

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА 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> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34/а

<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Цель.** Изучить характер взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) с компонентами метаболического синдрома (МС) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследована 291 пациентка с достоверным диагнозом РА в возрасте до 60 лет. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА оценивалось наличие традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), компонентов МС (критерии Международной Федерации Диабета), проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявлены слабые ассоциации параметров ВРС с объемом талии, уровнем артериального давления, гипертриглицеридемией, гипоальфалиппротеинемией и курением. Пациентки с РА были разделены на три группы в зависимости от имеющегося количества компонентов МС. I группу (0-1 компонент МС) составили 113 женщин (39%), II группу (2-3 компонента МС) - 109 женщин (37%), III группу (4-5 компонентов МС) составили 69 женщин с РА (24%). Отмечено прогрессирующее снижение абсолютных значений и увеличение процента низких значений всех изучаемых временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС, от I к III группе женщин с РА. Также обнаружено достоверное нарастание симпато-вагального индекса от I к III группе.

**Заключение.** Сочетание нескольких компонентов МС при РА играет большую роль в развитии нарушений нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышении влияния симпатического и/или снижении влияния парасимпатического отдела нервной системы на сердечную деятельность), чем каждый ТФР ССЗ в отдельности. Нарушение автономной регуляции сердечной деятельности может быть важным звеном в патогенезе развития нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смертности у женщин с РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, вариабельность ритма сердца, метаболический синдром.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):18-24**

## Association between heart rate variability and components of the metabolic syndrome 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>  
1.V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoye shosse 34/a, Moscow, 115522 Russia  
2.I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study the relationship between heart rate variability (HRV) and components of the metabolic syndrome (MS) in women with rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Female patients (n=291) with a firm RA diagnosis under 60 years of age were examined. Evaluation of traditional cardiovascular risk factors, MS components (International Diabetes Federation criteria), 24-hour ECG monitoring were performed along with the assessment of clinical symptoms, the degree of activity and severity of RA.

**Results.** Weak associations of HRV with waist circumference, blood pressure level, hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia and smoking were found in the correlation analysis. Patients with RA were divided into three groups depending on the number of existing MS components. Group 1 (0-1 component) included 113 women (39%), group 2 (2-3 components) - 109 women (37%) and group 3 (4-5 components) - included 69 women with RA (24%). Progressive decrease in the absolute values and the increase in the percentage of the low values of all the studied time and frequency HRV indices, adjusted by age and heart rate, from the 1st to the 3rd group of women with RA were determined. Significant increase in sympathovagal index from the 1st to the 3rd group was also shown.

**Conclusion.** A combination of several components of the MS in RA plays a greater role in the development of disorders of neurovegetative autonomic control of heart activity (increased influence of the sympathetic and/or reduced influence of the parasympathetic nervous system on cardiac function) than each traditional cardiovascular risk factor taken separately. Abnormality in autonomic regulation of cardiac activity may be an important link in the pathogenesis of cardiac arrhythmias, sudden cardiac death and overall cardiovascular mortality in women with RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, heart rate variability, metabolic syndrome.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):18-24**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): diananovikova75@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с доказано высоким кардиоваскулярным риском [1-3]. Определение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативным и доступным методом оценки ве-

гетативной регуляции сердечного ритма [4, 5]. Снижение ВРС ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и внезапной сердечной смертью (ВСС) у больных, перенесших инфаркт миокарда, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) любой этиологии, сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом (МС) [6-15]. В единичных исследованиях [16-22] продемонстрировано снижение ВРС у больных РА по сравнению с лицами, не страдающими ревматическими заболеваниями (РЗ). При РА в снижение ВРС отмечен вклад длительности и активности заболевания, высокого уровня воспалительных маркеров, курения [19-22]. В исследовании Парнеса Е.Я. и соавт. [17] снижение ВРС у больных с низкой и умеренной степенью активности РА явилось предиктором желудочковых аритмий, ВСС и инфаркта миокарда. Роль метаболических нарушений в снижении ВРС при РА не изучена.

Сведения об авторах:

**Новикова Диана Сергеевна** – д.м.н., с.н.с. лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

**Попкова Татьяна Валентиновна** – д.м.н., руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний того же института

**Герасимов Андрей Николаевич** – д.ф.-м.н., заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Волков Александр Витальевич** – к.м.н., зав. лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

**Насонов Евгений Львович** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор того же института

Целью нашего исследования явилось изучение характера взаимосвязи показателей ВРС с компонентами МС у женщин с ревматоидным артритом.

## Материал и методы

Работа выполнялась в рамках программы ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН «Кардиоваскулярные нарушения и атеросклероз при ревматических заболеваниях» и одобрена этическим комитетом ФГБУ «НИИР» РАМН. В исследование включена 291 женщина с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям АКР (1987) [23]. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие. Обследование больных РА проведено по стандартам Ассоциации ревматологов России [24]. В исследование не включались лица старше 60 лет, с ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), клиническими проявлениями ХСН II-IV ФК, перенесшие мозговой инсульт, пациенты с сахарным диабетом, клапанными пороками сердца, ожирением 3-4 степени, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическими заболеваниями, клинически значимыми заболеваниями щитовидной железы.

Первичному обследованию больных РА на первом этапе предшествовал недельный период «вымывания препаратов» в случае, если обследуемые получали  $\beta$ -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); объема талии (ОТ), измерение «офисного» АД по стандартной методике, биохимическое исследование крови (липидный спектр с вычислением индекса атерогенности (ИА), глюкоза венозной крови натощак). Для определения суммарного риска развития ССО использована шкала SCORE [25]. С целью диагностики МС использовались критерии Международной Федерации Диабета [26]: наличие основного критерия – абдоминального ожирения (ОТ > 80 см) и двух дополнительных критериев: повышенное АД (систолическое АД  $\geq$  130 мм рт.ст., диастолическое АД  $\geq$  85 мм рт.ст.), дислипидемия [холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,29 ммоль/л; триглицериды (ТГ)  $\geq$  1,7 ммоль/л], гипергликемия натощак  $\geq$  5,6 ммоль/л.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием 3-х канального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период до 12 часов. К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5% от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью менее 20

часов. Анализ ВРС проводили в 24-часовом временном отрезке. Во временной области определяли следующие показатели: NNcp – среднее значение интервалов RR синусового происхождения (NN) за весь исследуемый период; SDNN – стандартное отклонение интервалов NN; SDANN – стандартное отклонение средних NN в 5-минутных отрезках времени; SDNNindex – среднее за 24 часа значение стандартных отклонений NN в 5-минутных отрезках времени; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов разностей смежных NN интервалов за 24-часовой период; pNN50 – количество интервалов NN, отличающееся от предыдущих по модулю более чем на 50 мс, выраженное в процентах к общему количеству интервалов NN. При спектральном анализе ВРС общую мощность спектра ( $1,15 \times 10^{-5}$ -0,40 Гц) – TP, мощность колебаний NN в диапазоне ультранизких частот ( $1,15 \times 10^{-5}$ -0,0033 Гц) – ULFP, мощность колебаний NN в диапазоне очень низких частот (0,0033-0,04 Гц) – VLFP, мощность колебаний NN в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – LFP, мощность колебаний NN в диапазоне высоких частот (0,15-0,40 Гц) – HFP. Далее проведено нормирование всех изучаемых показателей ВРС по возрасту и средней ЧСС согласно описанному алгоритму [27]. В качестве критериев нормальных значений использовали показатели ВРС, рассчитанные в контрольной группе (менее 5 процентиля для всех изучаемых параметров ВРС, выше 95 процентиля для индекса LF/HF): SDNNn < 112 мс, SDANNn < 103 мс, SDNNin < 43 мс, RMSSDn < 22 мс, pNN50n < 2,9%, TPn < 13975 мс<sup>2</sup>, ULFn < 11685 мс<sup>2</sup>, VLFn < 10912 мс<sup>2</sup>, LFn < 510 мс<sup>2</sup>, HFn < 126 мс<sup>2</sup>, LFn/HFn > 6,0 [27].

Статистический анализ результатов проводился при помощи статистического пакета SPSS 15.0. При описании распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление  $M \pm m$ , где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения [28]. Достоверность 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 показателей между группами использовали критерий  $\chi^2$ . Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). В том случае, когда нужно было проанализировать реальную значимость фактора риска по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста (или наличия других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под

контролем возраста (или наличия другого фактора). Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Частота традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с РА представлена в табл. 2.

Для определения спектра ТФР ССЗ, ассоциирующихся с показателями ВРС, был проведен корреляционный анализ параметров ВРС с наличием АГ, абдоминального ожирения, курения, семейного анамнеза раннего развития атеросклероза, менопаузы, гиподинамии, показателями липидного спектра крови и глюкозы у 291 женщины с РА (табл. 3). Обнаружена достоверная прямая связь таких показателей ВРС, как SDNNn, SDANNn, TPn, ULFPn с уровнем ОХС, ХС ЛВП, повышением  $TG > 1,7$  ммоль/л и их отрицательная корреляция со снижением ХС ЛВП  $< 1,29$  ммоль/л. Показатель SDNNin прямо коррелировал с уровнем ХС ЛВП и обратно – с увеличением  $OT > 80$  см, параметр VLFpн прямо ассоциировался с уровнем ХС ЛВП и имел обратную связь со снижением ХС ЛВП  $< 1,29$  ммоль/л и курением. Показатель LFP прямо коррелировал с концентрацией ХС ЛВП и имел обратную связь с повышением  $OT > 80$  см, уровнем САД и ДАД. Таким образом, показатели ВРС имеют слабую прямую корреляционную связь с уровнем общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП и слабую

обратную корреляционную связь с уровнем САД, ДАД,  $OT > 80$  см,  $TG > 1,7$  ммоль/л, ХС ЛВП  $< 1,29$  ммоль/л и курением.

Пациентки с РА были разделены на три группы в зависимости от имеющегося количества компонентов МС. В I группу (0-1 компонент МС) вошло 113 женщин с РА (39%), II группу (2-3 компонента МС) – 109 (37%), в III группу (4-5 компонентов МС) – 69 женщин с РА (24%). Частота компонентов МС и данные о суммарном риске развития ССО в I-III группах представлены в табл. 4. Наличие абдоминального ожирения как основного критерия МС и как минимум 2-х дополнительных критериев МС позволило диагностировать МС у 100% больных III группы. Частота таких компонентов как АГ, абдоминальное ожирение во II группе была высока, однако достоверных критериев МС у этих больных РА выявлено не было. Женщины с РА в III группе были достоверно старше, чем пациентки II и I групп ( $51,2 \pm 1,2$  против  $48,2 \pm 0,9$  против  $38,9 \pm 0,8$  лет, соответственно;  $p < 0,001$ ). При поправке на возраст установлено закономерное увеличение частоты абдоминального ожирения, АГ, гипертриглицеридемии, гипоальфалиппротеинемии, гипергликемии от I к III груп-

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

Показатель	Значение
Возраст, годы	45,8±0,6
Длительность РА, мес	119,2±6,4
РА ≤ 12 мес/РА 1-10 лет/РА > 10 лет, %	10/51/39
DAS 28, баллы	5,5±0,1
Рентгенологическая стадия: I/II; III/IV, %	40,8; 59,1
Индекс HAQ, баллы	1,5±0,04
Внесуставные проявления РА, %	29
РФ: серопозитивный/серонегативный, %	76/24
АЦЦП: серопозитивный/серонегативный, %	78/22
Применение ГК, %	51
Кумулятивная доза ГК, г	12,7±1,0
Доза ГК на момент обследования, г	8,2±0,3
Использование БПВП, %	76
Метотрексат/Лефлуноמיד/Плаквенил/Сульфасалазин/Другие БПВП, %	59/21/7/7/6
НПВП, %	94,2
Данные представлены как $M \pm m$ , если не указано иначе	
РА – ревматоидный артрит; DAS - Disease Activity Score; HAQ - Health Assessment Questionnaire; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	

Таблица 2. Частота традиционных факторов риска ССЗ у женщин с РА (n=291)

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л	5,65±0,08
ОХС > 5 ммоль/л, %	68,9
ХС ЛНП, ммоль/л	3,79±0,08
ХС ЛНП > 3 ммоль/л, %	74,3
TG, ммоль/л	1,15±0,05
$TG \geq 1,7$ ммоль/л, %	17,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,03
ХС ЛВП < 1,29 ммоль/л, %	47
ИА	4,50±0,09
ИА > 4, %	57
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,04
Глюкоза > 5,6 ммоль/л, %	3,3
САД, мм рт. ст.	128,3±1,3
ДАД, мм рт. ст.	78,2±0,8
АГ, %	52
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0±0,3
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , %	41,0
OT, см	82,0±0,9
OT > 80 см, %	53,8
Семейный анамнез ССЗ, %	36
Курение, %	17
Менопауза, %	47
Гиподинамия, %	45
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; OT – объем талии; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

Таблица 3. Взаимосвязь показателей ВРС с традиционными факторами риска ССЗ при РА

Показатель	SDNNn r	SDANNn r	TPn r	ULFPn r	SDNNin r	VLFPn r	LFPn r	HFPn r
ОХС, ммоль/л	0,12*	0,148	0,12*	0,12*	нд	нд	нд	нд
ХСЛВП, ммоль/л	0,13*	0,12*	0,15*	0,15*	0,14*	0,21**	0,12*	нд
ХСЛВП<1,29 ммоль/л, да/нет	-0,17**	-0,17**	-0,16*	-0,15*	нд	-0,13*	нд	нд
ТГ>1,7 ммоль/л, да/нет	0,14*	0,16*	0,14*	0,15*	нд	нд	нд	нд
ОТ>80 см, да/нет	нд	нд	нд	нд	-0,16**	нд	-0,17**	нд
САД, мм рт.ст.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-0,21**	нд
ДАД мм рт.ст.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-0,15**	нд
Курение, да/нет	нд	нд	нд	нд	нд	-0,13*	нд	нд

г – коэффициенты корреляции параметров ВРС с факторами риска; \*р – достоверность различий коэффициентов корреляции от нуля (<0,05); \*\*р – достоверность различий коэффициентов корреляции от нуля (р<0,01)  
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Таблица 4. Частота компонентов МС, менопаузы, гиподинамии и данные о суммарном риске развития ССО в I-III группах

	Группа I n=113	Группа II n=109	Группа III n=69	r <sup>1</sup>	p <sup>1</sup>	r <sup>2</sup>	p <sup>2</sup>
ОТ>80 см, %	13	69	100	0,66	<0,001	0,51	<0,001
САД>130/ДАД>85 мм рт. ст., %	8	71	88	0,66	<0,001	0,52	<0,001
ХСЛВП<1,29 ммоль/л, %	41	46	56	0,10	нд	0,31	<0,001
ТГ≥1,7 ммоль/л, %	0	14	44	0,45	<0,001	0,56	<0,001
Глюкоза>5,6 ммоль/л	1,1	2,3	7,6	0,14	0,044	0,15	0,026
МС, %	0	0	100	0,86	<0,001	0,81	<0,001
Менопауза, %	13	57	94	0,48	<0,001	0,35	<0,001
Гиподинамия, %	29	47	58	0,23	<0,001	0,14	0,032
SCORE, баллы	0,2±0,05	0,96±0,09	1,15±0,17	0,42	<0,001	0,18	0,006

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; r<sup>1</sup> – коэффициент корреляции ФР с числом компонентов МС, p<sup>1</sup> – достоверность различия частот между пациентками с РА и контрольной группой; r<sup>2</sup> – частный коэффициент корреляции ФР с числом компонентов МС с поправкой на возраст; p<sup>2</sup> – достоверность отличия частного коэффициента корреляции ФР с числом компонентов МС от 0  
ОТ – объем талии; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; МС – метаболический синдром

пе. Также обращает на себя внимание достоверное увеличение частоты менопаузы и гиподинамии от I к III группе (табл. 4). Выявлено нарастание значений суммарного риска развития ССО по шкале SCORE от I к III группе, однако в целом его значения были крайне низки: в I группу вошли только пациентки с низким риском, во II – 3,5% с умеренным риском, 96,5% – с низким риском, в III – 10,0% с умеренным риском, 90,0% с низким риском. Пациенток с высоким риском по шкале SCORE ни в одной из групп не выявлено. Достоверных различий в этих группах по уровню ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), частоте курения, семейному анамнезу ССЗ обнаружено не было.

Обнаружено прогрессирующее снижение абсолютных значений и увеличение процента низких значений всех изучаемых временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС, от I к III группе женщин с РА (табл. 5). Наиболее резкое падение ВРС отмечено в III группе женщин с РА: снижение параметров ВРС наблюдается у них в 2-4 раза чаще, чем у больных РА с минимальным количеством компонентов

МС. Кроме того, обнаружено достоверное нарастание симпато-вагального индекса от I к III группе. При внесении поправок на наличие менопаузы и гиподинамии ассоциация количества компонентов МС и параметров ВРС осталась достоверной.

Различий между группами I-III по характеристикам РА (длительность, активность заболевания DAS28, индекс HAQ, уровни воспалительных маркеров (С-реактивный белок, лейкоциты), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), аутоантител (РФ IgM, АЦЦП), проводимой терапией выявлено не было, за исключением меньшего использования базисных противоревматических препаратов (БПВП) в группе III (I – 77%, II – 79%, III – 60%, p=0,031).

### Обсуждение

В нашей работе впервые выявлено прогрессирующее снижение показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС, по мере увеличения количества компонентов МС у женщин с РА. Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание ТФР ССЗ при РА играет большую

Таблица 5. Средние уровни и частота низких значений показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС<sub>ср</sub>, в I-III группах

Показатели ВРС	Группа I (n=113)	Группа II (n=109)	Группа III (n=69)	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
SDNNn, мс	150±3,1	144±4,0	136±5	0,005	0,003
↓SDNNn, %	10	13	27	0,023	0,023
SDANNn, мс	140±3	131±4	124±5	0,013	0,008
↓SDANNn, %	15	19	29	0,002	<0,001
TPn, мс <sup>2</sup>	24207±936	23309±1379	20103±1394	0,014	0,007
↓TPn, %	13	19	37	<0,001	<0,001
ULFn, мс <sup>2</sup>	22894±880	20469±1288	17647±1309	0,025	0,014
↓ULFn, %	15	20	35	<0,001	<0,001
SDNNin, мс	58±1	53±1	48±1	<0,001	0,001
↓SDNNin, %	7	14	29	0,002	0,002
VLFn, мс <sup>2</sup>	1661±49	1496±58	1424±73	0,018	0,012
↓VLFn, %	10	21	32	0,005	0,002
LFn, мс <sup>2</sup>	1205±78	1008±80	798±69	0,003	0,012
↓LFn, %	9	18	33	0,002	0,003
RMSSDn, мс	36±2	31±1	26±1	<0,001	0,005
↓RMSSDn, %	15	26	38	0,007	0,01
pNN50n, %	11,8±0,9	8,2±0,7	6,0±0,8	<0,001	0,006
↓pNN50n, %	15	22	35	0,026	0,026
HFn, мс <sup>2</sup>	438±37	321±43	226±29	0,002	0,04
↓HFn, %	14	20	39	0,002	0,004
LFn/HFn	3,3±0,2	4,2±0,3	4,9±0,3	0,034	0,041
↑LFn/HFn	13	17	30	0,034	0,041

Данные представлены как M±m, если не указано иначе; p<sup>1</sup> – достоверность различия средних (для дискретных – частот) между 3 группами; p<sup>2</sup> – достоверность различий с учетом поправки на наличие менопаузы и гиподинамии. Обозначения в тексте

роль в развитии нарушений нейровегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышении влияния симпатического и/или снижении влияния парасимпатического отделов нервной системы на сердечную деятельность), чем каждый ТФР в отдельности.

Ранее было продемонстрировано снижение ВРС у больных РА по сравнению с лицами без ревматических заболеваний и важная роль болезнь-обусловленных факторов в развитии кардиальной автономной дисфункции [19-22]. В тоже время роль ТФР ССЗ в снижении ВРС при РА изучена недостаточно. Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о взаимосвязи величины ВРС с такими ТФР, как возраст, АГ, курение, дислипидемия и, как следствие, суммарным риском развития коронарных осложнений у больных РА, однако существенным недостатком этой работы является отсутствие коррекции результатов по возрасту и ЧСС [21].

При РА сочетание двух и более ТФР ССЗ наблюдается у подавляющего большинства пациентов [29]. По нашим данным, у 61% из 291 женщины с РА молодого и среднего возраста выявлено 2 и более компонента МС, у 24% больных диагностирован МС. Высокая частота МС при РА может быть обусловлена ключевой ролью аутоиммунного воспаления в формировании инсулинорезистентности (ИР). Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6 и

ФНО-α, приводит к нарушениям нейросекреции в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, вызывая гиперкортизолемию и впоследствии – ИР [30]. Развитие ИР и гиперлептинемии [31] инициирует патогенетический каскад нейрогуморальных реакций, основными звеньями которого являются вегетативная дисфункция с гиперсимпатикотонией [32] и повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33,34]. В свою очередь гиперактивация симпатической нервной системы при МС является важным патогенетическим фактором развития и усугубления проявлений ИР. Кроме того, по нашим данным, у женщин с РА, как и в общей популяции [35], наступление менопаузы и гиподинамия усугубляют выраженность метаболических нарушений.

Практически все компоненты МС являются независимыми факторами риска развития ССЗ, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивает опасность их развития. Риск смерти от ССЗ у пациентов с МС повышен в 3-4 раза [26]. Доказано, что наличие МС сопровождается риском не только развития ИБС, но и наступления ВСС [37,38]. У больных РА с наличием МС также показана бóльшая распространенность атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [39,40].

В настоящее время установлено, что нарушения нейро-гуморальной регуляции кровообращения играют

важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение нейровегетативной регуляции сердечной деятельности может частично обуславливать увеличение частоты жизнеугрожающих аритмий, ИБС, ВСС и общей сердечно-сосудистой смертности у больных с МС [15,37,38]. В связи с этим актуальным является изучение комплексного воздействия ТФР на выраженность кардиальной автономной нейропатии при РА.

При проведении корреляционного анализа между показателями ВРС и каждым ТФР в отдельности выявлены лишь слабые ассоциации некоторых параметров ВРС с уровнем АД, курением, ОТ, гипертриглицеридемией и гипоальфалипотеинемией. Обращает на себя внимание наличие прямой, а не обратной корреляционной связи показателей, отражающих общую ВРС (SDNN, SDANN, TP, ULF) с ОХС. Эти результаты дополняют гипотезу о парадоксальной ассоциации низкого уровня липидов с высоким риском ССЗ и смертности при РА. Мясоедовой Е.Е. и соавт. продемонстрировано, что у больных РА более низкие уровни ОХС и ХС ЛПНП ассоциированы с повышением риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом риск ССЗ существенно повышался с нарастанием воспалительной активности (в частности, при увеличении СОЭ > 30 мм/ч) [41]. Известно, что при активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов (ОХС, ХС ЛНП и в большей степени – «антиатерогенных» липопротеидов (ХС ЛВП), что приводит к увеличению индекса атерогенности) [42]. Кроме того, парадоксальная прямая корреляционная связь величины ВРС и ОХС может быть связана с особенностями механизмов формирования и прогностической значимости изменений липидного обмена у женщин. Низкий ХС ЛПВП и увеличение ТГ у женщин являются более значимыми предикторами ССО, чем уровень ОХС, ХС ЛНП [43,44].

В нашем исследовании у пациенток с РА с 2 и более компонентами МС выявлено согласованное снижение временных, спектральных показателей ВРС и увеличение симпатовагального индекса. Подобный феномен обусловлен подавлением парасимпатического и/или активацией симпатического звена вегетативной регуляции, что отвечает современным представлениям о патогенетической роли гиперсимпатикотонии в формировании МС. Результаты настоящей работы согласуются с данными ряда авторов о снижении ВРС при наличии МС у лиц без ревматических заболеваний [45-53]. Так, в исследовании ARIC (n=2359) наличие МС ассоциировалось с достоверным снижением ВРС – мощности колебаний NN в диапазоне низких (LF) и высоких (HF) частот [45]. В исследовании Whitehall II (n=2197) каждый компонент МС и наличие МС коррелировали с достоверным снижением LF и HF [46]. В

исследовании Cardiovascular Health Study наличие >2 компонентов МС ассоциировалось со снижением общей мощности спектра колебаний NN(TP) и мощности колебаний NN в диапазоне ультранизких частот (ULF) [47]. В работе Хурс Е.М. и соавт. [48] у больных с МС отмечено существенное снижение ВРС по сравнению с больными гипертонической болезнью без МС. Min K.В. и соавт. [49] также выявлена обратная корреляция всех компонентов МС с показателями ВРС (SDNN, LF, HF) по данным 5-минутных записей ЭКГ, и прогрессирующее снижение ВРС по мере увеличения количества компонентов МС. В исследовании Assoumou H.G. и соавт. [50] продемонстрирована более тесная связь наличия МС с показателями суточной ВРС, чем с параметрами ВРС, полученными при 5-минутной регистрации ЭКГ. Таким образом, результаты нашей работы подтверждают важную роль автономной нервной системы в патогенезе МС у женщин с РА. В тоже время одномоментный характер нашего исследования не позволяет выявить причинно-следственные связи между нарушениями вегетативной регуляции сердечной деятельности и развитием МС.

Важно отметить, что больные РА с МС реже получали терапию базисными противовоспалительными препаратами. Эти результаты косвенно могут свидетельствовать о необходимости проведения адекватной базисной терапии с целью снижения кардиоваскулярного риска. Ранее было показано, что у пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину (и другими проявлениями МС) наблюдается более высокая активность РА, а эффективная противовоспалительная терапия может снижать выраженность ИР [54].

## Заключение

Таким образом, сочетание нескольких компонентов МС при РА играет большую роль в развитии нарушений нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышении влияния симпатического и/или снижении влияния парасимпатического отделов нервной системы на сердечную деятельность), чем каждый ТФР ССЗ в отдельности. Нарушение автономной регуляции сердечной деятельности может быть важным звеном в патогенезе развития нарушений ритма сердца, ИБС, ВСС и общей сердечно-сосудистой смертности у больных с РА. Клиническое применение полученных нами данных будет возможно после проведения проспективных исследований с оценкой «твердых» конечных точек для определения роли сниженной ВРС как фактора риска развития ССЗ у женщин с РА и метаболическими нарушениями.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rheumatology: clinical guidelines*. Moscow: Geotar Media; 2010: 678-702. Russian (Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В: Насонов Е.Л., редактор. Ревматология: клинические рекомендации. М.: Геотар-Медиа; 2010: 678-702).
- Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010; 69:325-31. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:253-61.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
- Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *JACC* 1999; 34(3):912-48.
- Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 15(2):52-3.
- Kleiger R.E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
- Bigger J.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-71.
- Tapanainen J.M., Thomsen P.E., Kober L. et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:347-52.
- Yi G., Goldman J.H., Keeling P.J. et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77(2):108-14.
- Nolan J., Batin P.D., Andrews N. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98:1510-6.
- Schroeder E.B., Chambless L.E., Liao D. et al. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes care* 2005; 28(3):668-74.
- Ko S.H., Song K.H., Park S.A. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med* 2008; 25(10):1171-7.
- Huikuri H., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. et al. HR variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77(12):1073-7.
- Park S.K., Schwartz J., Weisskopf M. et al. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA normative aging study. *Environ Health Perspect* 2006; 114(11):1718-24.
- Evrengül H., Dursunoglu D., Cobankara V. et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004; 24(4):198-202.
- Parnes E.Y., Krasnosel'skii M.J., Tsurko V.V. et al. Long-term prognosis in patients with rheumatoid arthritis, according to baseline heart rate variability. *Therapeutic Archive* 2005; (9):77-80. Russian (Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В. и др. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. Тер Архив 2005; (9):77-80).
- Stojanovich L., Milovanovich B., de Luka S.R. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* 2007; 16(3):181-5.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Ivanov D.S. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract* 2007; 61:777-83.
- Novikova D.S., Popkova T.V., Gava T.N. et al. Comparative evaluations of heart rate variability parameters, disease activity and markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann rheum diseases* 2008; 67(suppl II):308.
- Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI et al. The clinical significance of heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine* 2009; (1):27-32. Russian (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и соавт. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. Клиническая Медицина 2009; (1):27-32).
- Anichkov DA, Platonova AA. The clinical significance of heart rate variability (according to 5-minute and 24-hour ECG recordings) in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacother Card* 2009; (1):77-82. Russian (Аничков Д.А., Платонова А.А.. Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; (1):77-82).
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Nasonov EL, editor. *Rheumatology. Clinical recommendations*. Moscow: Geotar Media; 2010. Russian (Насонов Е.Л., редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).
- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003;171:145-55.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. et al. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
- Novikova DS, Gerasimov AN, Popkova TV et al. Comparison of heart rate variability normalized by age and heart rate in women with rheumatoid arthritis and rheumatic diseases zhenschinbez. *Rational Pharmacother Card* 2013; 9 (2):127-32. Russian (Новикова Д.С., Герасимов А.Н., Попкова Т.В. и др. Сравнение показателей вариабельности ритма сердца, нормированных по возрасту и частоте сердечных сокращений, у женщин с ревматоидным артритом и женщин без ревматических заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):127-32).
- Gerasimov A.N. *Medical statistics*. Moscow: MIA; 2007. Russian (Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА; 2007).
- Popkova TV, Helkovskaya AN, Mach ES, et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Therapeutic Archive* 2007; (5): 9-14. Russian (Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. Тер Архив; 2007; (5):9-14).
- Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular risk factors in rheumatic diseases: relationship with inflammation. *Consilium Medicum* 2010 (2):112-8. Russian (Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. Consilium Medicum 2010; (2):112-8).
- Sidiropoulos P.I., Karvounaris S.A., Boumpas D.T. Metabolic syndrome in rheumatic disease: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthr Research Therapy* 2008;10:207.
- Mancia G, Bousquet P, Elghozi J et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25:909-20.
- Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:129-52.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2404-11.
- Bragina AE, Salimzhanova YN, Panfilova EJ, Fomina IG. State of the renin-angiotensin-aldosterone system in women with hypertension in menopause. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4 (6):92-7. Russian (Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н., Панфилова Е.Ю., Фомина И.Г. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2005;4(6):92-7).
- Podzolkov VI, Bragina AE, Panferova EK. Vegetative status and its relationship to humoral factors in perimenopausal women. *Systemic Hypertension* 2010; (4):62-7. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе. Системные Гипертензии 2010; (4):62-7).
- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321(4):1213-9.
- Ash-Bernal R, Peterson LR. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Cardiometab Syndr* 2006;1:25-8.
- Desseinh P.H., Tobias M., Veller M.G. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:2425-32.
- Chung C.P., Oeser A., Joseph F. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):756-63.
- Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):482-7.
- Choi E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:460-9.
- Manolio TA., Pearson T.A., Wenger N.K., et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2:161-76.
- Bass K.M., Newschaffer C.J., Klag M.J., Bush T.L. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153:2209-16.
- Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E. et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998; 21:2116-22.
- Hemingway H., Shipley M., Brunner E. et al. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation* 2005; 111:3071-7.
- Stein P.K., Barzilay J.I., Domitrovich P.P. et al. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study. *Diabet Med* 2007; 24:855-63.
- Khurs EM, Andreev PV, Poddubnaya AV, et al. Autonomic imbalance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Clinical Medicine* 2010; (6): 39-43. Russian (Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В. и соавт. Вегетативный дисбаланс в патогенезе метаболического синдрома. Клиническая Медицина 2010; (6): 39-43).
- Min K.B., Min J.Y., Paek D., Cho S.I. The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31(5):584-91.
- Assoumou H.G., Pichot V., Barthelemy J.C. et al. Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: the PROOF study. *Rejuvenation Res* 2010; 13(6):653-63.
- Nevezorova VA, Abramov EA, Vlasenko A. Features of lipid profile, blood pressure variability and heart rate in patients with clinical manifestations of the metabolic syndrome. *Herald Arrhythmologists* 2004; 36:27-30. Russian (Невзорова, В. А., Абрамов, Е. А., Власенко, А. Н. Особенности липидного спектра, вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома. Вестник Аритмологии 2004; 36:27-30).
- Kratnov AE, Klimachova OB, Tretyakov CB Influence factors of the metabolic syndrome change of heart rate variability. *Modern Technologies in Medicine* 2011; (3):102-5. Russian (Кратнов А.Е., Климанчева О.В., Третьяков С.В. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение вариабельности ритма сердца. Современные Технологии в Медицине 2011; (3):102-5).
- Gehi A., Lampert R., Veledar E. et al. A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(4):422-8.
- Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:83-6.

Поступила: 06.02.2014

Принята в печать: 07.02.2014