

Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца

Саад Е.О., Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т., Новикова Д.С., Корсакова Ю.О., Волков А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Олеговна Саад;
elenacherr27@icloud.com

Contact:
Elena Saad;
elenacherr27@icloud.com

Поступила 16.07.16

Цель — оценка показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных системной склеродермией (ССД), изучение их взаимосвязи с эхокардиографическими структурными и функциональными изменениями сердца. **Материал и методы.** В исследование были включены 125 больных ССД и 50 сопоставимых с ними по полу и возрасту условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Помимо общеклинического обследования, у 73 больных проведена оценка ВРС по результатам суточного холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и 121 больному выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Всем лицам контрольной группы было проведено ХМ ЭКГ.

Результаты и обсуждение. При изучении основных параметров временной области ВРС у больных ССД отмечалось достоверное снижение всех показателей временного спектра, за исключением средней продолжительности интервала $R-R$ (meanNN), по сравнению с контрольной группой. По данным ЭхоКГ у большинства больных нами обнаружены различные изменения, в первую очередь уплотнение и кальциноз створок аортального и митрального клапанов. Диастолическая дисфункция левого желудочка встречалась почти у половины больных ССД. У 8 больных наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<55\%$. При изучении ассоциации показателей ВРС с отдельными эхокардиографическими параметрами выявлены обратные достоверные корреляции среднего стандартного отклонения интервалов $R-R$ в 5-минутных сегментах записи на протяжении 24 ч с толщиной межжелудочковой перегородки ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и уплотнением аортального клапана ($r = -0,18$; $p < 0,05$), корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами $R-R$ (rMSSD, ms) и процент соседних интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс (pNN50), коррелировали с уплотнением аортального клапана ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,25$; $p < 0,05$ соответственно), наличием перикардита ($r = -0,24$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно), уровнем систолического давления в легочной артерии ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно). Также обнаружена прямая корреляция rMSSD и pNN50 с ФВ ЛЖ ($r = 0,27$; $p < 0,05$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$ соответственно). У больных с артериальной гипертензией (АГ) выявлялось достоверное снижение rMSSD и pNN50 по сравнению с пациентами без АГ ($18,1 \pm 4,8$ и $24,9 \pm 13,3$; $2,3 \pm 1,8$ и $5,7 \pm 6,5$ соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Комплексное обследование с использованием ЭхоКГ и ХМ ЭКГ выявило высокую частоту и значительную выраженность изменений сердца при ССД. Анализ временного спектра показателей ВРС позволил подтвердить достоверное снижение функции как симпатического, так и парасимпатического звеньев автономной нервной системы. Снижение показателей ВРС ассоциировалось с тяжестью и активностью ССД, традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и структурными изменениями сердца.

Ключевые слова: системная склеродермия; вариабельность ритма сердца; вегетативная дисфункция; эхокардиография.

Для ссылки: Саад ЕО, Ананьева ЛП, Алекперов РТ и др. Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):32-36.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES EVALUATED BY ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND HEART RATE VARIABILITY Saad E.O., Ananyeva L.P., Alekperov R.T., Novikova D.S., Korsakova Yu.O., Volkov A.V.

Objective: to estimate heart rate variability (HRV) in patients with systemic sclerosis (SS) and to investigate their relationship to echocardiographic structural and functional changes in the heart.

Subjects and methods. The investigation enrolled 125 patients with SS and 50 gender- and age-matched apparently healthy individuals who made up a control group. In addition to clinical examinations, 73 patients underwent HRV assessment from 24-hour Holter electrocardiogram (ECG) monitoring results and 121 patients had echocardiography (EchoCG). 24-hour Holter ECG monitoring was carried out in all control individuals.

Results and discussion. Examination of the main parameters of time-domain HRV in patients with SS revealed a significant decline in all temporal and spectral indices, except for the mean $R-R$ interval duration (meanNN), as compared with the control group. EchoCG detected a variety of changes, primarily the induration and calcification of aortic and mitral valves in most patients. Left ventricular diastolic dysfunction was encountered in almost half of the patients with SS. Eight patients had a lower left ventricular ejection fraction (LVEF), which was $<55\%$.

Studying the association of HRV values with separate EchoCG parameters revealed significant inverse correlations of the mean standard deviation of $R-R$ intervals in 5-minute recording segments during 24 hours with the thickness of the interventricular septum ($r = -0,18$; $p < 0,05$) and with the induration of the aortic valve ($r = -0,18$; $p < 0,05$); the square root mean squared of successive differences (RMSSD, ms) for $R-R$ intervals and the percentage of adjacent $R-R$ intervals that varied by more than 50 ms (pNN50) correlated with the induration of the aortic valve ($r = -0,23$; $p < 0,05$ and $r = -0,25$; $p < 0,05$, respectively), with the presence of pericarditis ($r = -0,24$; $p < 0,05$ and $r = -0,27$; $p < 0,05$, respectively), and with the level of pulmonary artery systolic pressure ($r = -0,23$; $p < 0,05$ and $r = -0,27$; $p < 0,05$, respectively). There was also a direct correlation of rMSSD and pNN50 with LVEF ($r = 0,27$; $p < 0,05$ and

$r = 0.29$, respectively; $p < 0.05$). A significant decrease in rMSSD and pNN50 was ascertained in hypertensive patients as compared to non-hypertensive patients (18.1 ± 4.8 and 24.9 ± 13.3 ; 2.3 ± 1.8 and 5.7 ± 6.5 , respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. Comprehensive examination using EchoCG and 24-hour Holter ECG monitoring revealed the high frequency and severity of significant cardiac changes in SS. The temporal spectrum analysis of HRV could confirm a significant reduction in the function of both the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system. Decreased HRV was associated with SS severity and activity, traditional cardiovascular risk factors, and cardiac structural changes.

Key words: systemic sclerosis; heart rate variability; autonomic dysfunction; echocardiography.

For reference: Saad EO, Ananyeva LP, Alekperov RT, et al. Structural and functional changes evaluated by echocardiography in patients with systemic sclerosis and heart rate variability. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):32-36 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-32-36>

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся генерализованной васкулопатией, фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для ССД, рассматриваются как ранние предикторы развития атеросклероза. Общие патогенетические механизмы предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [1, 2].

Несмотря на определенные успехи в лечении, средняя продолжительность жизни от начала заболевания составляет всего 11 лет, а смертность среди больных ССД гораздо выше, чем при других аутоиммунных ревматических заболеваниях [3, 4]. Высокий риск кардиоваскулярных осложнений при ССД может быть связан с нарушением нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца [5–8]. У больных ССД проявлениями автономной нейропатии сердечно-сосудистой системы могут быть: тахикардия в покое, фиксированный ригидный сердечный ритм, аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия, гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физическим нагрузкам, изменения электрокардиограммы (ЭКГ; удлинение и дисперсия интервала $Q-T$, инверсия зубца T , псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторный арест, дисфункция левого желудочка (ЛЖ), внезапная смерть [9, 10]. Однако нарушения вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных ССД изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить показатели ВРС у больных ССД, изучить их взаимосвязь с эхокардиографическими признаками структурных и функциональных изменений сердца.

Материал и методы

В исследование было включено 125 больных ССД в возрасте от 22 лет до 71 года (средний возраст составил $50,6 \pm 11,9$ года) и длительностью болезни от 1 года до 36 лет (в среднем $8,9 \pm 8,1$ года). Диффузная форма ССД встречалась в 34 (27,2%), лимитированная – в 91 (72,8%) случае. У всех больных диагноз ССД был достоверным и соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR 1980, ACR/EULAR 2013) [11, 12]. Помимо общеклинического обследования у 73 больных оценивалась ВРС по результатам суточного холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и у 121 проводился анализ структурных и функциональных изменений, выявленных при эхокардиографии (ЭхоКГ). У большинства больных (72,8%) отмечалась лимитированная форма ССД (табл. 1), склеродактилия встречалась в 115 (92%) случаях, дигитальные язвы – в 23 (18,4%), дигитальные рубчики – в 26 (20,8%), телеангиэктазии – в 43 (34,4%). По результатам ЭхоКГ 83% больных ССД имели структурные и функциональные изменения сердца (табл. 2).

Контрольную группу составили 50 (45 женщин и 5 мужчин) условно здоровых лиц в возрасте от 25 до 60 лет (в среднем $47,08 \pm 8,01$ года) из числа сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем лицам контрольной группы была проведена регистрация ЭКГ и ХМ ЭКГ.

Состояние ВРС оценивалось по основным параметрам временной области [13–15]:

– средняя продолжительность интервала $R-R$ (meanNN),

Таблица 1 Характеристика больных ССД (n=125)

Параметр	Число больных, n (%)
Прием глюкокортикоидов	82 (65,6)
Прием цитостатиков	34 (27,2)
АГ (артериальное давление $>140/90$ мм рт. ст.)	33 (26,4)
ХСН	14 (11,2)
Ишемическая болезнь сердца	22 (17,6)
Интерстициальное поражение легких	63 (50,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (3,2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,8)
Изменения на ЭКГ	51 (40,8)
Нарушение ритма сердца	28 (22,4)
Нарушение проводимости сердца	34 (27,2)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2 Частота структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ у больных ССД (n=121)

Параметр	Число больных, n (%)
Расширение аорты ($N=2,0-3,7$ см)	4 (3)
Увеличение левого предсердия ($N=2,0-4,0$ см)	17 (14)
Увеличение правого предсердия ($N=2,9-4,5$ см)	24 (20)
Гипертрофия ЛЖ	13 (11)
Гипертрофия правого желудочка	4 (3,3)
ДД ЛЖ	52 (43)
Гипокинезия миокарда	7 (6)
Перикардит (уплотнение перикарда)	18 (15)
Уплотнение аортального клапана	75 (62)
Кальциноз аортального клапана	26 (22)
Уплотнение митрального клапана	55 (46)
Кальциноз митрального клапана	15 (12)
СДЛА выше 40 мм рт. ст.	18 (15)
ФВ ЛЖ $<55\%$	8 (7)
Любые изменения на ЭхоКГ	100 (83)

Примечание. N – нормальные значения, ДД – диастолическая дисфункция, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса.

- стандартное отклонение интервалов $R-R$ (SDNN),
- среднее стандартное отклонение интервалов $R-R$ в 5-минутных сегментах записи на протяжении 24 ч (SDNNi),
- корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами $R-R$ (rMSSD),
- процент соседних интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс (pNN50).

Для оценки структурных и функциональных показателей сердца использовалась ЭхоКГ, которая проводилась на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США; датчик 3,5 МГц) в стандартных М-, В- и доплер-режимах. Оценивались следующие параметры: ФВ ЛЖ; сократительная способность ЛЖ; дисфункция ЛЖ; наличие изменений аортального, митрального клапанов, перикарда; толщина стенок ЛЖ; размеры предсердий и желудочков; СДЛА оценивалось по максимальному градиенту трикуспидальной регургитации и давлению в правом предсердии, определяемому по коллабированию нижней полой вены. Легочная гипертензия условно диагностировалась при значениях СДЛА >40 мм рт. ст. ДД ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН.

Анализ данных проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для статистической обработки анализируемых показателей рассчитывали встречаемость, среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение среднего по группе. Также применяли непараметрические методы оценки: U-критерий Манна–Уитни, двусторонний точный критерий Фишера. При малом числе наблюдений использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Изучение корреляционных связей переменных проводили методом ранговой корреляции Спирмена. При значении $p < 0,05$ различия между переменными считались достоверными.

Результаты

При изучении основных параметров временной области ВРС у больных ССД отмечалось достоверное снижение всех показателей временного спектра, за исключением meanNN, по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3 Значения ВРС в основной и контрольной группах, $M \pm \delta$

ВРС	ССД (n=73)	Контроль (n=50)	p
MeanNN, мс	802,5±92,5	800,1±57,9	0,96
SDNN, мс	126,2±35,4	141,9±27,6	<0,01
SDNNi, мс	43,1±12,2	53,6±11,9	<0,01
rMSSD, мс	23,5±12,3	29,3±9,5	<0,01
pNN50, %	5,0±5,9	8,3±6,5	<0,01

Таблица 4 Частота сниженных значений временных параметров ВРС у больных ССД (менее 5-го перцентиля в контрольной группе), %

Параметр ВРС	Число больных, n (%)
SDNN <94 мс	12 (16,4)
SDNNi <32 мс	11 (15)
rMSSD <13 мс	8 (11)
pNN50 <0,67%	13 (18)

Особенно отчетливым оказалось снижение общего тонуса автономной нервной системы (АНС) – SDNN и адаптивного коридора колебаний ритма (SDNNi) у больных ССД. Также у больных ССД выявлялось снижение влияния парасимпатического звена вегетативной регуляции, которое оценивалось по значениям показателей rMSSD и pNN50.

Для дальнейшего анализа нарушений ВРС нами были разработаны условные границы нормальных параметров ВРС и проведена сравнительная оценка степени выраженности нарушений ВРС у больных ССД. Критериями нормальных значений являлись показатели ВРС, рассчитанные в контрольной группе (по пятому перцентилю для всех параметров ВРС во временной области). Частота низких значений отдельных показателей ВРС у больных ССД составила 11–18% (табл. 4).

Клинические варианты и выраженность поражения сердечно-сосудистой системы при ССД связаны как с самим заболеванием, так и с развитием атеросклероза и его осложнений. Эти сочетанные процессы приводят к негативному ремоделированию сердца и нарушениям его структуры и функции. При ЭхоКГ у большинства больных нами обнаружены различные изменения (см. табл. 2), в первую очередь уплотнение и кальциноз створок аортального и митрального клапанов. ДД ЛЖ наблюдалась почти у половины больных ССД (см. табл. 2). У 8 больных отмечалось снижение ФВ ЛЖ <55%.

При изучении ассоциации показателей ВРС с отдельными эхокардиографическими параметрами выявлены обратные достоверные корреляции SDNNi с толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и уплотнением аортального клапана ($r = -0,18$; $p < 0,05$), rMSSD и pNN50 коррелировали с уплотнением аортального клапана ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,25$; $p < 0,05$ соответственно), наличием перикардита ($r = -0,24$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно), СДЛА ($r = -0,23$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $p < 0,05$ соответственно). Также обнаружена прямая корреляция rMSSD и pNN50 с ФВ ЛЖ ($r = 0,27$; $p < 0,05$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$ соответственно). Анализ взаимосвязи ВРС с проявлениями ССД выявил достоверную прямую корреляцию meanNN с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способностью легких (ДСЛ; $r = 0,28$; $p < 0,05$ и $r = 0,29$; $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, выявлена обратная корреляция SDNN и SDNNi с кожным счетом ($r = -0,30$; $p < 0,05$ и $r = -0,22$; $p < 0,05$ соответственно). Параметры ВРС не были связаны с показателями диастолической функции ЛЖ. Мы также обратили внимание, что у больных с АГ выявлялось достоверное снижение показателей, отражающих тонус парасимпатического отдела АНС – rMSSD и pNN50 – по сравнению с пациентами без АГ ($18,1 \pm 4,8$ и $24,9 \pm 13,3$; $2,3 \pm 1,8$ и $5,7 \pm 6,5$ соответственно; $p < 0,05$).

Пациенты со значением SDNN <94 мс чаще имели диффузную форму ССД (табл. 5), а СДЛА >40 мм рт. ст. выявлено у трети из них. У больных со снижением SDNNi <32 мс достоверно чаще встречался кальциноз аортального клапана. При ослаблении парасимпатического звена регуляции (rMSSD <13 мс) у всех больных ССД наблюдалась гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина >5,2 ммоль/л), а у половины выявлялись дигитальные язвы. В подгруппе больных с низким значением парасимпатической регуляции (pNN50 <0,67%) преобладали изменения аортального и митрального клапанов: 77 и 54% соответственно ($p = 0,025$ и $p = 0,0184$).

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено достоверное снижение основных временных показателей ВРС у больных ССД по сравнению с контролем, что совпадает с данными других авторов, продемонстрировавших снижение ВРС у больных ССД [16–19].

Существенно, что снижение показателей ВРС, отражающих как общий тонус АНС, так и парасимпатическое звено регуляции АНС, ассоциировалось с диффузной формой ССД, наличием выраженных сосудистых расстройств (дигитальные язвы), более тяжелых кожных проявлений, ухудшением легочной функции. Так, мы наблюдали взаимосвязи ВРС и ФЖЕЛ, ДСЛ. Р. Pancega и соавт. [20] также выявили корреляцию между высокочастотной мощностью спектра и показателями внешнего дыхания (остаточный объем, общая емкость легких, жизненная емкость легких) у больных ССД.

В одном из исследований установлено, что низкая ВРС, увеличение общего кожного счета и наличие антител к scl-70 ассоциируются с доклиническим вовлечением сердца у больных ССД и могут быть предикторами злокачественных аритмий и причиной внезапной смерти [16]. В целом выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что более тяжелое течение ССД сопровождается более яркими нарушениями нейро-вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Известно, что у больных АГ снижены временные и частотные параметры ВРС, особенно у пациентов с АГ без терапии [21]. Анализ ВРС у больных АГ выявил достоверное снижение ВРС (SDNN, SDANN) по сравнению со здоровым контролем даже у больных без гипертрофии ЛЖ [22]. В нашей работе выявлено достоверное снижение показателей rMSSD и pNN50 у больных ССД с АГ. Данные параметры ВРС характеризуют тонус парасимпатического отдела АНС. Снижение этих показателей является прогностически неблагоприятным, так как обуславливает риск развития жизнеугрожающих аритмий и повышает риск внезапной сердечной смерти.

Как известно, структурные изменения сердца при ССД часто связаны как с основным заболеванием, так и с сопутствующей патологией (ишемическая болезнь сердца, АГ).

В нашей работе выявлена высокая частота структурных изменений сердца. Спектр этих изменений был достаточно широким и включал признаки как явного воспаления (перикардит), так и фиброзирующего процесса в клапанах и, по-видимому, в миокарде. При этом количественно изменения были выражены умеренно, за исключением повышения СДЛА. Мы обнаружили СДЛА >30 мм рт. ст. в 40% и >40 мм рт. ст. — в 15% случаев. В одной из работ СДЛА превышало 30 мм рт. ст. у 51% больных ССД [23]. При ССД повышение СДЛА связано с поражением легочных артерий, а также сердца и легких. В связи с этим интересно отметить, что при сравнении больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с ССД,

и пациентов с идиопатической ЛАГ дисфункция правого желудочка была более выражена при ССД [24].

Известно, что ЛАГ при ССД относится к факторам неблагоприятного прогноза. Снижение показателей ВРС у больных с повышением СДЛА, отмеченное в нашем исследовании, может вносить определенный вклад в реализацию плохого прогноза.

Обращает на себя внимание высокая частота ДД ЛЖ у больных ССД, которая в нашем исследовании встречалась в половине случаев. По данным других авторов, она может варьировать в широких пределах. Так, в работе R. Faludi и соавт. [25] ДД ЛЖ наблюдалась у 62% больных ССД и ассоциировалась с повышенным риском летальности. При проведении ЭхоКГ А. Bielous-Wilk и соавт. [26] выявили ее у 5 (18,5%) из 27, а J.K. Wranicz и соавт. — у 32% больных ССД. Некоторые авторы считают, что ДД при ССД связана с гиперпродукцией коллагена [27]. М. D'Alto и соавт. [28] при ССД обнаружили бивентрикулярную систолическую дисфункцию ЛЖ (у 16 больных из 74) и ДД ЛЖ (у 55 больных из 74), а также увеличение СДЛА. В исследовании Н.В. Лазаревой [29] ДД ЛЖ была выявлена у 61,5% из 65 больных, гипертрофия ЛЖ — у 64,6%, ФВ ЛЖ составила в среднем $68,2 \pm 6\%$.

В нашем исследовании не было больных со значительным снижением ФВ ЛЖ, однако выявлена прямая корреляция между показателями ВРС и сократительной способностью миокарда ЛЖ.

При сопоставлении показателей ВРС и структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ нами было показано, что у пациентов с низкими значениями ВРС достоверно чаще встречались кальциноз аортального клапана, уплотнение аортального и митрального клапанов.

Заключение

Комплексное обследование с применением ЭхоКГ и ХМ ЭКГ выявило высокую частоту и значительную выраженность изменений сердца при ССД. Анализ временного спектра показателей ВРС позволил подтвердить достоверное снижение функции как симпатического, так и парасимпатического звеньев АНС. Снижение показателей ВРС ассоциировалось с тяжестью и активностью ССД, традиционными факторами риска ССЗ и структурными изменениями сердца.

Таблица 5 Ассоциации низких значений ВРС с отдельными клиническими параметрами, n (%)

Параметры	SDNN <94 мс (n=12)	SDNN >94 мс (n=61)	p
СДЛА >40 мм рт. ст.	4 (33)	5 (8)	>0,05
Диффузная форма ССД	7 (64)	15 (24)	<0,05
	SDNNi <32 мс (n=11)	SDNNi >32 мс (n=62)	
Кальциноз аортального клапана	3 (27)	2 (3)	<0,05
	rMSSD <13 мс (n=8)	rMSSD >13 мс (n=65)	
Дигитальные язвочки	4 (50)	7 (11)	<0,05
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5,2 ммоль/л)	8 (100)	34 (52)	<0,05
	pNN50 <0,67% (n=13)	pNN50 >0,67% (n=60)	
Уплотнение аортального клапана	10 (77)	19 (32)	<0,05
Уплотнение митрального клапана	7 (54)	13 (22)	<0,05

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106. doi: 10.1038/ncprheum0092
2. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofo*. 2008 Dec;180(12):1054-60. doi: 10.1055/s-2008-1027864
3. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis? 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
5. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):890-911. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00351-4
6. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism*. 1999 Jan;48(1):92-101. doi: 10.1016/S0026-0495(99)90016-1
7. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256-62. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8
8. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):164-71. doi: 10.1161/01.CIR.85.1.164
9. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1725-33. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.038
10. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol*. 2011 Dec 8;2:95. doi: 10.3389/fphys.2011.00095
11. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
12. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.239
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Special report. *Circulation*. 1996;93:1043-65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
14. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1;72(11):821-2. doi: 10.1016/0002-9149(93)91070-X
15. Niskanen J-P, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comp Meth Progr Biomed*. 2004;76(1):73-81. doi: 10.1016/j.cmpb.2004.03.004
16. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010 May 24;3:43-54.
17. 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 Jun;36(6):669-76. doi: 10.1093/rheumatology/36.6.669
18. Hermosillo AG, Ortiz R, Dabague J, et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1849-54.
19. Wranicz JK, Strzondala M, Zielinska M, et al. Evaluation of early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis. *Przegl Lek*. 2000;57(7-8):389-92.
20. Pancera P, Sansone S, Presciuttini B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in sclerodermic and primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Jan;96(1):49-57. doi: 10.1042/cs0960049
21. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. The association between heart rate variability and atrial phasic function in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Oct;8(10):669-708. doi: 10.1016/j.jash.2014.07.032
22. Kilit C, Pasali Kilit T, Onrat E. Autonomic modulation in hypertension without hypertrophy. *Acta Cardiol*. 2015 Dec;70(6):721-7.
23. Кароли НА, Ребров АП. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. Клиническая медицина. 2004;82(5):47-50 [Karoli NA, Rebrov AP. Pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;82(5):47-50 (In Russ.)].
24. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2013 Sep 1;6(5):953-63. doi: 10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.112.000008
25. Faludi R, Költö G, Bartos B, et al. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):220-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.001
26. Bielous-Wilk A, Poreba M, Staniszevska-Marszalek E, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009 Jul;14(3):251-7. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00306.x
27. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol*. 2011 Apr;66(2):159-65.
28. D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):673-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.004
29. Лазарева НВ. Вегетативная регуляция деятельности сердца и проаритмическая настроенность миокарда у больных системной склеродермией: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Оренбург; 2011 [Lazareva NV. *Vegetativnaya regulyatsiya deyatel'nosti serdtsa i proaritmicheskaya nastroyennost' miokarda u bol'nykh sistemnoy sklerodermiei*: Avtoref. ... diss. kand. med. nauk [The autonomic regulation of the heart and mood proarrhythmic infarction in patients with systemic sclerosis: Author. ... Diss. Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2011].