

# Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите

Удачкина Е.В.<sup>1</sup>, Новикова Д.С.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;  
<sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Елена Васильевна Удачкина; [helen.udachkina@gmail.com](mailto:helen.udachkina@gmail.com)

**Contact:** Elena Udachkina; [helen.udachkina@gmail.com](mailto:helen.udachkina@gmail.com)

Поступила 03.09.14

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание. Одной из основных причин смерти при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы. Несмотря на это, методика оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, при которой учитывались бы клинические и патогенетические особенности РА, до настоящего момента не разработана. В обзоре рассматриваются вопросы связи кардиальной автономной нейропатии (КАН) и вариабельности ритма сердца (ВРС) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Также большое внимание уделено значению и распространенности КАН среди пациентов с РА. Представлена информация о влиянии воспаления и терапии РА на течение КАН и показатели ВРС. Накопленная информация дает возможность рассматривать ВРС как перспективный дополнительный метод оценки тяжести поражения органов-мишеней, рисков ССЗ, а также эффективности терапии у больных РА. Однако для разработки рекомендаций по применению оценки ВРС при РА требуется проведение дополнительных исследований.

**Ключевые слова:** кардиальная автономная нейропатия; вариабельность ритма сердца; воспаление; ревматоидный артрит.

**Для ссылки:** Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов Е.Л. Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):646–52.

## SIGNIFICANCE OF HEART RHYTHM VARIABILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Udachkina E.V.<sup>1</sup>, Novikova D.S.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease. Coronary vascular catastrophes are one of the main causes of death in RA. Despite this, a cardiovascular risk assessment procedure that should take into account the clinical and pathogenetic features of RA has not been developed so far. The review considers whether cardiac autonomic neuropathy (CAN) and heart rhythm variability (HRV) are associated with cardiovascular diseases. Much attention is also given to the significance and prevalence of CAN among patients with RA. There is information on the impact of inflammation and RA therapy on the course of CAN and HRV values. The accumulated evidence provides a way of considering HRV as a promising additional method to evaluate the severity of target organ damage, cardiovascular risks, and therapeutic efficacy in patients with RA. However, further investigations are needed to elaborate guidelines for using HRV estimates in RA.

**Keywords:** cardiac autonomic neuropathy; heart rhythm variability; inflammation; rheumatoid arthritis.

**For reference:** Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Significance of heart rhythm variability in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):646–52 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-646-652>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся симметричным эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Средняя продолжительность жизни у больных РА на 5–15 лет меньше, чем в общей популяции [1, 2]. Одной из основных причин смерти при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, в ускоренном развитии которых играют важную роль длительность и тяжесть РА [3]. Несмотря на широкую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных РА, адекватная методика оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в данной популяции до настоящего момента не разработана. Существующие стандартные методы не учитывают клинических и патогенетических особенностей РА. Это делает актуальным изучение взаимосвязи клинических характеристик РА с ССО, а также разработку объективных и удобных методов оценки риска ССЗ среди больных РА.

## Физиология автономной нервной системы

Автономная (вегетативная) нервная система (АНС) иннервирует гладкую мускулатуру всех органов, сердце и железы. Одной из основных функций АНС является поддержание постоянства внутренней среды и приспособление ее к изменяющимся внешним условиям. Периферическая часть АНС подразделяется на три отдела: симпатический, парасимпатический и энтеральный. Элементарным периферическим звеном симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) является цепь последовательно соединенных нейронов (преганглионарного и постганглионарного). Клеточные тела постганглионарных нейронов лежат в вегетативных ганглиях, которые вынесены за пределы центральной нервной системы (ЦНС), и их аксоны идут к исполнительным органам. Большинство симпатических ганглиев располагаются удаленно от иннервируемых органов. В отличие от симпатического отдела, большая часть постганглионарных парасимпатических

клеток образуют интрамуральные ганглии, расположенные на поверхности или в толще органов желудочно-кишечного тракта, сердца и легких. В регуляции деятельности АНС также принимают участие чувствительные волокна от рецепторов внутренних органов. Из окончаний всех преганглионарных вегетативных волокон, большинства постганглионарных парасимпатических и некоторых симпатических нейронов высвобождается нейромедиатор ацетилхолин (АЦХ). Выделяют два вида холинергических рецепторов: на постсинаптической мембране постганглионарных нейронов расположены никотиновые рецепторы, на эффекторных органах — мускариновые. Большинство окончаний симпатических постганглионарных нейронов выделяют в качестве нейромедиатора норадреналин (НА). Адренергические рецепторы разделяют на два типа:  $\alpha$  и  $\beta$ . Эти рецепторы также чувствительны к адреналину надпочечников. Эффекты возбуждения рецепторов этих типов часто бывают противоположенными [4].

### Автономная нейропатия

Автономная нейропатия (АН) характеризуется диффузным поражением симпатического и парасимпатического отделов нервной системы в виде дегенерации терминалей и рецепторов вегетативных ганглиев и нервов. Это приводит к нарушению функций соответствующего органа или системы. Развитие АН наблюдается при многих патологических состояниях (сахарный диабет, синдром Гийена—Барре, амилоидоз, синдром приобретенного иммунодефицита, ботулизм и др.), в том числе и при заболеваниях соединительной ткани (РА, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани и др.) [5].

### Кардиальная автономная нейропатия и вариабельность ритма сердца

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является разновидностью АН. Под этим термином понимают нарушение автономного контроля над деятельностью сердечно-сосудистой системы. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, к клиническим проявлениям КАН относят: тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, ортостатическую гипотензию, безболевую ишемию миокарда, снижение толерантности к физической нагрузке, интраоперационную лабильность сердечно-сосудистых параметров [6].

Вариабельность ритма сердца (ВРС), оцениваемая с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), является одним из наиболее простых и доступных на сегодняшний день маркеров КАН. Снижение ВРС считается наиболее ранним признаком КАН [7]. Результаты ряда исследований позволяют расценивать ВРС как ценный метод стратификации риска ССО [8, 9]. В настоящее время большинство исследователей пользуются стандартами измерений, физиологической интерпретацией ВРС и рекомендациями по клиническому использованию этого метода, предложенными в 1996 г. Европейским обществом кардиологов и Северо-Американским электрофизиологическим обществом [10].

### Кардиальная автономная нейропатия, вариабельность ритма сердца и сердечно-сосудистые заболевания

*Вариабельность ритма сердца и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.* В исследовании, проведен-

ном D.D. Felber и соавт. [11], была показана связь ВРС со всеми известными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), липидный спектр, индекс массы тела (ИМТ), курение и т. д., в общей популяции. В исследование было включено 1742 участника старше 50 лет. По результатам проведенного ХМ-ЭКГ выявлено, что у женщин ( $n=895$ ) показатель стандартного отклонения кардиоинтервалов (SDNN) был ниже на 6,1%, общая мощность спектра (TP) — на 11,4% и низкочастотный компонент (LF) — на 27,2%, чем у мужчин ( $n=847$ ). Увеличение ИМТ на единицу соответствовало снижению SDNN на 0,7% и TP на 1,2%. Наличие высокого артериального давления (АД) сочеталось со снижением LF на 9,2% по сравнению с участниками с нормальным уровнем АД. При этом у курящих этот показатель был на 15,5% ниже, чем у некурящих. Более высокий уровень мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), холестерина (за исключением холестерина липопротеидов высокой плотности) соответствовал меньшим значениям TP, высокочастотного компонента (HF) и LF. Каждый час интенсивных физических упражнений приводил к увеличению SDNN на 2,0%, HF — на 3,6% и LF — на 4,2%. Положительное влияние физических упражнений на показатели ВРС продемонстрировано и в другом исследовании. Так, интенсивные физические упражнения в течение 6 мес и более значительно улучшали как временные, так и частотные параметры ВРС у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. Этот эффект коррелировал с изменениями пикового объема кислорода [12].

*Нарушения ритма сердца.* Клинические и экспериментальные данные демонстрируют важную роль АНС в развитии и поддержании жизнеугрожающих желудочковых аритмий, при этом предиктором их развития является снижение показателей ВРС [13]. Повышение активности СНС приводит к развитию проаритмогенных эффектов. При этом наблюдаются уменьшение рефрактерного периода в кардиомиоцитах желудочков, снижение порога фибрилляции желудочков, увеличение поздних потенциалов и усиление автоматизма. ПНС оказывает противоположное действие, тем самым снижая риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [14].

*Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС).* На сегодняшний день известна связь между коронарным кальцинозом и низкими значениями показателей ВРС. Более того, степень снижения ВРС соответствует тяжести коронарного атеросклероза и функциональному классу стенокардии [15]. В исследовании A. Celik и соавт. [16] 90 пациентам с безболевой депрессией сегмента ST при физической нагрузке по данным ХМ-ЭКГ была проведена коронароангиография. Пациенты были сопоставимы по факторам риска и проводимой терапии. Выявлено, что при наличии обструктивного коронарного атеросклероза параметры ВРС и наклон турбулентности сердечного ритма (TS) значимо ниже, а начало турбулентности сердечного ритма (ТО) — выше, чем среди пациентов с интактными артериями и необструктивным атеросклерозом. При коронарном атеросклерозе происходит снижение преимущественно парасимпатической активности [17]. Одним из свидетельств этого является снижение циркадных колебаний показателей ВРС у пациентов с ХИБС [18]. Однако на сегодняшний день пока нельзя сделать окончательного вывода о связи ХИБС и состояния симпатовагального баланса, поскольку имеются работы, в которых подобная закономерность не

выявлена [19]. Так, в исследованиях на животных показано, что симпатическая денервация может являться причиной обратной дифференцировки гладкомышечных клеток и приобретения ими синтетического фенотипа. Указанные изменения приводят к значительному утолщению стенки артерии с появлением морфологических признаков атеросклероза [20].

**Нестабильная стенокардия.** G.A. Lanza и соавт. [21] показали, что снижение LF ниже 15,6 мс у пациентов с нестабильной стенокардией является независимым предиктором летального исхода во время госпитализации, общей смертности в течение 6 мес и сердечной смертности. Тенденция к более высокому соотношению LF/HF является независимым предиктором госпитальных событий, таких как сердечная смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация, в данной группе пациентов [22].

**Инфаркт миокарда.** Снижение как временных, так и частотных показателей ВРС является независимым предиктором летального исхода как в острой, так и в рубцовой стадии ИМ. В ретроспективном исследовании M.T. la Rovere и соавт. [23] с участием 1284 пациентов с ИМ установлено, что снижение SDNN ниже 70 мс по данным ХМ-ЭКГ является значимым и независимым предиктором сердечной смерти. J.M. Tapanainen и соавт. [24] показали, что независимым предиктором летального исхода является снижение частотных показателей ВРС: ULF <8,45 ln ms<sup>2</sup>, VLF <5,30 ln ms<sup>2</sup> и LF <3,85 ln ms<sup>2</sup>.

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).** Показана связь снижения ВРС и плохого прогноза при ХСН. M. Galinier и соавт. [25] показали, что снижение SDNN ниже 67 мс у пациентов с ХСН увеличивает риск смерти от всех причин, в том числе прогрессирования ХСН, в 2,5 раза. Кроме того, снижение LF ниже 3,3 ln ms<sup>2</sup> было связано с увеличением риска внезапной смерти в 2,8 раза. Среди больных ХСН с SDNN >100 мс смертность за год составила 5,5%, при SDNN 50–100 мс – 12,7% и при SDNN <50 мс – 51,4% [26]. K.C. Bilchick и соавт. [27] обнаружили, что увеличение SDNN на 10 мс у пациентов с ХСН сопровождается снижением риска летального исхода на 20%.

**Артериальная гипертензия.** Отрицательное действие на ВРС оказывает и АГ. Увеличение активности ренина плазмы независимо коррелирует со снижением парасимпатической активности [28]. При этом эффективное лечение АГ приводит к улучшению показателей ВРС [29].

**Влияние сердечно-сосудистой терапии на вариабельность ритма сердца.** Известно, что применение бета-блокаторов у пациентов с коронарным атеросклерозом приводит к улучшению показателей ВРС, увеличивая активность ПНС и снижая действие СНС [30, 31].

V. Melenovsky и соавт. [32] продемонстрировали увеличение симпатической активности на фоне гиперлипидемии. В свою очередь, терапия статинами оказывает положительное действие на ВРС [33].

Данные о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов на ВРС разнятся. В ряде исследований на фоне терапии препаратами данных групп (хинаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл, телмисартан) выявлено улучшение ВРС и увеличение парасимпатического влияния на сердце [34, 35]. В то же время в исследованиях других авторов такого эффекта не наблюдалось (цилаприл,

эналаприл, спироприл и кандесартан) [36, 37]. Блокада АТ1-ангиотензиновых рецепторов эпросартаном приводила к снижению ВРС, что, возможно, связано с увеличением концентрации ангиотензина II [38].

Результаты исследований демонстрируют либо отрицательное влияние нитроглицерина на ВРС (подавление парасимпатического влияния), либо отсутствие значимых эффектов [31, 39].

Верапамил приводит к увеличению как временных, так и частотных показателей ВРС, со снижением симпатического соотношения LF/HF [40]. У пациентов, перенесших ИМ, длительная терапия верапамилом приводит к увеличению парасимпатических показателей ВРС [41].

Изучению влияния дигидропиридиновых антагонистов кальция посвящено небольшое количество работ, в которых были получены неоднозначные результаты. Выявлено отрицательное влияние нифедипина на ВРС со сдвигом в сторону симпатической активности [42]. В исследовании M. Karas и соавт. [35] обнаружено, что амлодипин приводит к увеличению симпатической активности в дневное время и снижению парасимпатической – в ночное, что коррелирует с повышением уровня НА. В другом исследовании показано уменьшение гуморального контроля и активности СНС на фоне терапии амлодипином и лацидипином. При этом амлодипин приводил к усилению парасимпатического влияния [43]. В то же время при прямом сравнении верапамила с амлодипином значимого влияния последнего на ВРС не выявлено [40].

#### **Кардиальная автономная нейропатия и снижение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите**

К настоящему времени накоплено большое количество данных, демонстрирующих наличие КАН у больных РА [44–47]. В исследовании D.C. Janse van Rensburg и соавт. [47] показано значительное снижение ВРС у больных РА как в положении лежа на спине, так и в положении стоя, а также замедленное угасание вагусного влияния и меньший симпатический ответ в ортостазе по сравнению со здоровым контролем. Выявленная неспособность АНС эффективно компенсировать изменения внутренней и внешней среды может предрасполагать пациентов с РА к развитию аритмий, увеличивая сердечно-сосудистую смертность в данной популяции. Результаты исследований, проведенных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, еще раз подтверждают актуальность и клиническую значимость изучения связи РА с КАН. Выявлено, что более 1/3 пациентов с РА младше 55 лет без признаков сердечно-сосудистой патологии имеют признаки КАН по данным ХМ-ЭКГ. Отмечается очень высокая частота субклинического поражения сосудов у пациентов с РА и признаками КАН несмотря на низкий 10-летний коронарный риск по Фрамингемской шкале [48]. Интенсивность болевого синдрома при РА отрицательно, однако обратимо, влияет на активность ПНС (по данным ХМ-ЭКГ). С другой стороны, тяжесть РА (рентгенологическая стадия) коррелирует с необратимым нарушением кардиальной автономной нейрорегуляции [49].

#### **Кардиальная автономная нейропатия и воспаление**

Развитие КАН и, как следствие, снижение ВРС при РА могут иметь ряд причин. Одной из основных является

хроническое системное воспаление с вовлечением внутренних органов (в том числе сердца). Дисбаланс АНС при РА характеризуется преобладанием симпатической активности. Показано, что увеличение симпатической активности (повышение уровня НА) связано с повышением концентрации интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ8 [50]. Системное введение фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и ИЛ1 стимулирует СНС, что приводит к ускорению обмена НА в некоторых лимфоидных и нелимфоидных органах на периферии, повышает метаболизм НА и его внеклеточную концентрацию в плазме и ЦНС [51]. В исследованиях на модели адьювантного артрита у крыс показано, что исходно провоспалительный профиль  $\beta$ 2-адренорецепторов с началом заболевания переключаются на противовоспалительный, в случае с  $\alpha$ 2-адренорецепторами наблюдался обратный феномен. У больных РА количество  $\beta$ 2-адренорецепторов на мононуклеарных клетках периферической крови, специфических моноцитах, В-клетках и CD8+ Т-клетках и на лимфоцитах синовиальной жидкости меньше, чем у здоровых. Малое количество  $\beta$ 2-адренорецепторов на мононуклеарных клетках периферической крови при РА обуславливает менее эффективное подавление активности и пролиферации Т-клеток и отсутствие снижения стимулированного цитокинового ответа при введении НА *in vitro*. На поздних стадиях воспаления более характерно преобладание  $\alpha$ -адренорецепторов над  $\beta$ -субтипом. Стимуляция  $\alpha$ 2-адренорецепторов способна вызывать пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов в суставе. Это способствует выработке цитокинов, протеаз и хемокинов, что приводит к увеличению количества иммунных клеток в суставе и как результат к развитию типичной для РА хрящевой деструкции. Для высокой активности РА характерна реализация эффектов катехоламинов через  $\alpha$ 1-адренорецепторы мононуклеарных клеток периферической крови [52].

СНС участвует в «длинной петле» обратной связи лимфоидных органов с ЦНС. Аfferентная часть данной петли обеспечивается цитокинами, которые либо посредством циркуляции, либо через аfferентные волокна блуждающего нерва активируют структуры ЦНС. Эfferентная часть представлена СНС, которая обеспечивает выделение НА терминалями симпатических нервов в лимфоидных органах (селезенке и лимфатических узлах) и в суставах [52].

Важную роль в регуляции воспаления играет ПНС. Провоспалительные цитокины на периферии активируют аfferентные волокна блуждающего нерва, что приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Кроме того, эfferентная холинергическая вагусная активность обладает самостоятельными иммуномодулирующими свойствами [52]. Блуждающий нерв подавляет активацию нейтрофилов путем снижения экспрессии CD11b (поверхностной молекулы, необходимой для адгезии и хемотаксиса) и препятствует увеличению популяции нейтрофилов [53]. Под действием блуждающего нерва происходит снижение синтеза цитокинов в селезенке, которая занимает центральное место в холинергическом противовоспалительном механизме. Молекулярной основой холинергического противовоспалительного пути является взаимодействие АЦХ с  $\alpha$ 7-субъединицей никотиновых рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов, макрофагов и других клеток, продуцирующих цитокины. Сигнал, поступающий

через рецептор, подавляет выделение цитокинов этими клетками. Известно о наличии  $\alpha$ 7-никотиновых рецепторов в синовии и в фибробластоподобных клетках при РА. Стимуляция данного рецептора *in vitro* подавляет выработку ИЛ6 и ИЛ8 фибробластоподобными синовиоцитами при РА. При этом на биоптатах синовиальной оболочки больных РА и остеоартрозом показано, что мононуклеарные клетки и фибробластоподобные синовиоциты способны местно вырабатывать АЦХ [52]. Агонисты  $\alpha$ 7-никотиновых рецепторов улучшают клиническое течение коллаген-индуцированного артрита у животных. В связи с этим проводится изучение возможности применения агонистов  $\alpha$ 7-никотиновых рецепторов у человека при лечении РА [54, 55].

### Кардиальная автономная нейропатия и терапия ревматоидного артрита

В пилотном исследовании DIANA изучалось влияние терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) на состояние АНС (кардиоваскулярные тесты Эвинга) у больных РА и псориатическим артритом. Исходно в обеих группах результаты кардиоваскулярных тестов были хуже, чем в группе контроля. Терапия как синтетическими, так и биологическими БПВП приводила к улучшению показателей ПНС и СНС. Однако у биологических БПВП этот эффект был более выражен [56].

В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных РА с удовлетворительным/хорошим эффектом по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) после двукратного введения ритуксимаба отмечено улучшение показателей ВРС (снижение числа сердечных сокращений на 8% и увеличение SDNNn на 3%, RMSSDn — на 26%, pNN50n — на 33%), тогда как при отсутствии эффекта препарата достоверной динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей ВРС не наблюдалось. Снижение ЧСС на фоне терапии ритуксимабом ассоциировалось с уменьшением концентрации СРБ, индекса НАQ ( $p < 0,01$ ), увеличение rMSSDn и pNN50n — с уменьшением индекса НАQ, COЭ и DAS28 ( $p < 0,01$ ). Таким образом, эффективная терапия ритуксимабом сопровождается снижением ЧСС и улучшением ВРС [57]. Положительное влияние на ВРС у больных РА отмечено и у тоцилизумаба [49]. Также известно, что низкие парасимпатические показатели ВРС в комбинации с высоким уровнем СНС и индексом напряжения являются предикторами плохого ответа на ингибиторы ФНО  $\alpha$  у больных РА [58]. Лечение больных РА инфликсимабом приводит к значимому увеличению парасимпатической активности по данным ХМ-ЭКГ. При этом значимых различий в частоте развития нарушений ритма сердца по сравнению с плацебо не выявлено [59].

В исследовании D.C. Janse van Rensburg и соавт. [60] проведена сравнительная оценка динамики показателей ВРС среди пациенток с РА, разделенных на две группы: группа с физическими упражнениями (2–3 раза в неделю в течение 3 мес) и группа контроля. Выявлено положительное влияние регулярных физических упражнений на течение КАН. Данный результат в очередной раз подтверждает важность эффективного лечения РА.

### Заключение

В настоящее время ССЗ остаются одной из ведущих причин смерти как в общей популяции, так и среди

больных РА. На пути решения этой проблемы важным остается вопрос разработки объективных и удобных методов оценки риска ССЗ, которые учитывали бы особенности патогенеза РА. АНС является одной из мишеней, поражаемых при РА. Изучение параметров ВРС — это перспективное направление, расширяющее возможности оценки тяжести поражения органов-мишеней, дополнительных рисков ССЗ, а также эффективности терапии у больных РА. К настоящему времени работ по изучению влияния терапии РА на состояние АНС и показатели ВРС проведено мало, однако имеющиеся данные подтверждают актуальность и перспективность исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- Weinblatt ME, Kuritzky L. RAPID: rheumatoid arthritis. *J Fam Pract.* 2007;56:S1–7.
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010; С. 678–702 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010; P. 678–702].
- Ениг В. Вегетативная нервная система. В кн.: Шмидт Р, Тевс Г, редакторы. Физиология человека. 2-е изд. Москва: Мир; 1996. С. 343–55 [Enig V. Vegetative nervous system. In: Shmidt R, Tevs G, editors. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Mir; 1996. P. 343–55].
- Suarez GA, Low PA. Acute and chronic autonomic neuropathies. In: *Immunological and Infectious Diseases of the Peripheral Nerves*. Latov N, Wokke JHJ, Kelly J, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. P. 143–57.
- Boulton JM, Vinic AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:956–62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
- Vinic AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115:387–97. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010 May 28;141(2):122–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543. Epub 2009 Nov 11.
- Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, et al. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(3):123–42. doi.org/10.1007/s10654-009-9317-z. Epub 2009 Feb 7.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, et al.; SAPALDIA Team. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace.* 2006 Jul;8(7):521–9. doi: 10.1093/europace/eul063
- Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2010 Nov 19;145(2):312–4. Epub 2009 Dec 5. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.015
- Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, et al.; Implantable Cardioverter Defibrillator-Heart Rate Variability Italian Study Group. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1;86(9):959–63. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01130-9
- Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2006;3:108–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.021
- Довгалецкий ПЯ, Рыбак ОК, Фурман НВ. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. Кардиология. 2002;42(9):17–20 [Dovgalevskii PYa, Rybak OK, Furman NV. Heart rate variability in patients with coronary heart disease, depending on the severity of coronary atherosclerosis (according to selective coronary angiography) and functional class of angina. *Kardiologiya = Cardiology.* 2002;42(9):17–20 (In Russ.)].
- Celik A, Ozturk A, Ozbek K, et al. Heart rate variability and turbulence to determine true coronary artery disease in patients with ST segment depression without angina during exercise stress testing. *Clin Invest Med.* 2011 Dec 1;34(6):E349.
- Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, et al. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart.* 2000 Mar;83(3):290–4. doi: 10.1136/heart.83.3.290
- Burger AJ, Charlamb M, Sherman HB. Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 1999 Sep 30;71(1):41–8. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00110-2
- Nolan J, Flapan AD, Reid J, et al. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br Heart J.* 1994 Jun;71(6):515–20. doi: 10.1136/hrt.71.6.515
- Kacem K, Bonvento G, Seylaz J. Effect of sympathectomy on the phenotype of smooth muscle cells of middle cerebral and ear arteries of hyperlipidaemic rabbits. *Histochem J.* 1997;29:279–86. doi: 10.1023/A:1026418413313
- Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, et al.; Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile Study Investigators. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart.* 2006 Aug;92(8):1055–63. doi: 10.1136/hrt.2005.070714. Epub 2005 Dec 30.
- Lanza GA, Pedrotti P, Rebuzzi AG, et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris.

## Прозрачность исследования

Обзорная статья подготовлена в рамках выполнения научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение», утвержденной РАМН (Государственный регистрационный номер: 01200907561 УДК (616.72-002.77-06:616.11)07-084-08.). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, гранты по теме исследования.

- Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):263–7. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00343-3
23. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478–84. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11144-8
  24. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Aug 15;90(4):347–52. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02488-8
  25. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000 Mar;21(6):475–82. doi: 10.1053/euhj.1999.1875
  26. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation.* 1998 Oct 13;98(15):1510–6. doi: 10.1161/01.CIR.98.15.1510
  27. Bilchick KC, Fetits B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol.* 2002 Jul 1;90(1):24–8. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02380-9
  28. Virtanen R, Jula A, Kuusela T, et al. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens.* 2003 Mar;17(3):171–9. doi: 10.1038/sj.jhh.1001529
  29. Рябыкина ГВ, Чазова ИЕ, Мычка ВБ и др. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертензии. Кардиология 2008;48(7):18–24 [Ryabykina GV, Chazova IE, Mychka VB, et al. The dynamics of heart rate variability in the treatment of hypertension. *Kardiologiya = Cardiology.* 2008;48(7):18–24 (In Russ.)].
  30. Niemelä MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994 May;23(6):1370–7. doi: 10.1016/0735-1097(94)90379-4
  31. Wennerblom B, Lurje L, Westberg S, et al. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris. *Cardiology.* 1998;89(2):87–93. doi: 10.1159/000006762
  32. Melenovsky V, Wichterle D, Simek J, et al. Effect of atorvastatin and fenofibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 1;92(3):337–41. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00643-X
  33. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demetriadis DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2001 Aug;157(2):463–9. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00746-2
  34. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis.* 1997 Aug-Sep;8(8–9):517–24.
  35. Karas M, Lacourciere 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 Jun;23(6):1251–60. doi: 10.1097/01.hjh.0000170389.69202.53
  36. Vaile JC, Chowdhary S, Osman F, et al. Effects of angiotensin II (AT1) receptor blockade on cardiac vagal control in heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2001 Dec;101(6):559–66. doi: 10.1042/cs1010559
  37. Veerman DP, Douma CE, Jacobs MC, et al. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Jan;41(1):49–56. doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00158.x
  38. Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE, et al. AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton Neurosci.* 2003 Aug 29;107(1):45–51. doi: 10.1016/S1566-0702(03)00053-5
  39. Buch AN, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Effects of nitroglycerin treatment on cardiac autonomic control in heart failure. *Clin Auton Res.* 2004 Feb;14(1):9–14. doi: 10.1007/s10286-004-0143-9
  40. Sahin I, Kosar F, Altunkan S, Güneydin M. Comparison of the effects of amlodipine and verapamil on autonomic activity in hypertensive patients. *Eur J Intern Med.* 2004 Jul;15(4):225–30. doi: 10.1016/j.ejim.2004.04.005
  41. Vaage-Nilsen M, Rasmussen V. Effect of verapamil on heart rate variability after an acute myocardial infarction. Danish Verapamil Infarction Trial II. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998 Jul;12(3):285–90. doi: 10.1023/A:1007769800723
  42. Schweizer MW, Brachmann J, Kirchner U, et al. Heart rate variability in time and frequency domains: effects of gallopamil, nifedipine, and metoprolol compared with placebo. *Br Heart J.* 1993 Sep;70(3):252–8. doi: 10.1136/hrt.70.3.252
  43. Zaliunas R, Brazdionyte J, Zabiela V, Jurkevicius R. Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2005 Jun 8;101(3):347–53. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.040
  44. 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 May;61(5):777–83. doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x. Epub 2007 Mar 16.
  45. Новикова ДС, Попкова ТВ, Маркелова ЕИ и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина. 2009;(1):27–32 [Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI, et al. The clinical significance of heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2009;(1):27–32 (In Russ.)].
  46. Новикова ДС, Попкова ТВ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Перспективы определения вариабельности ритма сердца и длительности интервала QT при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):54–67 [Novikova DS, Popkova TV, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Prospects for determining heart rate variability and QT interval duration in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(5):54–67 (In Russ.)].
  47. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):419–26. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01730.x. Epub 2012 Apr 27.
  48. Novikova DS, Popkova TV, Udachkina EV, et al. Heart rate variability and QT interval parameters as indicators of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 (Suppl 3):446.
  49. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Tocilizumab therapy resulted in significantly increased heart rate variability and improved lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Authors Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):880. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2628
  50. Gao C, Liu X, Shi H, et al. Relationship between sympathetic nervous activity and inflammatory response after subarachnoid hemorrhage in a perforating canine model. *Auton Neurosci.* 2009 May 11;147(1–2):70–4. doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.010. Epub 2009 Feb 13.
  51. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117–27. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8\_8
  52. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the

- treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2011 Sep-Oct;17(9–10):937–48. doi: 10.2119/molmed.2011.00065. Epub 2011 May 20.
53. Huston JM, Rosas-Ballina M, Xue X, et al. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. *J Immunol*. 2009 Jul 1;183(1):552–9. doi: 10.4049/jimmunol.0802684
  54. Bruchfeld A, Goldstein RS, Chavan S, et al. Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2010 Jul;268(1):94–101. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02226.x. Epub 2010 Feb 18.
  55. Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Apr;5(4):229–32. doi: 10.1038/nrrheum.2009.31
  56. Syngle A, Verma I, Krishan P, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun 15 [Epub ahead of print].
  57. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала  $Q-T$  у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270–6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-270-276
  58. Holman AJ, Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci*. 2008 Dec 5;143(1–2):58–67. doi: 10.1016/j.autneu.2008.05.005. Epub 2008 Jul 16.
  59. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):1958–65. Epub 2008 Aug 15.
  60. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Effect of exercise on cardiac autonomic function in females with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1155–62. doi: 10.1007/s10067-012-1985-5. Epub 2012 Apr 19.