT/RR и QTc – хотя и не является главной детерминантой неблагоприятного исхода, все же позволяет в некоторой степени судить об увеличении риска возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий.

ВЫВОДЫ

Рациональность назначения пациентам с АС ХМЭКГ с оценкой суточной дисперсии интервала QT, вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний, обусловлена патогенетической основой развития данного синдрома у больных АС. Рутинная практика применения этого неинвазивного объективного метода исследования, с анализом и учетом суточной динамики интервала QT, позволит досто-

верно оценивать состояние ССС, корректировать терапию больных АС и проводить своевременную профилактику развития кардиоваскулярных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buber J., Mathew J., Moss A. J. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long QT syndrome types 1 and 2. *Circulation*. 2011; 123(24):2784–2791.
2. Hinterseer M., Beckmann B. M., Thomsen M. B., Pfeufer A., Dalla Pozza R., Loeff M. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1244–1248.
3. Wu G., Ai T., Kim J.J. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: A disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1 (3):193–201.
4. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R., McNitt S., Zareba W., Andrews M.L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117(17):2184–2191.
5. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *JACC*. 2008;51(24):2291–2300.
6. Тайжанова Д. Ж., Романюк Ю. Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(2):218-221.
7. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:508-511.
8. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives/S. Peng, Y. Yu, K. Hao J. *Electrocardiol.* 2006;39(2):206-210.

9. Ревишвили А. Ш., Неминуций Н. М., Баталов Р. Е. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017;89:2-104.
10. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Diabet. Care.* 2008;31(3):556–561.
11. Dimitropoulos G., Tahrani A. A., Stevens M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
12. Vinik A.I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.6.1895
13. Beom J. W., Kim J. M., Chung E. J. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Metab. J.* 2013;37(3):190–195
14. Christensen T. F., Cichosz S. L., Tarnow L. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes-bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes. *J. Diabet. Complications.* 2014;28(5):723–728.
15. Nguyen L., Su S., Nguyen H. T. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in type 1 diabetic patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013;1819–1822
16. Han C., Robinson D. W. Jr., Hackett M.V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2167–72.
17. Roldan C. A., Chavez J., Wiest P. W. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol* 1998;32(5):1397–404.
18. Godzenko A., Korsakova Y., Bochkova A. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR; 2016, Abstracts. AB0666.
19. Klingberg E., Svealv B., Tang M. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med.* 2015 Nov;128(11):1244-50. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.032. Epub 2015 Jun 4.
20. Heslinga S. C. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR\ARHR Annual Meeting, September 29, 2015.
21. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):621-629.
22. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8. doi:10.1002/art.1780270401
23. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442-52. doi:10.1136/ard.2005.04113715.
24. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. *Europ. Heart J.* 1996;17:354–381.
25. Holter N. J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science.* 1961;134:1214–1220.
26. Straus S. M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2005;26:2007–2012.

REFERENCES

1. Buber J., Mathew J., Moss A. J. Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long QT syndrome types 1 and 2. *Circulation.* 2011; 123(24):2784–2791.
2. Hinterseer M., Beckmann B. M., Thomsen M. B., Pfeufer A., Dalla Pozza R., Loeff M. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(9):1244–1248.
3. Wu G., Ai T., Kim J. J. Alpha-1-syntrophin mutation and the long QT syndrome: A disease of sodium channel disruption. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008;1(3):193–201.
4. Goldenberg I., Moss A.J., Peterson D.R., McNitt S., Zareba W., Andrews M.L. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008;117(17):2184–2191.
5. Goldenberg I., Moss A. J. Long QT syndrome. *JACC.* 2008;51(24):2291–2300.
6. Taizhanova D. Zh., Romanyuk Yu. L. long QT Syndrome: issues of diagnosis and treatment, - international journal of applied and fundamental research. 2015;3(2):218–221 (in Russ).
7. Ichkhan K., Molnar J., Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:508–511.
8. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives / S. Peng, Y. Yu, K. Hao. *J. Electrocardiol.* 2006;39(2): 206–210.
9. Revishvili A. Sh., Neminushchy N. M., Batalov R. E. All-Russian clinical recommendations for controlling the risk of sudden cardiac arrest and

sudden cardiac death, prevention and first aid. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;89:2–104. (in Russ).

10. Ziegler D., Zentai C. P., Perz S. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in diabetic and nondiabetic population: MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Diabet. Care*. 2008;31(3):556–561.
11. Dimitropoulos G., Tahrani A. A., Stevens M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17-39. doi:10.4239/wjd.v5.i1.17.
12. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.6.1895.
13. Beom J. W., Kim J. M., Chung E. J. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Metab. J*. 2013;37(3):190–195.
14. Christensen T. F., Cichosz S. L., Tarnow L. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes-bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes. *J. Diabet. Complications*. 2014;28(5):723–728.
15. Nguyen L., Su S., Nguyen H. T. Effects of hyperglycemia on variability of RR, QT and corrected QT intervals in type 1 diabetic patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013;1819–1822.
16. Han C., Robinson D. W. Jr., Hackett M. V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–72.
17. Roldan C. A., Chavez J., Wiest P. W. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol*. 1998;32(5):1397–404.
18. Godzenko A., Korsakova Y., Bochkova A. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR*; 2016, Abstracts. AB0666.
19. Klingberg E., Svealv B., Tang M. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1244-50. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.032.Epub 2015 Jun 4.
20. Heslinga S. C. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR\ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.
21. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):621-629.
22. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi:10.1002/art.1780270401
23. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52. doi:10.1136/ard.2005.04113715.
24. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. *Europ. Heart J*. 1996;17:354–381.
25. Holter N. J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science*. 1961;134:1214–1220.
26. Straus S. M., Sturkenboom M. C., Bleumink G. S. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2005;26:2007–2012.

