

# СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

## Параметры вариабельности сердечного ритма у больных системной склеродермией: взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией

Аветисян Г. Р.<sup>1\*</sup>, Аничков Д. А.<sup>1</sup>, Клименко А. А.<sup>1,2</sup>, Донцова А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ, Москва, Россия

**Цель.** Изучить показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных системной склеродермией (ССД) и их взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией.

**Материал и методы.** В исследование включены 48 больных ССД и 43 здоровых лица. Проводили определение ВСР по данным электрокардиограммы (ЭКГ), записанной в покое при спокойном дыхании (5-мин фрагмент) и по данным суточного мониторирования ЭКГ (амбулаторно).

**Результаты.** По данным 5-мин записей ЭКГ у больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлены повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $p=0,023$ ) и изменения частотных параметров ВСР: снижение показателей HFlog и HFn.u. ( $p=0,046$  и  $p=0,027$  соответственно), повышение показателя LF ( $p=0,018$ ) и отношения LF/HF ( $p=0,016$ ). По данным суточного мониторирования ЭКГ у больных ССД наблюдаются повышение ЧСС, снижение SDNNidx и pNN50 за весь период записи и в дневное время, статистически значимое снижение большинства параметров ВСР (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD и pNN50) в ночное время. По данным 5-мин записей ЭКГ выявлена взаимосвязь между показателями ЧСС (meanRR и meanHR) и длительностью синдрома Рейно ( $R=0,31$ ,  $p=0,034$ ;  $R=-0,30$ ,  $p=0,043$ ). При наличии поражения сердца в анамнезе у больных ССД по данным суточного мониторирования отмечались более низкие показатели SDNNidx<sub>all</sub>, SDNNidx<sub>day</sub>, SDNNidx<sub>night</sub>, pNN50<sub>night</sub>; по данным 5-мин записей ЭКГ — более низкие значения total power, LFmc<sup>2</sup>, LFlog, SD2. При наличии поражения легких отмечается более высокая ЧСС по показателям meanRR, meanHR и meanNN<sub>day</sub> (по данным 5-мин и суточных записей ЭКГ). Выявлены корреляции между уровнем С-реактивного белка и нелинейными параметрами ВСР (по данным 5-мин записей ЭКГ) SD2/SD1 ( $R=-0,419$ ,  $p=0,015$ ) и DFA<sub>α1</sub> ( $R=-0,419$ ,  $p=0,015$ ). У больных ССД, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов, отмечаются более высокие значения временных параметров ВСР по данным суточного мониторирования ЭКГ ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** У больных ССД наблюдаются снижение частотных, временных и нелинейных показателей ВСР по данным коротких и суточных записей ЭКГ. Выявлена потенциально неблагоприятная взаимосвязь нелинейных показателей ВСР и концентрации С-реактивного белка, а также корреляции ЧСС с длительностью синдрома Рейно и ВСР — с поражением легких и сердца. Терапия блокаторами медленных кальциевых каналов ассоциирована с улучшением циркадного ритма ВСР.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, поражение легких, поражение сердца, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование электрокардиограммы, С-реактивный белок, блокаторы медленных кальциевых каналов.



**Для цитирования:** Аветисян Г. Р., Аничков Д. А., Клименко А. А., Донцова А. И. Параметры вариабельности сердечного ритма у больных системной склеродермией: взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(3):264-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3193. EDN: VLAHOA

### Heart rate variability parameters in patients with systemic sclerosis: association with disease characteristics and therapy

Avetisyan G. R.<sup>1\*</sup>, Anichkov D. A.<sup>1</sup>, Klimenko A. A.<sup>1,2</sup>, Dontsova A. I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

**Aim.** To study heart rate variability (HRV) parameters in patients with systemic sclerosis (SSc) and their relationship with disease characteristics and therapy.

**Material and methods.** A study included 48 SSc patients and 43 healthy individuals. HRV was assessed using electrocardiography (ECG) data recorded at rest during quiet breathing (a 5-minute ECG fragment) and ambulatory 24-hour ECG monitoring.

**Results.** According to 5-minute ECG recordings, in patients with SSc, an increase in heart rate ( $p=0,023$ ) and changes in HRV frequency parameters were detected compared with the control group: a decrease in HFlog and HFn.u. ( $p=0,046$  and  $p=0,027$ , respectively), an increase in LF ( $p=0,018$ ) and the ratio LF/HF ( $p=0,016$ ). According to ambulatory ECG monitoring data, patients with SSc have increased heart rate, decreased SDNNidx and pNN50 during the entire recording period and during the daytime, and a statistically significant decrease in most HRV parameters (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD and pNN50) at night. According to 5-minute ECG recordings, a relationship was found between heart rate (meanRR and meanHR) and the duration of Raynaud's syndrome ( $R=0,31$ ,  $p=0,034$ ;  $R=-0,30$ ,  $p=0,043$ ). In the presence of a history of heart damage in patients with SSc, according to ambulatory monitoring data, lower SDNNidx<sub>all</sub>, SDNNidx<sub>day</sub>, SDNNidx<sub>night</sub>, pNN50<sub>night</sub> were noted, according to 5-minute ECG recordings — lower values of total power, LFmc<sup>2</sup>, LFlog, SD2. In the presence of lung damage, there is a higher heart rate according to meanRR, meanHR and meanNN<sub>day</sub> (according to 5-minute and ambulatory ECG recordings). Correlation between C-reactive protein (CRP) level of and SD2/SD1 were revealed according to 5-minute ECG recordings ( $R=-0,419$ ,  $p=0,015$ ), DFA<sub>α1</sub> ( $R=-0,419$ ,  $p=0,015$ ). Patients with SSc taking calcium channel blockers (CCB) had higher values of HRV time parameters according to ambulatory ECG monitoring ( $p<0,05$ ).

**Conclusion.** SSC patients exhibited reduced frequency-domain, time-domain, and nonlinear HRV parameters in both short-term and 24-hour ECG recordings. A potentially unfavorable relationship was identified between nonlinear HRV parameters and C-reactive protein (CRP) levels, as well as correlations of heart rate (HR) with Raynaud's syndrome duration, and HRV with lung and heart involvement. CCB therapy was associated with improved circadian rhythm of HRV.

**Keywords:** systemic sclerosis, lung involvement, heart involvement, heart rate variability, 24-hour ECG monitoring, C-reactive protein, calcium channel blockers.

**For citation:** Avetisyan G.R., Anichkov D.A., Klimenko A.A., Dontsova A.I. Heart rate variability parameters in patients with systemic sclerosis: association with disease characteristics and therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(3):264-274. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3193. EDN: VLAHOA

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): avetisyan.gr@yandex.ru

Received/Поступила: 12.05.2025

Review received/Рецензия получена: 12.06.2025

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

## Введение

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся фиброзом кожи и внутренних органов. Поражение сердечно-сосудистой системы определяет около ¼ причин смертности у пациентов с ССД [1]. У больных ССД частота внезапной сердечной смерти по меньшей мере в 10 раз выше, чем в популяции и составляет 1,0-3,3% в год [2].

Снижение variability сердечного ритма (BCP), отражающее автономную дисфункцию сердца — независимый предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда и у здоровых лиц [3-5].

У больных ССД снижение BCP ассоциируется с ремоделированием сердца, нарушением моторики пищевода, обширным фиброзом кожи и наличием анти-Scl-70 [6, 7]. В единичных исследованиях изучены нелинейные параметры BCP, циркадные ритмы BCP и их ассоциации с применяемой терапией [8, 9].

Цель исследования — изучить показатели BCP (по данным 5-мин и 24-ч записей электрокардиограммы (ЭКГ) у больных ССД и оценить их взаимосвязь с характеристиками заболевания и проводимой терапией.

## Материал и методы

В исследование включены 48 больных ССД и 43 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц. Исследование проводилось на базе кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ИКМ Пироговского Университета в период с декабря 2022 по декабрь 2024 гг. Все больные ССД наблюдались амбулаторно в межкрупном ревматологическом центре ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и включены в регистр московской популяции больных системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями «РЕМИССИЗ»; контрольная группа сформирована из сотрудников кафедры, межкрупного ревматологического центра и их родственников.

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол №224 от 19.12.2022), от всех участников получено согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: женский пол; возраст 18-65 лет; диагноз ССД (по критериям прогрессирующего системного склероза ACR/EULAR 2013) [10].

Критерии невключения: другие ревматические заболевания; наличие в анамнезе документированной/симптоматической ишемической болезни сердца, клинических проявлений хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса и/или фракции выброса левого желудочка <50% по данным эхокардиографии, периферического атеросклероза (с клиническими проявлениями), фибрилляции предсердий и других гемодинамически значимых аритмий, нарушения мозгового кровообращения, полинейропатии; наличие в анамнезе верифицированного диагноза сахарного диабета 1 или 2 типа и/или заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции; прием бета-адреноблокаторов; острые воспалительные заболевания, психические заболевания, алкоголизм и употребление наркотиков, прием психотропных препаратов.

У всех участников исследования оценивали базовые демографические и антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ)), показатели гемодинамики (измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматическим прибором с манжетой на плечо).

У больных ССД по данным представленной медицинской документации оценивали следующие характеристики заболевания: длительность с момента появления первых симптомов и установки диагноза, длительность синдрома Рейно, форму заболевания, поражение систем органов согласно диагнозу, получаемую плановую терапию, уровень С-реактивного белка (СРБ).

Участникам исследования устанавливали Холтеровский регистратор МТ-100 с частотой дискретиза-

ции сигнала 500 Гц (Schiller AG, Швейцария) и регистрировали ЭКГ на протяжении 10 мин в положении лежа на спине при произвольном дыхании в тихой комнате. При необходимости проводилась ручная коррекция и маркировка QRS комплексов в программе MT-200 (Schiller), входящей в комплект поставки Холтеровской системы, и из записи выделяли 5-мин фрагмент — участок ЭКГ между 180 с и 480 с. Для анализа ВСП полученные фрагменты NN-последовательностей экспортировали в программу Kubios HRV Standard 3.5.0 (Kubios Oy, Финляндия).

После регистрации ЭКГ в покое прибор Schiller MT-100 устанавливали для проведения суточного мониторингирования ЭКГ. «Участникам рекомендовали соблюдать обычный режим активности и вести дневник с указанием происходящих событий и времени ночного сна. Анализ ВСП по данным суточного мониторингирования ЭКГ проводили с помощью программы MT-200. После автоматической обработки проводили ручную коррекцию и маркировку QRS-комплексов» [11].

По данным 5-мин фрагмента ЭКГ покоя оценивали следующие показатели ВСП: MeanRR — среднее значение интервалов RR; MeanHR — средняя частота сердечных сокращений; временные параметры ВСП: SDNN — стандартное отклонение интервалов NN; r-MSSD — среднееквадратичное значение последовательных пар интервалов NN; pNN50 — доля NN50, делённая на общее количество NN; RR triangular index — триангулярный индекс (интеграл гистограммы интервалов RR, деленный на высоту гистограммы); TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN; Stress Index — стрессовый индекс Баевского; частотные (быстрое преобразование Фурье) параметры ВСП: total power ( $\text{mc}^2$ , log) — общая мощность спектра; VLF ( $\text{mc}^2$ , log) — мощность спектра в диапазоне очень низких частот; LF ( $\text{mc}^2$ , log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне низких частот; HF ( $\text{mc}^2$ , log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF/HF — отношение LF к HF; нелинейные параметры ВСП: SD1 — стандартное отклонение, перпендикулярное линии тождества на графике Пуанкаре; SD2 — стандартное отклонение вдоль линии тождества на графике Пуанкаре; SD2/SD1 — соотношение между SD2 и SD1; ApEn — аппроксимированная энтропия; SampEn — сэмплированная энтропия; DFA  $\alpha_1$  — наклон краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе; DFA  $\alpha_2$  — наклон флуктуаций в долгосрочной перспективе при детрендном флуктуационном анализе; PNS Index — индекс парасимпатической нервной системы; SNS Index — индекс симпатической нервной системы.

По данным суточной записи ЭКГ оценивали временные параметры ВСП за весь период исследования, дневной и ночной периоды (время ночного сна устанавливали с 23:00 до 07:00 и при необходимо-

сти корректировали согласно дневнику пациента): MeanNN (MeanNN<sub>all</sub>, MeanNN<sub>day</sub>, MeanNN<sub>night</sub>) — среднее значение интервалов NN; SDNN (SDNN<sub>all</sub>, SDNN<sub>day</sub>, SDNN<sub>night</sub>) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ; SDANN (SDANN<sub>all</sub>, SDANN<sub>day</sub>, SDANN<sub>night</sub>) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации; SDNNidx (SDNNidx<sub>all</sub>, SDNNidx<sub>day</sub>, SDNNidx<sub>night</sub>) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам периода мониторингирования; r-MSSD (r-MSSD<sub>all</sub>, r-MSSD<sub>day</sub>, r-MSSD<sub>night</sub>) — среднееквадратичное значение последовательных пар интервалов NN; pNN50 (pNN50<sub>all</sub>, pNN50<sub>day</sub>, pNN50<sub>night</sub>) — доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов NN.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США), StatTech v. 4.7.1 (ООО "Статтех", Россия). Соответствие непрерывных переменных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (в связи с выборкой <50 наблюдений). По результатам анализа все количественные показатели представлены как медиана (Me) и квартили (Q1; Q3). Категориальные переменные представлены как абсолютные и относительные (%) частоты.

Для сравнения непрерывных переменных в двух группах применяли U-критерий Манна–Уитни, в трех группах и более — критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения относительных частот при анализе четырехпольных таблиц сопряженности применяли критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 5). Применяли двусторонние варианты статистических критериев. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (отношение шансов (ОШ); 95% доверительный интервал (ДИ)). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Клиническая характеристика больных ССД и лиц контрольной группы

Больные ССД и здоровые лица, составившие контрольную группу, статистически значимо не различались по возрасту, антропометрическим и гемодинамическим показателям (табл. 1). Клиническая характеристика больных ССД представлена в табл. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ССД и лиц контрольной группы

| Показатель             | Больные ССД (n=48) | Контрольная группа (n=43) | p-value |
|------------------------|--------------------|---------------------------|---------|
| Возраст, лет           | 52 [46; 56]        | 48 [40; 55]               | 0,209   |
| Рост, м                | 164 [162; 169]     | 165 [160; 170]            | 0,802   |
| Вес, кг                | 64,5 [58,5; 74]    | 69 [60; 77]               | 0,180   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 24,1 [22,1; 26,7]  | 25,2 [22,2; 28,5]         | 0,206   |
| ОТ, см                 | 79 [75,5; 89]      | 83 [75; 91]               | 0,536   |
| ОБ, см                 | 101 [96; 106]      | 104 [99; 108]             | 0,200   |
| ОТ/ОБ                  | 0,78 [0,8; 0,9]    | 0,8 [0,8; 0,8]            | 0,743   |
| САД, мм рт.ст.         | 110,5 [103,5; 120] | 120 [110; 130]            | 0,042   |
| ДАД, мм рт.ст.         | 76 [70; 81]        | 80 [70; 83]               | 0,233   |
| ЧСС, уд./мин           | 75 [70; 82]        | 72 [68; 80]               | 0,102   |

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]  
 ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССД — системная склеродермия, ЧСС — частота сердечных сокращений

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ССД (n=48)

| Показатель                                                                                                                                 | Значение                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Длительность ССД с появления первых симптомов, лет                                                                                         | 3 [2; 7,5]                                                            |
| Длительность ССД с момента установления диагноза, лет                                                                                      | 8 [4; 21]                                                             |
| Длительность синдрома Рейно, лет                                                                                                           | 8 [5; 16]                                                             |
| Форма заболевания:<br>диффузная<br>лимитированная                                                                                          | 9 (18,4)<br>40 (81,4)                                                 |
| Поражение:<br>кожи<br>сосудов<br>суставов/мышц<br>сердца<br>легких<br>желудочно-кишечного тракта                                           | 46 (93,9)<br>49 (100)<br>22 (44,9)<br>4 (8,2)<br>24 (49)<br>28 (57,1) |
| Проводимая терапия:<br>глюкокортикоиды<br>блокаторы медленных кальциевых каналов<br>гидроксихлорохин<br>микофенолата мофетил<br>силденафил | 21 (43,8)<br>24 (48)<br>18 (37,5)<br>14 (29,2)<br>10 (20,8)           |

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] или n (%)  
 ССД — системная склеродермия

У 4 пациентов с поражением сердца отмечалось наличие адгезивного перикардита в анамнезе, другие поражения сердца у пациентов установлены не были. В структуре поражения легких неспецифическая интерстициальная пневмония встречалась в 11 (45,8%) случаев, обычная интерстициальная пневмония — в 1 (4,2%) случае, organizing pneumonia — в 1 случае (4,2%). У 11 (45,8%) пациентов был указан наличие интерстициального заболевания легких без уточнения паттерна. Терапию ССД (глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, вазодилататоры) получали 47 больных. 18 человек принимали ингибиторы протонной помпы с целью про-

филактики и лечения поражения желудочно-кишечного тракта, 17 пациентов принимали витамин D для профилактики остеопороза.

В 4 случаях ранее был установлен диагноз гипертонической болезни I стадии, проводилась антигипертензивная терапия: 3 пациента принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ((иАПФ): периндоприл 5 мг в сут. в 2 случаях, лизиноприл 10 мг в сут. — в 1) в комбинации с блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК), один пациент — иАПФ лизиноприл 10 мг в сут. (без БМКК). Другая лекарственная терапия, за исключением указанной, не проводилась.

### BCP по данным 5-мин записей ЭКГ в покое

У больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлены повышение ЧСС ( $p=0,023$ ) и изменения частотных параметров BCP: снижение HFlog и HFn.u. ( $p=0,046$  и  $p=0,027$  соответственно), повышение LF ( $p=0,018$ ) и отношения LF/HF ( $p=0,016$ ) (табл. 3). Статистически значимые различия временных и нелинейных параметров BCP между группами не зарегистрированы.

### BCP по данным суточного мониторингирования ЭКГ

У больных ССД по сравнению с контрольной группой наблюдаются повышение ЧСС, снижение SDNNidx и pNN50 за весь период записи и в дневное время (табл. 4). Выявлено статистически значимое снижение большинства параметров BCP (meanNN, SDNN, SDNNidx, rMSSD и pNN50) у больных ССД в ночное время по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Параметры BCP по данным 5-мин записей ЭКГ в покое

| Показатель                   | Больные ССД (n=48)   | Контрольная группа (n=43) | p-value      |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Временные параметры</b>   |                      |                           |              |
| MeanRR, мс                   | 836,5 [742; 924,5]   | 897 [819; 943]            | <b>0,022</b> |
| MeanHR, уд./мин              | 72 [65; 80]          | 67 [64; 73]               | <b>0,023</b> |
| SDNN, мс                     | 21,35 [15,5; 32,8]   | 24 [17,9; 33,8]           | 0,551        |
| r-MSSD, мс                   | 21,7 [14,9; 34,7]    | 24,6 [17,4; 37,4]         | 0,303        |
| pNN50, %                     | 1,8 [0,2; 8,5]       | 3,11 [0,3; 15,2]          | 0,375        |
| RR triangular index          | 6,4 [4,5; 7,5]       | 6,11 [4,9; 8,7]           | 0,280        |
| TINN, мс                     | 106 [84,5; 165,5]    | 124 [91; 178]             | 0,741        |
| Stress Index                 | 17,4 [12,4; 21,8]    | 15,3 [11,3; 20,2]         | 0,535        |
| <b>Частотные параметры</b>   |                      |                           |              |
| total power, мс <sup>2</sup> | 466,5 [201; 939,5]   | 497 [275; 973]            | 0,326        |
| total power, log             | 6,1 [5,25; 6,85]     | 6,2 [5,6; 6,9]            | 0,238        |
| VLF, мс <sup>2</sup>         | 27 [18; 56]          | 29 [17; 56]               | 0,858        |
| LF, мс <sup>2</sup>          | 246,5 [119,5; 494,5] | 222 [128; 411]            | 0,827        |
| HF, мс <sup>2</sup>          | 131 [57; 288,5]      | 198 [82; 557]             | 0,054        |
| VLflog                       | 3,3 [2,8; 4,1]       | 3,4 [2,9; 4,1]            | 0,665        |
| Lflog                        | 5,4 [4,8; 6,2]       | 5,4 [4,9; 6,2]            | 0,962        |
| Hflog                        | 4,9 [4,2; 5,7]       | 5,4 [4,5; 6,4]            | <b>0,046</b> |
| LFn.u.                       | 63,2 [54,4; 72,7]    | 52,2 [33,4; 65,9]         | <b>0,018</b> |
| HFn.u.                       | 38,2 [27,3; 47,3]    | 47,8 [34,1; 66,5]         | <b>0,027</b> |
| LF/HF                        | 1,7 [1,2; 2,7]       | 1,1 [0,5; 1,9]            | <b>0,016</b> |
| <b>Нелинейные параметры</b>  |                      |                           |              |
| SD1                          | 15,4 [10,5; 24,5]    | 17,2 [12,2; 26]           | 0,472        |
| SD2                          | 24,9 [19,2; 39,3]    | 30 [21,1; 40]             | 0,445        |
| SD2/SD1                      | 1,7 [1,4; 2,1]       | 1,6 [1,3; 1,9]            | 0,603        |
| ApEn                         | 1,2 [1,1; 1,2]       | 1,1 [1,1; 1,2]            | 0,283        |
| SampEn                       | 1,7 [1,4; 1,9]       | 1,8 [1,7; 1,9]            | 0,064        |
| DFA $\alpha_1$               | 1,1 [0,9; 1,2]       | 0,9 [0,8; 1,1]            | 0,104        |
| DFA $\alpha_2$               | 0,4 [0,3; 0,5]       | 0,4 [0,3; 0,4]            | 0,147        |
| PNS Index                    | -0,8 [-1,4; -0,3]    | -0,6 [-1; 0,3]            | 0,147        |
| SNS Index                    | 1,3 [0,5; 2,8]       | 17,2 [12,2; 26]           | 0,225        |

Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]

ССД — системная склеродермия, MeanRR — среднее значение интервалов RR, MeanHR — средняя частота сердечных сокращений, SDNN — стандартное отклонение интервалов NN, r-MSSD — среднее квадратичное значение последовательных различий, pNN50 — доля NN50, деленная на общее количество NN, RR triangular index — триангулярный индекс (интеграл гистограммы интервалов RR, деленный на высоту гистограммы), TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, Stress Index — стрессовый индекс Баевского, total power (мс<sup>2</sup>, log) — общая мощность спектра, VLF (мс<sup>2</sup>, log) — мощность спектра в диапазоне очень низких частот, LF (мс<sup>2</sup>, log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне низких частот, HF (мс<sup>2</sup>, log, n.u.) — мощность спектра в диапазоне высоких частот, LF/HF — отношение LF к HF, SD1 — стандартное отклонение, перпендикулярное линии тождества на графике Пуанкаре, SD2 — стандартное отклонение вдоль линии тождества на графике Пуанкаре, SD2/SD1 — соотношение между SD2 и SD1, ApEn — аппроксимированная энтропия, SampEn — сэмпированная энтропия, DFA  $\alpha_1$  — наклон краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе, DFA  $\alpha_2$  — наклон флуктуаций в долгосрочной перспективе при детрендном флуктуационном анализе, PNS Index — индекс парасимпатической нервной системы, SNS Index — индекс симпатической нервной системы

Таблица 4. Параметры ВСП по данным 24-ч записей ЭКГ

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Больные ССД (n=48) | Контрольная группа (n=43) | p-value      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------|
| <b>За весь период записи</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                           |              |
| meanNN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 750 [691; 791]     | 775 [736; 842]            | <b>0,015</b> |
| SDNN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 108,5 [87; 119]    | 113 [95; 127]             | 0,183        |
| SDANN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 88,5 [73; 102]     | 91 [80; 108]              | 0,525        |
| SDNNidx <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 45,5 [37; 56]      | 56 [47; 65]               | <b>0,002</b> |
| r-MSSD <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25,5 [20; 34]      | 29 [24; 38]               | 0,051        |
| pNN50 <sub>all</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3,3 [1,9; 7,1]     | 7,5 [3,4; 12,5]           | <b>0,003</b> |
| <b>Дневное время</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                           |              |
| meanNN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 678 [650; 737]     | 724 [686; 770]            | <b>0,015</b> |
| SDNN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 109,5 [88; 131]    | 107 [93; 133]             | 0,607        |
| SDANN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 95 [73; 112]       | 93 [81; 118]              | 0,684        |
| SDNNidx <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 43,5 [37; 52]      | 53 [44; 64]               | <b>0,001</b> |
| r-MSSD <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 [20; 28]        | 25 [20; 34]               | 0,146        |
| pNN50 <sub>day</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2,55 [1,3; 5,8]    | 4,8 [2; 8,1]              | <b>0,026</b> |
| <b>Ночное время</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                           |              |
| meanNN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 888 [801; 913]     | 917 [851; 1004]           | <b>0,010</b> |
| SDNN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 79,5 [64; 110]     | 101 [83; 114]             | <b>0,011</b> |
| SDANN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 62 [43; 80]        | 74 [52; 84]               | 0,088        |
| SDNNidx <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 45 [34; 59]        | 56 [48; 70]               | <b>0,001</b> |
| r-MSSD <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 27 [20; 35]        | 37 [26; 57]               | <b>0,004</b> |
| pNN50 <sub>night</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3,8 [1,5; 9,5]     | 13,8 [3,9; 24,4]          | 0,001        |
| Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]<br>ССД — системная склеродермия, MeanNN (MeanNN <sub>all</sub> , MeanNN <sub>day</sub> , MeanNN <sub>night</sub> ) — среднее значение интервалов NN,<br>SDNN (SDNN <sub>all</sub> , SDNN <sub>day</sub> , SDNN <sub>night</sub> ) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ,<br>SDANN (SDANN <sub>all</sub> , SDANN <sub>day</sub> , SDANN <sub>night</sub> ) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин<br>регистрации, SDNNidx (SDNNidx <sub>all</sub> , SDNNidx <sub>day</sub> , SDNNidx <sub>night</sub> ) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам пе-<br>риода мониторингирования, r-MSSD (r-MSSD <sub>all</sub> , r-MSSD <sub>day</sub> , r-MSSD <sub>night</sub> ) — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов<br>NN, pNN50 (pNN50 <sub>all</sub> , pNN50 <sub>day</sub> , pNN50 <sub>night</sub> ) — доля NN50 |                    |                           |              |

### Взаимосвязь параметров ВСП с характеристиками заболевания

По данным 5-мин записей ЭКГ выявлена взаимосвязь между показателями ЧСС (meanRR и meanHR) и длительностью синдрома Рейно ( $R=0,31$ ,  $p=0,034$ ;  $R=-0,30$ ,  $p=0,043$ ), отмечается отрицательная корреляция слабой силы между HF и возрастом больных ССД ( $R=-0,29$ ,  $p=0,047$ ). По данным суточного мониторингирования ЭКГ выявлена взаимосвязь между возрастом и pNN50<sub>day</sub>, SDNNidx<sub>day</sub> ( $R=-0,39$ ,  $p=0,008$ ;  $R=-0,35$ ,  $p=0,017$ ). Остальные параметры ВСП по данным 5-мин записей ЭКГ и мониторингирования ЭКГ по Холтеру с длительностью заболевания не коррелировали.

У больных с диффузной и лимитированной формой заболевания значения ВСП по данным коротких и суточных записей ЭКГ не различались. При наличии поражения сердца в анамнезе у больных ССД по сравнению с контрольной группой) отмечались более низкие показатели SDNNidx (за весь период записи —

32,5 [27,5; 37,5] vs 47,0 [38,0; 57,0],  $p=0,017$ , ночное время — 31,0 [27,5; 35,5] vs 47,0 [34,0; 60,0],  $p=0,035$ , дневное время — 31,0 [25,0; 39,0] vs 44,5 [37,0; 56,0],  $p=0,017$ ), pNN50<sub>night</sub> (1,15 [0,65; 1,95] vs 3,95 [1,7; 10,9],  $p=0,028$ ) по данным суточного мониторингирования; более низкие значения total power (153 [87,5; 311] vs 506,5 [241,5; 948],  $p=0,040$ ), LFmc<sup>2</sup> (104 [46,5; 149,5] vs 250 [126,5; 507,5],  $p=0,46$ ), LFlog (4,617 [3,506; 4,997] vs 5,5165 [4,841; 6,2035],  $p=0,046$ ), SD2 (18,25 [14,95; 20,4]; 28,25 [19,5; 40,15],  $p=0,048$ ) по данным 5-мин записей ЭКГ.

При наличии поражения легких по данным 5-мин и суточных записей ЭКГ отмечается более высокая ЧСС по показателям meanRR, meanHR и meanNN<sub>day</sub> (796,5 [727; 836,5] vs 907,5 [817,5; 955],  $p=0,003$ ; 75,5 [72; 82] vs 66,5 [63; 73,5],  $p=0,003$ ; 659 [619; 688] vs 716 [661; 760],  $p=0,015$ ). По данным 5-мин записей ЭКГ поражение легких ассоциировано с более низкими значениями ApEn (1,2 [1,14; 1,24] vs 1,14

**Таблица 5.** Взаимосвязь приема БМКК и параметров ВСР по данным 24-ч записей ЭКГ

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Больные ССД, получающие БМКК (n=23) | Больные ССД, не получающие БМКК (n=22) | p-value      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|--------------|
| <b>За весь период записи</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |                                        |              |
| meanNN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 753 [726; 796]                      | 735 [678; 791]                         | 0,229        |
| SDNN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 111 [96; 132]                       | 93,5 [79; 112]                         | <b>0,022</b> |
| SDANN <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 94 [80; 115]                        | 80,5 [64; 92]                          | <b>0,025</b> |
| SDNNidx <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 47 [42; 63]                         | 41,5 [36; 50]                          | <b>0,033</b> |
| r-MSSD <sub>all</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 27 [25; 41]                         | 23 [19; 28]                            | <b>0,014</b> |
| pNN50 <sub>all</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 [2,2; 8,7]                        | 2,05 [1,4; 5,4]                        | <b>0,046</b> |
| <b>Дневное время</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |                                        |              |
| meanNN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 686 [651; 737]                      | 666,5 [625; 751]                       | 0,467        |
| SDNN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 114 [88; 135]                       | 104 [82; 121]                          | 0,195        |
| SDANN <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 95 [78; 124]                        | 92,5 [67; 109]                         | 0,312        |
| SDNNidx <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 47 [37; 57]                         | 40,5 [35; 48]                          | 0,114        |
| r-MSSD <sub>day</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 26 [20; 35]                         | 21 [18; 26]                            | <b>0,049</b> |
| pNN50 <sub>day</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2,6 [1,9; 5,9]                      | 1,9 [0,8; 5,4]                         | 0,128        |
| <b>Ночное время</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                                        |              |
| meanNN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 906 [868; 936]                      | 861,5 [769; 905]                       | <b>0,034</b> |
| SDNN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 93 [79; 122]                        | 67 [54; 87]                            | <b>0,001</b> |
| SDANN <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 74 [62; 107]                        | 44,5 [38; 63]                          | <b>0,001</b> |
| SDNNidx <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 55 [40; 64]                         | 36 [32; 48]                            | <b>0,006</b> |
| r-MSSD <sub>night</sub> , MC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 33 [26; 45]                         | 24 [17; 29]                            | <b>0,006</b> |
| pNN50 <sub>night</sub> , %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4,6 [2,4; 16,2]                     | 2,65 [0,9; 5,2]                        | 0,021        |
| Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]<br>ССД — системная склеродермия, MeanNN (MeanNN <sub>all</sub> , MeanNN <sub>day</sub> , MeanNN <sub>night</sub> ) — среднее значение интервалов NN, SDNN (SDNN <sub>all</sub> , SDNN <sub>day</sub> , SDNN <sub>night</sub> ) — стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторингирования ЭКГ, SDANN (SDANN <sub>all</sub> , SDANN <sub>day</sub> , SDANN <sub>night</sub> ) — стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации, SDNNidx (SDNNidx <sub>all</sub> , SDNNidx <sub>day</sub> , SDNNidx <sub>night</sub> ) — средняя величина стандартных отклонений по всем 5-мин участкам периода мониторингирования, r-MSSD (r-MSSD <sub>all</sub> , r-MSSD <sub>day</sub> , r-MSSD <sub>night</sub> ) — среднеквадратичное значение последовательных пар интервалов NN, pNN50 (pNN50 <sub>all</sub> , pNN50 <sub>day</sub> , pNN50 <sub>night</sub> ) — доля NN50 |                                     |                                        |              |

[1,11; 1,18], p=0,013), PNS Index (-1,1 [-1,6; -0,5] vs -0,44 [-0,99; 0,22], p=0,020) и более высокими показателями DFA $\alpha_2$  (0,52 [0,33; 0,57] vs 0,37 [0,27; 0,42], p=0,003) и SNS Index (2,01 [0,9; 3,1] vs 0,92 [0,04; 1,85], p=0,032). Взаимосвязь параметров ВСР с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов/мышц не выявлена.

Уровень СРБ был определен у 36 больных ССД, медиана значений — 1,7 [0,5; 4,5] мг/л. При анализе взаимосвязи уровня СРБ и параметров ВСР с помощью диаграмм рассеивания были визуализированы выбросы (3 наблюдения, 8,3%) со значениями СРБ 40,7 мг/л, 49,72 мг/л, 57,08 мг/л, которые были удалены из последующего анализа. По данным 5-мин записей ЭКГ выявлены корреляции между уровнем СРБ и SD2/SD1 (R=-0,419, p=0,015), DFA $\alpha_1$  (R=-0,419, p=0,015).

При оценке взаимосвязи между параметрами ВСР и проводимой терапией обнаружено, что у больных

ССД, принимающих БМКК, отмечаются более высокие значения временных параметров ВСР по данным суточного мониторингирования ЭКГ (табл. 5). Пациенты, получающие и не получающие БМКК, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, показателям АД, ЧСС и характеристикам заболевания, включая другую плановую терапию ССД (глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, силденафил, табл. 6). В группе пациентов, принимающих БМКК, 16 (69,6%) получали амлодипин 5 мг в сут., 4 (17,4%) — нифедипин 10-30 мг в сут., 2 (8,7%) — фелодипин 5 мг в сут., 1 (4,3%) пациент — лерканидипин 10 мг в сут. Продолжительность терапии БМКК соответствовала длительности заболевания с момента установления диагноза ССД. Взаимосвязь параметров ВСР с применением глюкокортикоидов, гидроксихлорохина, микофенолата мофетила и силденафила не выявлена.

Таблица 6. Клиническая характеристика больных ССД, получающих и не получающих БМКК

| Показатель                                         | Больные ССД, получающие БМКК (n=23) | Больные ССД, не получающие БМКК (n=22) | p-value |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| Возраст, лет                                       | 52 [47,5; 56]                       | 52,5 [40,5; 56]                        | 0,942   |
| Рост, м                                            | 164 [162; 170,5]                    | 165 [160; 168]                         | 0,693   |
| Вес, кг                                            | 68,5 [57; 79]                       | 64 [59; 70]                            | 0,489   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                             | 25,3 [20,9; 28,6]                   | 23,7 [22,3; 25,4]                      | 0,371   |
| ОТ, см                                             | 85 [74; 94,25]                      | 77,5 [76; 84]                          | 0,234   |
| ОБ, см                                             | 103 [97,5; 108]                     | 99 [93; 105]                           | 0,299   |
| ОТ/ОБ                                              | 0,81 [0,8; 0,9]                     | 0,78 [0,77; 0,8]                       | 0,392   |
| САД, мм рт.ст.                                     | 111 [107; 120]                      | 110 [100; 120]                         | 0,252   |
| ДАД, мм рт.ст.                                     | 76 [72; 80]                         | 76 [70; 86]                            | 0,977   |
| ЧСС, уд./мин                                       | 75 [71; 81]                         | 75 [69; 89]                            | 0,735   |
| Длительность ССД с появления первых симптомов, лет | 3 [2; 6]                            | 4 [2; 8]                               | 0,401   |
| Длительность ССД с момента установки диагноза, лет | 7 [3,5; 16]                         | 8 [5; 21]                              | 0,856   |
| Длительность синдрома Рейно, лет                   | 8 [4; 11]                           | 8 [5; 16]                              | 0,827   |
| Форма заболевания:<br>диффузная<br>лимитированная  | 6 (25)<br>18 (75%)                  | 3 (12,5)<br>21 (87,5%)                 | 0,267   |
| Поражение систем органов:                          |                                     |                                        |         |
| кожи                                               | 23 (95,8)                           | 22 (91,7)                              | 0,551   |
| суставов/мышц                                      | 13 (54,2)                           | 8 (33,3)                               | 0,146   |
| сердца (адгезивный перикардит в анамнезе)          | 3 (12,5)                            | 1 (4,2)                                | 0,296   |
| легких                                             | 12 (50)                             | 12 (50)                                |         |
| желудочно-кишечного тракта                         | 13 (54,2)                           | 14 (58,3)                              | 0,771   |
| Проводимая терапия:                                |                                     |                                        |         |
| глюкокортикоиды                                    | 12 (50)                             | 9 (37,5)                               | 0,383   |
| гидроксихлорохин                                   | 10 (41,7)                           | 8 (33,3)                               | 0,551   |
| микофенолата мофетил                               | 8 (33,3)                            | 6 (25,0)                               | 0,518   |
| силденафил                                         | 4 (16,7)                            | 6 (25,0)                               | 0,477   |

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] или n (%)  
БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССД — системная склеродермия, ЧСС — частота сердечных сокращений

## Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрированы нарушения вегетативной регуляции сердца у больных ССД с помощью оценки ВСР по данным 5-мин записей ЭКГ в покое и суточного мониторингирования ЭКГ. По данным 5-мин записей ЭКГ признаки кардиальной автономной дисфункции подтверждены изменениями спектральных показателей ВСР, расчет которых рекомендован по коротким фрагментам последовательностей интервалов NN [12]: при ССД отмечено снижение HF, отражающего парасимпатическую активность, повышение LF, связанного с симпатическими влияниями, и LF/HF, отражающего баланс симпатических и парасимпатических влияний. По данным суточного мониторингирования ЭКГ за весь период записи и в дневное время отмечено снижение временных параметров SDNNidx и pNN50; в ночное время выявлено снижение большинства временных параметров ВСР.

Полученные нами данные соответствуют результатам нескольких ранее проведенных исследований,

в которых продемонстрировано снижение временных и спектральных параметров ВСР у больных ССД по сравнению со здоровыми лицами [13–19]. Однако в работе G. Vajocchi и соавт. не выявлены различия параметров ВСР у больных ССД и в контрольной группе, но продемонстрирована более высокая ЧСС у больных ССД, что авторы объяснили применением БМКК у большинства больных [20]. Возможное объяснение данных, полученных в процитированном исследовании в отношении спектральных параметров ВСР — методологические особенности исследования, для регистрации RR интервалов в покое и после пассивной ортостатической пробы применяли кардиотахограф, не указана длительность регистрации RR интервалов для анализа ВСР на каждом этапе [20]. Результаты, полученные в настоящем исследовании и в других работах, подтверждают нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма при исследовании ВСР и могут указывать на повышенный риск жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [21].

В проведенном нами исследовании у больных ССД по сравнению с контрольной группой выявлено зна-

чимое снижение временных параметров ВСР, включая rMSSD и PNN50 в ночной период, при менее выраженных различиях в дневное время. Полученные результаты свидетельствуют о снижении парасимпатических влияний и/или относительно преобладании симпатической активности у больных ССД в период сна, что может быть связано с повышением концентрации провоспалительных цитокинов в ночные часы [22]. Показана отрицательная корреляция СРБ и параметров ВСР у лиц среднего возраста без ССЗ [23]. Нарушение сна и стрессовые факторы также могут приводить к повышению симпатической активности в ночное время, так, наблюдалась положительная корреляция интерлейкина-6 и СРБ с отношением LF/HF у молодых афроамериканцев без ССЗ, имеющих симптомы посттравматического стрессового расстройства [24]. Циркадные колебания параметров ВСР (преобладание парасимпатических влияний в ночной период) описаны в популяции у лиц без ССЗ [25] и в единичных работах у пациентов с ССД — A.R. Poliwczak и соавт. [9], A. Bielewicz-Wilk и соавт. [26].

Ассоциации параметров ВСР и характеристик заболевания, показанные в настоящем исследовании — корреляция ЧСС и длительности синдрома Рейно, более низкие значения ВСР при наличии поражения сердца в анамнезе и поражения легких — соответствуют данным, полученным другими авторами. Так, снижение показателей ВСР при наличии поражения легких были продемонстрированы в работах P. Pancera и соавт. [15] и E.O. Саад и соавт. [17]. Полученные результаты отражают взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции нескольких органов и систем, наблюдающуюся у больных ССД [27].

Выявленная в данном исследовании отрицательная корреляционная связь концентрации СРБ и параметра SD2/SD1, рассчитанного при анализе 5-мин ЭКГ, может быть интерпретирована как ассоциация выраженности воспаления с преобладанием парасимпатической активности. Необходимо отметить, что корреляции с временными и спектральными параметрами, отражающими парасимпатические влияния и вегетативный баланс (pNN50, rMSSD, HF, LF/HF), не выявлены. Индекс SD2/SD1 (или SD1/SD2), получаемый при анализе графика Пуанкаре, принято рассматривать как параметр, физиологическое значение которого аналогично отношению LF/HF при спектральном анализе ВСР — SD1 отражает краткосрочную ВСР (и парасимпатическую активность), SD2 — долгосрочную ВСР (и симпатическую активность) [28]. Тем не менее, корреляция с одним воспалительным маркером может не полностью отражать сложный патогенез заболевания. Так, в исследовании CARLA изучено прогностическое значение показателей ВСР и воспалительных маркеров у здоровых лиц в популяции [29]. Пр продемонстрирована значимая положительная корреляция концентраций растворимого рецептора фактора некроза опухоли-альфа 1 типа и высокочувствительного СРБ с отношением SD1/SD2

(соответствующая отрицательной, выявленной в настоящем исследовании) и отрицательная — с отношением LF/HF. При этом показано неблагоприятное прогностическое значение фактора некроза опухоли-альфа, сочетанное с нарушением функции автономной нервной системы [29].

У больных ССД выявлена отрицательная корреляция СРБ с DFA $\alpha_1$  (наклоном краткосрочных флуктуаций при детрендном флуктуационном анализе), нелинейным параметром, снижение которого имеет неблагоприятное прогностическое значение [30]. В большинстве исследований, проведенных в популяции (в том числе уже процитированном), также продемонстрирована отрицательная корреляция СРБ и парасимпатических параметров ВСР (и положительная — с отражающими симпатические влияния показателями) [23, 31, 32].

У больных ССД уровень СРБ может отражать выраженность иммуновоспалительного процесса [33–34]. Следовательно, выявленные в проведенном исследовании ассоциации могут указывать на клиническую значимость определения СРБ у больных ССД и кардиальной автономной дисфункцией.

В настоящем исследовании параметры ВСР у больных диффузной и лимитированной формами ССД не различались. Исследования, в которых оценивались показатели ВСР у пациентов с разными формами заболевания, показали противоречивые результаты. В одном не было обнаружено различий между диффузной и лимитированной формой ССД [19], в другом выявлено снижение общих показателей ВСР при диффузной форме заболевания по сравнению с лимитированной [35], в третьем исследовании [36] при CREST-синдроме наблюдались более низкие показатели ВСР, чем при диффузной форме. В работе S. Delliaux и соавт. не только показаны различия показателей ВСР, оцененных с помощью 5-мин записей ЭКГ в покое и при выполнении ортостатической пробы, но и предпринята попытка построения математической модели для разграничения диффузной и лимитированной форм ССД, основанной на анализе нелинейных параметров ВСР [8]. Противоречивые результаты могут быть связаны с разным объемом выборки, различиями методик и особенностями включенных пациентов, необходимы дальнейшие исследования.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что прием БМКК у больных ССД ассоциирован со значимым повышением временных параметров ВСР в ночной период и, как следствие, за весь период записи ЭКГ, при этом показатели ВСР в дневной период существенно не различались. Важно отметить, что показатель meanNN, обратный ЧСС, в ночной период был значимо выше у принимающих БМКК пациентов.

Терапия дигидропиридиновыми БМКК может приводить к тахикардии и симпатической активации. Так, в исследовании M. Karas и соавт. терапия

больных артериальной гипертензией амлодипином в течение 8 нед. привела к повышению симпатической активации в дневной период и снижению парасимпатических влияний в ночной период, что было подтверждено данными суточного мониторирования ЭКГ (снижением HF в ночной период и повышением LF и LF/HF в дневной период) и повышением концентрации норадреналина в дневной период; терапия телмисартаном и рамиприлом привела к повышению парасимпатической активности и не повлияла на концентрацию норадреналина [37]. С другой стороны, терапия БМКК показана больным ССД при наличии синдрома Рейно и легочной гипертензии [38]. Продemonстрировано улучшение перфузии миокарда и его функции у больных ССД при терапии нифедипином в дозе 60 мг в сут. в течение 14 дней [39]. Взаимосвязь приема БМКК и ВСР ранее не изучалась, однако, согласно результатам крупного проспективного исследования (с участием пациентов в Российской Федерации), терапия ССД вазодилаторами (БМКК, иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов или их комбинацией) ассоциирована со снижением частоты желудочковых аритмий [40]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предполагать, что БМКК обладают положительным влиянием на показатели кардиальной автономной функции у больных ССД.

#### Ограничения исследования

К ограничениям представленного исследования следует отнести ретроспективный дизайн и относительно малый объем выборки.

## Заключение

Таким образом, у больных ССД, не имеющих ССЗ, наблюдается снижение частотных, временных и нелинейных показателей ВСР по данным коротких и суточных записей ЭКГ. Выявлены потенциально неблагоприятная взаимосвязь нелинейных показателей ВСР и концентрации СРБ, а также корреляции ЧСС с длительностью синдрома Рейно и ВСР с поражением сердца в анамнезе и поражением легких. Терапия БМКК ассоциирована с улучшением циркадного ритма ВСР. Информированность терапевтов, врачей общей практики, под наблюдением которых находятся больные ССД вне обострения, о повышенном риске внезапной сердечной смерти позволит на амбулаторном этапе направить пациентов, имеющих синдром Рейно, поражение легких и сердца в анамнезе и повышение уровня СРБ, на консультацию кардиолога и дополнительное обследование, включая суточное мониторирование ЭКГ, для назначения оптимального лечения и осуществления профилактических мер.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование:** работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

**Funding:** none.

## References / Литература

- Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx MD. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(10):685-95. DOI:10.3949/ccjm.86a.18109.
- Fairley JL, Ross L, Quinlivan A, et al. Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;62:152229. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152229.
- Kataoka M, Ito C, Sasaki H, et al. Low heart rate variability is a risk factor for sudden cardiac death in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(1):51-8.
- Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(2):166-77. DOI:10.18632/aging.101386.
- Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;82(11):1323-8. DOI:10.1016/S0002-9149(98)00635-3.
- Tadic M, Zlatanovic M, Cuspidi C, et al. The relationship between left ventricular deformation and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: Two- and three-dimensional strain analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:145-50. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.02.043.
- Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2010;3:43-54. DOI:10.4137/cmamd.s4940.
- Delliaux S, Sow AK, Echcherki A, et al. Heart rate variability helps classify phenotype in systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):11151. DOI:10.1038/s41598-024-60553-1.
- Poliwczak AR, Waszczykowska E, Dziankowska-Bartkowiak B, Dworniak-Pryca K. Abnormalities of heart rate turbulence and heart rate variability as indicators of increased cardiovascular risk in patients with systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(6):707-13. DOI:10.5114/ada.2019.83134.
- Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Nasonov EL, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) [Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2017].
- Anichkov DA, Platonova AA. Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):77-82. (In Russ.) [Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей variability сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(1):77-82. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-1-77-82.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Lazareva NV, Kozlova LK. Clinical significance of the assessment of heart rate variability and QT interval dispersion in patients with systemic sclerosis. *Ural Medical Journal*. 2010;7(72):85-90. (In Russ.) [Лазарева Н.В., Козлова Л.К. Клиническое значение оценки variability ритма сердца и дисперсии интервала QT у больных системной склеродермией. Уральский медицинский журнал. 2010;7(72):85-90].
- Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(6):669-76. DOI:10.1093/rheumatology/36.6.669.
- Pancera P, Sansone S, Presciutti B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in sclerodermic and primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(1):49-57.
- Di Franco M, Paradiso M, Riccieri V, et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1278-83. DOI:10.1007/s10067-006-0492-y.

17. Saad EO, Ananyeva LP, Alekperov RT, et al. Structural and functional changes evaluated by echocardiography in patients with systemic sclerosis and heart rate variability. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):32-6. (In Russ.) [Саад Е.О., Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т. и др. Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):32-6]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-32-36.
18. Zlatanovic M, Tadic M, Celic V, et al. Cardiac mechanics and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: the association that we should not miss. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):49-57. DOI:10.1007/s00296-016-3618-9.
19. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, et al. Twenty-four hour heart period variability in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1996;23(4):643-5.
20. Bajocchi G, Terlizzi R, Zanigni S, et al. Evidence of a selective nociceptive impairment in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3 Suppl 54):9-14.
21. Fairley JL, Ross L, Quinlivan A, et al. Sudden cardiac death, arrhythmias and abnormal electrocardiography in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;62:152229. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152229.
22. Xu H, Huang L, Zhao J, et al. The circadian clock and inflammation: A new insight. *Clin Chim Acta*. 2021;512:12-7. DOI:10.1016/j.cca.2020.11.011.
23. Li X, Shaffer ML, Rodríguez-Colón SM, et al. Systemic inflammation and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Auton Neurosci*. 2011;162(1-2):72-6. DOI:10.1016/j.autneu.2011.03.002.
24. Bell KA, Kobayashi I, Chen Y, Mellman TA. Nocturnal autonomic nervous system activity and morning proinflammatory cytokines in young adult African Americans. *J Sleep Res*. 2017;26(4):510-5. DOI:10.1111/jsr.12480.
25. Singh I, Rabkin SW. Circadian variation of the QT interval and heart rate variability and their interrelationship. *J Electrocardiol*. 2021;65:18-27. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2021.01.004.
26. Bielous-Wilk A, Poreba M, Staniszevska-Marszałek E, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14(3):251-7. DOI:10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x.
27. Di Battista M, Wasson CW, Alcaccer-Pitarch B, Del Galdo F. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152268. DOI:10.1016/j.semarthrit.2023.152268.
28. Kubičková A, Kozumplik J, Nováková Z, et al. Heart rate variability analysed by Poincaré plot in patients with metabolic syndrome. *J Electrocardiol*. 2016;49(1):23-8. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2015.11.004.
29. Medenwald D, Swenne CA, Loppnow H, et al. Prognostic relevance of the interaction between short-term, metronome-paced heart rate variability, and inflammation: results from the population-based CARLA cohort study. *Europace*. 2017;19(1):110-8. DOI:10.1093/europace/euv333.
30. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, et al. Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012:219080. DOI:10.1155/2012/219080.
31. Aeschbacher S, Schoen T, Dörig L, et al. Heart rate, heart rate variability and inflammatory biomarkers among young and healthy adults. *Ann Med*. 2017;49(1):32-41. DOI:10.1080/07853890.2016.1226512.
32. Alen NV, Parenteau AM, Sloan RP, Hostinar CE. Heart Rate Variability and Circulating Inflammatory Markers in Midlife. *Brain Behav Immun Health*. 2021;15:100273. DOI:10.1016/j.bbih.2021.100273.
33. Nevskaya TA, Novikov AA, Alexandrova EN, et al. Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):10-7. (In Russ.) [Невская Т.А., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(4):10-7]. DOI:10.14412/1995-4484-2007-10-17.
34. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):122-34.
35. Rodrigues GD, Tobaldini E, Bellocchi C, et al. Cardiac autonomic modulation at rest and during orthostatic stress among different systemic sclerosis subsets. *Eur J Intern Med*. 2019;66:75-80. DOI:10.1016/j.ejim.2019.06.003.
36. Hermosillo AG, Ortiz R, Dábague J, et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1849-54.
37. Karas M, Lacourcière Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(6):1251-60. DOI:10.1097/01.hjh.0000170389.69202.53.
38. Chotchaeva FP, Zykova AS, Novikov PI, Moiseev SV. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):66-73 (In Russ.) [Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):66-73].
39. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1268-73. DOI:10.1136/ard.2004.031484.
40. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSSciper inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1576-82. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215486.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Аветисян Гоар Ромиковна** [Goar R. Avetisian]

eLibrary SPIN 3055-8740, ORCID 0000-0002-4795-4229

**Аничков Дмитрий Александрович** [Dmitrii A. Anichkov]

eLibrary SPIN 2891-6763, ORCID 0000-0001-5610-4819

**Клименко Алеся Александровна** [Alesya A. Klimenko]

eLibrary SPIN 8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

**Донцова Анастасия Игоревна** [Anastasia I. Dontsova]

ORCID 0009-0002-9589-5873