

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА (ПО ДАННЫМ 5-МИНУТНЫХ И 24-ЧАСОВЫХ ЗАПИСЕЙ ЭКГ) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Д.А. Аничков\*, А.А. Платонова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

**Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом**

Д.А. Аничков\*, А.А. Платонова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

**Цель.** Оценить вариабельность сердечного ритма (ВСР) по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ у больных ревматоидным артритом (РА) и пациентов контрольной группы; изучить взаимосвязь показателей ВСР с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и клиническими характеристиками РА.

**Материал и методы.** Обследовано 90 больных РА и 30 пациентов контрольной группы. У всех пациентов регистрировали факторы риска ССЗ, у больных РА были оценены клинические характеристики РА, включая С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и суммарный показатель активности заболевания (disease activity score, DAS28). Проводили регистрацию ЭКГ в течение 5 мин и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Анализировали следующие параметры ВСР: для 5-минутных и 24-часовых записей – временные (time-domain) индексы (SDNN, rMSSD, pNN50); для 5-минутных записей – спектральные (LF, HF, отношение LF/HF) и нелинейные (SD1, SD2, SD21) показатели.

**Результаты.** Показатели ВСР, полученные при 24-часовых и 5-минутных записях ЭКГ (SDNN, rMSSD, pNN50), были существенно ниже у больных РА, чем у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная корреляция всех временных (SDNN, rMSSD, pNN50), частотных (LF, HF) и нелинейных (SD1, SD2) параметров ВСР с уровнем СОЭ ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась также отрицательная корреляция суммарного показателя активности РА DAS28 и всех параметров ВСР (за исключением pNN50). Выявлена обратная взаимосвязь возраста и частотных параметров ВСР: у больных РА – LF и HF ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = -0,2$ ;  $p = 0,05$ ), у пациентов контрольной группы – HF и LF ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,002$ ;  $r = -0,51$ ;  $p = 0,005$ ; соответственно). Значимых взаимосвязей с другими показателями выявлено не было. По данным 24-часовой записи ЭКГ выявлена обратная зависимость всех временных параметров ВСР от показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ и DAS28).

**Заключение.** У больных РА наблюдается снижение всех показателей ВСР. Выявлена взаимосвязь параметров ВСР с показателями воспалительной активности РА. Снижение ВСР в сочетании с высокой активностью РА может быть неблагоприятным фактором развития ССЗ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, вариабельность сердечного ритма.

**РФК 2009;1:77-82**

### Clinical significance of heart rate variability indexes derived from 5-minute and 24-hour ECG recordings in patients with rheumatoid arthritis

D.A. Anichkov\*, A.A. Platonova

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Leninsky prosp. 8, korp. 10, Moscow, 117049 Russia

**Aim.** To estimate heart rate variability (HRV) from 5-min and 24-h electrocardiogram (ECG) recordings in female patients with rheumatoid arthritis (RA) and patients of control group, to analyze association between HRV indexes and cardiovascular risk factors and RA-related clinical characteristics.

**Material and Methods.** 90 female patients with RA and 30 healthy subjects matching for age were included in the study. The baseline evaluation included a physical examination, assessment of the cardiovascular risk factors and RA clinical characteristics, laboratory tests, 5-min and 24-hour ECG recordings. We analyzed the time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50), frequency-domain (LF, HF, LF/HF ratio) and nonlinear indexes (SD1, SD2, SD21) of HRV from 5-min ECG recording and the time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50) indexes from 24-h ECG recordings.

**Results.** Patients with RA had lower HRV in comparison with control subjects ( $p < 0,05$ ). We got the following results for 5-min ECG recordings: time-domain (SDNN, rMSSD, pNN50), frequency-domain (LF, HF) and nonlinear indexes (SD1, SD2) negatively correlated with erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $p < 0,05$ ). All parameters of HRV (except for pNN50) strongly negatively correlated with disease activity score (DAS28). LF and HF levels depended on age. The analysis of 24-h ECG recordings showed negative correlation of time-domain indexes (SDNN, rMSSD, pNN50) with DAS28 and ESR.

**Conclusion.** Reduced HRV is associated with inflammation activity in patient with RA. Low level of HRV and high RA activity are unfavorable cardiovascular factors.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, heart rate variability.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;1:77-82**

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

В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и внезапной смерти, у больных РА [1, 2]. По данным исследования случай-контроль, включавшего более чем 34 тыс. пациентов с РА и более 103 тыс. контрольных лиц, максимальный риск инфаркта миокарда наблюдается у женщин в возрасте до 40 лет и не зависит от традиционных факторов риска [3]. Предполагается, что

основная причина повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости у больных РА – ускоренное развитие атеросклероза [4].

В то же время, роль «традиционных» факторов риска (возраста, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ожирения) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА не столь очевидна, как у лиц в общей популяции [5]. В нескольких исследованиях выявлены дополнительные факторы неблаго-

приятного прогноза в отношении ССЗ у пациентов с РА: высокая активность заболевания [6]; наличие внесуставных проявлений [7,8]; серопозитивность по ревматоидному фактору [9]. В популяционном исследовании H. Maradit-Kremers и соавт. было показано, что увеличение СОЭ (более 60 мм/ч) – независимый дополнительный фактор риска ССЗ и смерти от них у пациентов с РА [10]. Повышение другого воспалительного маркера, С-реактивного белка, четко взаимосвязано с прогрессированием атеросклероза в общей популяции и является дополнительным фактором риска ССЗ у пациентов РА [11,12].

Возможный дополнительный фактор неблагоприятного прогноза в отношении ССЗ у больных РА – низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР). Известно, что снижение ВСР – независимый предиктор внезапной смерти и фатальных аритмий [13-16]. В нескольких исследованиях продемонстрирована обратная взаимосвязь ВСР и маркеров воспаления [17-21]. Единичные работы посвящены значению ВСР у пациентов РА; авторы применяли метод суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру [22-24]. В то же время, анализ ВСР по данным краткосрочных записей ЭКГ (от 2 до 5 мин) в положении лежа – достаточно простой тест, имеющий прогностическую значимость [14,25,26,27], роль которого у больных РА не изучена.

Цель работы – оценить ВСР по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ у больных РА и контрольных лиц; изучить взаимосвязь показателей ВСР с факторами риска ССЗ и клиническими характеристиками РА.

## Материал и методы

### Пациенты

В исследование включены 90 пациентов с РА и 30 соответствующих по возрасту здоровых лиц. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, контрольная группа сформирована из сотрудников и их родственников. Исследование проводилось в период с мая 2006 по сентябрь 2008 года.

Критериями включения были женский пол, возраст 35-65 лет, диагноз РА (по критериям АРА 1987 г.), информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация в анамнезе, клинические проявления ХСН II-IV ФК, клапанные пороки сердца, периферический атеросклероз (с клиническими проявлениями), гемодинамически значимые аритмии, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, полинейропатия, наличие факторов риска, требующих немедленного назначения терапии – повышение АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст. и

ОХС  $\geq 8$  ммоль/л, уже проводимая антигипертензивная, липидснижающая терапия, верифицированный диагноз сахарного диабета 1-го или 2-го типа, клинически значимые заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, диффузный токсический зоб), онкологические заболевания, острые воспалительные заболевания, психические заболевания, алкоголизм и употребление наркотиков, прием психотропных препаратов, а также прием препаратов, влияющих на ВСР (в том числе  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, антиаритмических препаратов).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации.

### Протокол исследования

Проведено исследование случай-контроль с соотношением пациентов и контрольных лиц 3:1. Проводилось тщательное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза для выявления факторов риска ССЗ, антропометрические измерения (рост, вес, расчет индекса массы тела [ИМТ], окружности талии и бедер, их отношения [ОТ/ОБ]). У пациентов с РА оценивали суставной статус (счет припухших, болезненных суставов, индекс Ричи), проводили оценку внесуставных проявлений и длительности заболевания. Пациентам с РА проводилась оценка боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Суммарную активность РА оценивали с помощью показателя активности заболевания – Disease Activity Score (в модификации DAS28, которая включает число болезненных суставов из 28, число припухших суставов из 28, уровень СОЭ и общее состояние здоровья пациента по ВАШ). Определяли концентрацию глюкозы крови натощак, уровень общего холестерина, а также количество лейкоцитов, уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Пациентам с РА определяли РФ в сыворотке крови. Всем пациентам и контрольным субъектам проводились 5-минутные записи ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ с анализом ВСР. Все процедуры проводили в утренние часы, в период от 10:00 до 12:00.

### Методы анализа ВСР

Для анализа ВСР проводили запись ЭКГ компактным Холтеровским регистратором МТ-100 с частотой дискретизации сигнала 500 Гц (фирма Schiller, Швейцария) в течение 10 мин в положении пациента лежа при произвольном дыхании в тихой комнате. Последовательности RR-интервалов (в виде файла ASCII) экспортировали в программу HRV Analysis Software [28] (любезно предоставлена Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Финляндия). При необходимости проводили ручную коррекцию и маркировку QRS комплексов. Для анализа

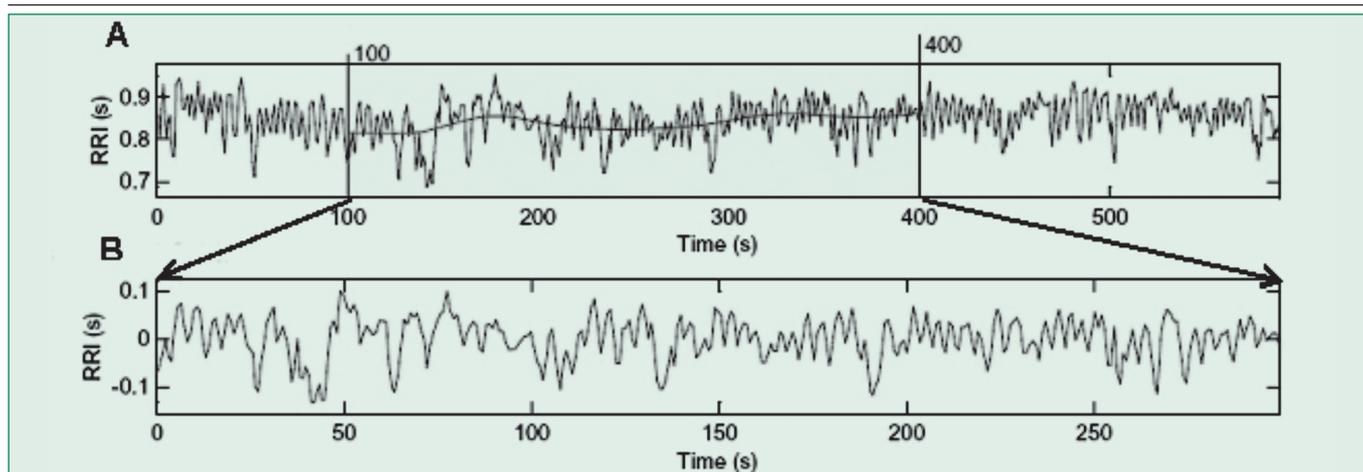


Рисунок 1. Выбор 5-минутного фрагмента последовательности RR-интервалов

А – 10-минутная запись, В – выбранный 5-минутный фрагмент

5-минутных фрагментов в каждой 10-минутной записи последовательности RR интервалов выбирали участок между 100 и 400 с (рис. 1). Оценивали следующие параметры: SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R), rMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), pNN50 (доля соседних синусовых интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс.). В качестве нелинейных параметров ВСП определяли «размерность» графика Пуанкаре (SD1 – «ширина графика», SD2 – «длина графика», SD21 – их отношение) [29].

Для спектрального (частотного) анализа ВСП применяли быстрое преобразование Фурье. Оценивали высокочастотный компонент спектра (HF) в диапазоне 0,15-0,40 Гц, низкочастотный (LF) – 0,04-0,15 Гц, а также их отношение (LF/HF). Для статистического анализа применяли «исходные» данные (в мс2).

Сразу после регистрации ЭКГ в течение 10 мин прибор Schiller MT-100 устанавливали для проведения суточное мониторирование ЭКГ. Пациентам рекомендовали соблюдать обычный режим активности и вести дневник с указанием происходящих событий и времени ночного сна. Анализ ВСП проводили с помощью программы MT-200 (Schiller, Швейцария), входящей в комплект поставки Холтеровской системы. После автоматической обработки проводили тщательную коррекцию и маркировку QRS комплексов. Время ночного сна устанавливали с учетом данных дневника пациента. Анализировали временные параметры – SDNN, rMSSD, pNN50.

### Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc, США). Нормальность распределения переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количе-

ственные переменные в случае нормального распределения представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, при отклонении от нормального – в виде медианы и квартилей. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера, количественных – с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи ВСП с факторами риска и характеристиками РА проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика больных РА и контрольных лиц

Факторы риска ССЗ у больных РА и у контрольных лиц представлены в табл. 1. Ранние ССЗ у ближайших родственников чаще регистрировались у больных РА, чем у контрольных лиц ( $p = 0,045$ ). По остальным показателям группы статистически значимо не различались.

Клиническая характеристика пациентов с РА представлена в табл. 2. Все пациенты получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами; 21 пациент – глюкокортикостероидами (преднизолон от 5 до 30 мг/сут); 48 пациентов получали лечение метотрексатом (в дозе 7,5 – 15 мг/нед).

### Показатели ВСП у больных РА и контрольных лиц

У больных РА все временные, частотные и нелинейные (характеристики графика Пуанкаре SD1, SD2) параметры ВСП, полученные при 5-минутных записях ЭКГ, были статистически значимо ниже, чем у контрольных лиц (табл. 3). Все параметры ВСП (SDNN, rMSSD и pNN50) по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ у больных РА также были статистически

Таблица 1. Факторы риска ССЗ у пациентов с РА и контрольных лиц

Показатель	Больные РА (n=90)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	48,5±9	45±11	0,17
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	15 (17)	5 (17)	0,6
ОТ/ОБ> 0,85, n (%)	26 (29)	8 (27)	0,8
Ранние ССЗ у ближайших родственников, n (%)	46 (51)	9 (30)	0,045
Курящие, n	17 (19)	10 (33)	0,42
Постменопауза, n (%)	56 (62)	13 (43)	0,07
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (13)	8 (27)	0,09

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РА

Показатель	Больные РА (n=90)
Боль по ВАШ, мм	50 (21,2; 70)
Утренняя скованность, мин	60 (30; 120)
Более 2 припухших суставов, n (%)	54 (60)
Высокая активность по DAS28 (>5,1), n (%)	21 (23)
Внесуставные проявления, n (%)	25 (28)
Длительность РА, лет	7,5
Серопозитивность, n (%)	61 (68)
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	6 (5,5; 7,4)
СОЭ, мм/ч	20 (11; 34)
СРБ ≥5 мг/л, n (%)	60 (67)
Проводимая терапия:	
Глюкокортикостероиды, n (%)	21 (23)
Метотрексат, n (%)	48 (53)

значимо снижены по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3).

### Взаимосвязь ВСР с факторами риска ССЗ и характеристиками РА

Проведена оценка взаимосвязи показателей ВСР с факторами риска ССЗ (возрастом, ИМТ, АД, наличием ранних ССЗ у ближайших родственников, курением, уровнями холестерина и глюкозы). По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная взаимосвязь возраста и частотных параметров ВСР: у больных

РА – LF и HF ( $R=-0,27$ ;  $p=0,01$ ;  $R=-0,2$ ;  $p=0,05$ ), у контрольных лиц – HF и LF ( $R=-0,54$ ;  $p=0,002$ ;  $R=-0,51$ ;  $p=0,005$ , соответственно). Другие зависимости не обнаружены.

По данным 24-часовых записей ЭКГ, в группе контроля наблюдалась обратная взаимосвязь  $pNN50$  с возрастом ( $R=-0,48$ ;  $p=0,006$ ).

Далее была проведена оценка взаимосвязи ВСР и показателей воспалительной активности РА. По данным 5-минутных записей ЭКГ выявлена обратная зависимость всех временных (SDNN, rMSSD, pNN50), частотных (LF, HF) и нелинейных параметров ВСР (SD1, SD2) от уровня СОЭ (табл. 4). Наблюдалась также отрицательная корреляция суммарного показателя активности РА DAS28 и всех параметров ВСР (за исключением pNN50). Статистически значимых взаимосвязей с другими показателями выявлено не было.

По данным 24-часовой записи ЭКГ (табл. 5) выявлена обратная зависимость всех временных параметров ВСР от показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ и DAS28), а также rMSSD и СРБ.

### Обсуждение

В нашей работе выявлено достоверное снижение всех показателей ВСР у пациентов РА по сравнению с контрольной группой. Как известно, снижение ВСР – независимый предиктор внезапной сердечно-сосу-

Таблица 3. Показатели ВСР у больных РА и контрольных лиц

Показатель	Больные РА (n=90)	Контрольная группа (n=30)	p
<b>5-минутные записи ЭКГ</b>			
SDNN, мс	24 (18; 34)	36,0 (24,5; 43,5)	0,001
rMSSD, мс	19,8 (16; 28,7)	30,5 (23,2; 47,5)	<0,001
pNN50, %	1,2 (0,3; 5,9)	7,4 (2,8; 29,4)	<0,001
LF, мс <sup>2</sup>	50 (23; 94)	147,5 (64,5; 239)	0,008
HF, мс <sup>2</sup>	50 (25; 103)	124,5 (55,5; 303,5)	<0,001
LF/HF	1,35 (0,88; 2,45)	0,92 (0,61; 1,29)	0,049
SD1, мс	14,2 (11,6; 20,6)	21,8 (16,8; 34,1)	<0,001
SD2, мс	37,7 (29; 54,5)	56,3 (43; 67,9)	<0,001
SD21	2,5 (2,0; 3,0)	2,32 (1,70; 2,9)	0,19
<b>24-часовые записи ЭКГ</b>			
SDNN, мс	102,5 (84; 123)	116,8 (101; 127)	0,013
rMSSD, мс	27,5 (21; 37)	38,5 (27; 45)	0,02
pNN50, %	4 (2,3; 8,7)	13,9 (3,9; 17,4)	0,003

Таблица 4. Взаимосвязь ВСП (по данным 5-минутных записей ЭКГ) и показателей воспалительной активности РА

Показатель	СОЭ		DAS28	
	R	p	R	p
SDNN	-0,4	<0,0001	-0,28	0,007
rMSSD	-0,38	<0,0001	-0,28	0,007
pNN50	-0,3	0,003	-0,18	0,08
LF	-0,4	<0,0001	-0,26	0,014
HF	-0,35	0,0006	-0,21	0,04
SD1	-0,38	<0,0001	-0,27	0,007
SD2	-0,43	<0,0001	-0,28	0,008

Здесь и в табл. 5: DAS28 – Disease Activity Score, показатель активности заболевания; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

дистой смерти и фатальных аритмий, что было показано в ряде работ у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа [13-15]. В единственной работе по прогностическому значению ВСП, выполненной в небольшой группе больных РА, продемонстрировано ухудшение долгосрочного прогноза в отношении сердечно-сосудистой смертности у лиц с низкой ВСП [23].

Снижение частотных параметров ВСП с возрастом, наблюдающееся в нашем исследовании у больных РА и контрольных лиц, подтверждается данными литературы [30].

Нами обнаружена четкая взаимосвязь ВСП с воспалительной активностью заболевания у обследованных больных РА. Взаимосвязь с традиционными факторами риска ССЗ (за исключением возраста) не выявлена. Ассоциация параметров ВСП, полученных при регистрации 5-минутных записей ЭКГ, и показателей активности РА продемонстрирована впервые. По литературным данным, у больных РА применялось только суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру [22-24]. В одной работе не оценивалась корреляция ВСП и активности РА [22]. Е.Я. Парнес и соавт. обнаружили, что у больных РА высокая активность РА сочетается с низкими показателями ВСП [23]. Однако авторы не применяли современные методы оценки активности РА, такие как DAS28. В исследовании, выполненном нами ранее, выявлена негативная корреляция SDNN и SDANN с числом припухших суставов, суставным индексом Ричи и DAS [24].

По данным ряда исследований, проведенных у клинически здоровых лиц и у больных ССЗ, повыше-

ние уровней маркеров воспаления ассоциируется со снижением ВСП [31]. Так, А. Sajadieh и соавт. обследовали лиц (n=643), не имеющих клинических признаков ССЗ, с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ. Была выявлена обратная корреляционная зависимость ВСП и маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) [20]. Эти данные подтверждены в исследовании Т. Madsen и соавт. [21], проведенном у пациентов с ИБС. Используя краткосрочные записи ЭКГ (от 2 до 10 мин), различные группы авторов продемонстрировали взаимосвязь маркеров воспаления (СРБ, интерлейкина-6) и параметров ВСП (временных и частотных) [17,19,32].

Основная концепция, объясняющая корреляцию ВСП и маркеров воспаления, – существование взаимосвязи между активностью парасимпатической нервной системы и продукцией цитокинов. В эксперименте показано, что стимуляция блуждающего нерва подавляет высвобождение фактора некроза опухолей – альфа (ФНО- $\alpha$ ) [33]. Этот эффект был подтвержден на экспериментальных моделях сепсиса [34] и инфаркта миокарда [35], что дало основание сформулировать гипотезу «воспалительного рефлекса» [36]. В недавно опубликованном исследовании А.Л. Marsland и соавт. [37] гипотеза «воспалительного рефлекса» подтверждена у клинически здоровых лиц. Нарастание активности блуждающего нерва, вызванное контролируемым дыханием и документированное анализом ВСП, сопровождалось снижением продукции ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-6, индуцированной *in vitro* липополисахаридом [37].

Клиническое применение полученных нами данных возможно при стратификации риска ССЗ у больных РА, в частности внезапной коронарной смерти, частота которой при РА выше, чем в популяции [38]. ВСП – доказанный предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции и у больных ССЗ [13-16]. Определение ВСП по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано в качестве одного из неинвазивных тестов стратификации риска внезапной смерти у больных ИБС [39]. Высокая воспалительная активность РА увеличивает риск смерти от ССЗ [6,10], поэтому при выявлении сниженной ВСП у больного РА с высокой активностью заболевания желательнее рассмотреть возможность дальнейшего обследования (включая методы оценки субклинического атероскле-

Таблица 5. Взаимосвязь ВСП (по данным 24-часовых записей ЭКГ) и показателей воспалительной активности РА

Показатель	СРБ	СОЭ	DAS28			
	R	p	R	p	R	p
SDNN	-0,18	0,07	-0,38	<0,001	-0,3	0,003
rMSSD	-0,21	0,042	-0,28	0,006	-0,22	0,035
pNN50	-0,18	0,07	-0,3	0,003	-0,23	0,029

роза) и, при необходимости, терапии статинами, эффективность которых при РА продемонстрирована в нескольких исследованиях [40].

### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Проведено одномоментное исследование, поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования с вовлечением большего числа пациентов с оценкой динамики параметров ВСР у больных РА под влиянием проводимой терапии. При использовании новых методов оценки ВСР (турбулентность сердечного ритма, фрактальный анализ, способность сердечного

ритма к замедлению) возможно, будут выявлены более четкие взаимосвязи с воспалительной активностью РА.

### Заключение

У больных РА наблюдается снижение всех показателей ВСР по данным как 5-минутных, так и 24-часовых записей. Выявлена взаимосвязь ВСР (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) с показателем воспалительной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28). Снижение ВСР в сочетании с высокой активностью РА может быть неблагоприятным фактором в отношении развития ССЗ.

### Литература

1. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:36-40.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
3. Arden N.K., Edwards C.J., Fisher D.J. et al. The increased risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis is greatest in young women and is not due to traditional risk factors [abstract OP2]. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 1:i1. Available from URL: [http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/45/suppl\\_1/i1](http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/45/suppl_1/i1)
4. Szekanecz Z., Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:349-58.
5. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737-45.
6. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol.* 2005;32(3):430-4.
7. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):70-5.
8. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30.
9. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24(3):445-51.
10. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-32.
11. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1219-23.
12. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2007;79(5):9-14.
13. Kataoka M, Ito C, Sasaki H, Yamane K, Kohno N. 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.
14. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation.* 2000;102(11):1239-44.
15. 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; 1;82(11):1323-8.
16. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):899-908.
17. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med.* 2007;13(3-4):178-84.
18. Psychari SN, Apostolou TS, Iliodromitis EK, et al. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):64-71.
19. Kon H, Nagano M, Tanaka F, et al. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J.* 2006;47(6):867-76.
20. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J.* 2004;25(5):363-70.

21. Madsen T, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12(3):216-22.
22. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(4):198-202.
23. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В., Стрюк Р.И. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. *Тер арх* 2005;(9):77-80.
24. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):777-83.
25. Liao D, Carnethon M, Evans GW, et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes.* 2002;51(12):3524-31.
26. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003;107(4):565-70.
27. Steeds R, Fletcher J, Smith M, et al. Prognostic significance of early short-term measurements of heart rate variability following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;94(10):1275-8.
28. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;76(1):73-81.
29. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas.* 2007;28(3):287-300.
30. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-5.
31. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-12.
32. Nolan RP, Reid GJ, Seidelin PH, Lau HK. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. *Clin Sci (Lond).* 2007;112(8):449-56.
33. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2002;405:458-62.
34. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(7):1113-23.
35. Mioni C, Bazzani C, Giuliani D, et al. Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2621-8.
36. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420:853-9.
37. Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, et al. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med.* 2007;69(8):709-16.
38. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402-11.
39. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1179-99.
40. Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):281-7.