

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль воспаления в развитии автономной кардиальной дисфункции при системной красной волчанке

Новикова Д.С., Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Новиков А.А.,
Александрова Е.Н., Алекберова З.С., Мач Э.С., Насонов Е.Л.
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить роль воспаления в развитии автономной кардиальной дисфункции, оцененной методом суточной вариабельности ритма сердца (ВРС), у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Обследовано 75 пациенток с СКВ в возрасте до 55 лет. Контрольная группа — 32 здоровых женщин, сопоставимых с больными по возрасту. Помимо клинических проявлений и степени активности СКВ, оценивалось наличие основных кардиоваскулярных факторов риска, проводились дуплексное сканирование общих сонных артерий с измерением толщины комплекса «интима-медиа», эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ с расчетом временных показателей ВРС, определение уровня сывороточных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α).

Результаты. Временные параметры ВРС, нормированные по средней длительности нормальных интервалов NN (SDNNi%, RMSSD%, pNN50%) у женщин с СКВ были ниже, чем у здоровых лиц. Выявлена обратная корреляция параметров ВРС с маркерами воспаления при СКВ ($p < 0,05$). Пациентки с СКВ были разделены на 4 группы: 1 ($n=12$) — со сниженной ВРС и высокими значениями ИЛ-6; 2 ($n=13$) — со сниженной ВРС и нормальным уровнем ИЛ-6; 3 ($n=6$) — с нормальной ВРС и повышенной концентрацией ИЛ-6; 4 ($n=44$) — с нормальными значениями ВРС и ИЛ-6. У больных СКВ группы 1 выявлены меньшая длительность заболевания, более высокие значения индекса SLEDAI 2K, размеров левого предсердия, маркеров воспаления по сравнению с пациентками группы 4 ($p < 0,05$). У больных группы 2 отмечена более высокая частота артериальной гипертензии, дислипидемии, курения, менопаузы и атеросклеротических изменений в сонных артериях по сравнению с группой 4 ($p < 0,05$).

Заключение: Аутоиммунное воспаление играет важную роль в развитии автономной кардиальной дисфункции при обострении СКВ, а традиционные факторы риска и атеросклеротическое поражение сосудов — при невысокой степени активности заболевания. Совместное определение временных параметров ВРС и маркеров воспаления при СКВ с учетом тяжести заболевания и оценкой традиционных факторов риска может помочь в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СКВ.

Ключевые слова: *вариабельность ритма сердца, воспаление, СКВ, атеросклероз*

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной

этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушение функций внутренних органов [1]. У пациентов с СКВ в 5 раз уве-

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел.: (499)-614-39-65, fax (499)614-44-68

личен риск смерти по сравнению с общей популяцией, одной из её основных причин которой являются сердечно-сосудистых осложнения (ССО), обусловленные атеросклерозом [2,3]. В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска развития ССО при СКВ связано не только с традиционными факторами риска (ФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза как СКВ, так и атеросклероза [4]. Полагают, что воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и тем самым в развитии атеротромботических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть) [5,6]. К иммунологическим маркерам атеросклероза, определяющим риск развития тяжелых ССО, относят белки острой фазы воспаления, в частности СРБ, провоспалительные цитокины: интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и клеточные молекулы адгезии, изменение концентрации которых отражает течение аутоиммунного процесса при СКВ [4].

Высокий риск летальности от сердечно-сосудистых причин при СКВ может быть связан также с нарушением нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца. В настоящее время определение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативным и доступным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [7,8]. Показано, что наличие субклинического воспаления, повышение уровня сывороточных воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6) ассоциируется со снижением ВРС и коррелирует с увеличением ССО и летальности как у «практически здоровых» лиц, так и у больных ИБС, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарном диабете (СД) [9-14].

Целью исследования явилось изучение роли воспаления в развитии кардиальной автономной дисфункции, оцененной методом суточной ВРС, у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включено 75 женщин с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям АКР (1997)[15], находившихся на стационарном лечении в ГУ ИР РАМН. Активность заболевания рассчитывалась по шкале SLEDAI [16], определялся индекс повреждения SLICC [17].

Характеристика больных СКВ представлена в табл. 1. В контрольную группу вошли 32 «условно» здоровых женщин, сопоставимых с больными по возрасту. В исследование не включались пациентки с ИБС, перенесшие инсульт, страдающие ХСН, СД, ожирением 3-4 степени, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Во время проведения исследования пациентки не принимали β -блокаторы, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, седативные препараты.

Таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С СКВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатели	СКВ (n=75)
Возраст, лет (Ме, ИР)	30,0 (23 – 35)
Длительность СКВ, мес (Ме, ИР)	108 (43 – 186)
СКВ + АФС, n (%)	16 (21%)
SLEDAI 2К, баллы (Ме, ИР)	8 (4 – 17)
SLICC, баллы (Ме, ИР)	1 (0 – 2)
Длительность приема ГК, мес (Ме, ИР) n=71	48 (18 – 144)
Кумулятивная доза ГК, г (Ме, ИР)	20,0 (7,3 – 69,0)
Длительность приема ЦФ, мес (Ме, ИР) n=33	7 (4 – 60)
Кумулятивная доза ЦФ, г (Ме, ИР)	4,8 (2 – 10,2)
ИМТ, кг/м ² , (Ме, ИР)	22,7 (20,2 – 25,6)
АГ, n (%)	35 (47%)
Курение, n (%)	16 (21%)
ОХС, ммоль/л, (Ме, ИР)	5,7 (4,7 – 6,9)
ТГ, ммоль/л, (Ме, ИР)	1,6 (1,0 – 2,2)
ХС ЛВП, ммоль/л, (Ме, ИР)	1,1 (0,9 – 1,5)
СКР $\geq$ 20%, n (%)	14 (19%)
АТБ в сонных артериях, n (%)	8 (11%)

Примечания: Ме – медиана, ИР – интерквартильный размах, ГК – глюкокортикоиды, ЦФ – циклофосфан, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКР – суммарный коронарный риск, АТБ – атеросклеротическая бляшка

У больных СКВ оценивалось наличие основных традиционных ФР (артериальная гипертензия (АГ), курение, индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП)), рассчитывался индивидуальный суммарный риск развития коронарных осложнений в ближайшие 10 лет (СКР) по программе NCEP, рекомендованный ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ [18]. Согласно рекомендациям экспертов, критерием «высокого риска» развития коронарных осложнений являлось значение 20% и выше.

Для выявления субклинических форм атеросклероза проводилось дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате Voluson 730 Expert (Австрия) с измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) с двух сторон в трех точках: 1 точка – общая сонная артерия – 10 мм до луковичи; 2 точка – 5-10 мм краниальнее от начала луковичи; 3 точка – внутренняя сонная артерия – 10 мм после разветвления; и вычислением средней толщины КИМ. За атеросклеротическую бляшку (АТБ) принимали увеличение толщины КИМ $\geq$ 1,2мм [19].

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на ультразвуковой системе Vivid 7 Vantage.

Концентрация общего ХС и ТГ определялась колориметрическим методом, ХС ЛВП – фотомет-

рическим методом. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 («Siemens», Германия), ИЛ-6, ФНО-α - количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Исследуемые сыворотки хранили при температуре - 70°C.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием 3-х канального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Изучение ВРС проводилось на основе статистического анализа записей ЭКГ, полученных при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

В работе использовались следующие временные параметры ВРС:

1) Mean NN – средняя длительность нормальных интервалов NN,

2) SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR за весь рассматриваемый период,

3) SDNNi (индекс SDNN) – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения (24ч),

SDNN и SDNNi – интегральные показатели, характеризующие ВРС в целом и зависят от различных нейрогуморальных влияний на синусовый узел;

4) pNN50% – процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс,

5) RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR, полученных за весь период записи.

Показатели RMSSD и pNN50% определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

За исключением pNN50%, все показатели во временной области определяли в абсолютных величинах (мс), затем производили коррекцию показателей по продолжительности Mean NN, выражая их соотношение в процентах (мс/мс*100). Показатель pNN50% также нормировали по длительности Mean NN, выражая в условных единицах с размерностью (%/мс*100).

Статистическая обработка данных. В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, при сравнении групп использовали критерий Манн-Уитни соответственно парному t-критерию, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (ИР, 25-й – 75-й процентиль). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Анализ качественных признаков производился с помощью таблиц сопряженности, при этом применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Временные параметры ВРС, нормированные по продолжительности Mean NN (SDNNi%, RMSSD%, pNN50%), у женщин с СКВ были ниже, чем у здоровых лиц, причем для SDNNi эти различия достигли высокой статистической значимости (табл. 2). Средняя длительность нормальных интервалов NN (MeanNN) и SDNN% была сопоставима в выделенных группах.

Таблица 2

ВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СКВ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Показатели	СКВ (n=75)	Контрольная группа (n=32)	p
Возраст, лет	30,0 (23 – 35)	30 (25 – 33)	0,9
MeanNN, %	747 (673,0 – 795,0)	747 (710 – 810)	0,8
SDNN, %	18,7 (15,7 – 21,1)	18,9 (15,6 – 22,1)	0,9
SDNNi, %	6,4 (5,1 – 7,37)	7,7 (6,3 – 8,1)	0,005
RMSSD, %	3,4 (2,6 – 4,6)	4,6 (3,1 – 5,5)	0,07
pNN50%	0,9 (0,3 – 1,7)	1,4 (0,5 – 2,3)	0,09

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (в скобках), p – по сравнению с контрольной группой (метод Манн-Уитни)

Уровень всех изучаемых маркеров воспаления у больных СКВ был достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 3). У пациенток выявлена достоверная обратная корреляция параметров ВРС с такими маркерами воспаления, как СРБ, ИЛ-6, ФНО-α у женщин с СКВ (табл. 4).

Таблица №3

КОНЦЕНТРАЦИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СКВ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ.

Показатели	СКВ (n=75)	Контрольная группа (n=32)
СРБ, мг/л	2,49 (0,79 – 7,75)	1,12 (0,61 – 1,42) *
ИЛ-6, пг/л	1,73 (0,83 – 3,58)	0 (0 – 3) *
ФНО-α	3,79 (1,9 – 6,42)	2,18 (1,3 – 2,73) *

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (в скобках), * $p \leq 0,005$ – по сравнению с контрольной группой (метод Манн-Уитни)

Таблица 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СКВ.

Показатели	MeanNN, мс	SDNNn, %	SDNNin, %	RMSSDn, %	pNN50n, %
Возраст, лет	- 0,3*	-	-	-	-
СРБ, мг/л	-	0,3*	0,3*	- 0,3*	- 0,3*
ИЛ-6, пг/мл	-	-0,4**	-0,4**	-0,4**	-0,4**
ФНО-α, нг/мл	-	-	- 0,3*	-	-

Примечания: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$ (метод Спирмена)

Больные были разделены на 4 группы: **группа 1** (n=12) – больные со сниженной ВРС и высокими значениями ИЛ-6, **группа 2** (n=13) – со сниженной

Таблица 5

 ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С СКВ В ЗАВИСИМОСТИ
 ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРС (УРОВНЯ SDNNi%)
 И КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=6)	Группа 4 (n=44)
Возраст, лет	30 (22 – 39)	38 (23-43)	30 (23-37)	31 (24-36)
Длит-ть СКВ, мес	16 (6-84)*	102 (60-204)	38 (20-69)	84 (27-186)
СКВ+АФС, п (%)	2 (17%)	3 (23%)	0 (0%)	9 (21%)
SLEDAI 2К, баллы	19 (12-22)*	6 (4-14)	13 (4-18)**	6 (2-16)
SLICC, баллы	1 (0-2)	2 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-2)
АГ, п (%)	3 (25%)	9 (69%)**	2 (33%)	11 (25%)
Курение, п (%)	3 (33%)	6 (46%)**	0 (0%)	7 (16%)
Менопауза, п (%)	1 (8%)	2 (15%)**	0 (0%)	2 (4,5%)
ИМТ, кг/м ²	21 (19-23)	26 (23-29)	22 (20-25)	23 (20-25)
ОХС, ммоль/л	4,5 (3,8-4,7)*	6,8 (5,7-9,2)	5,3 (4,7-6,5)	5,5 (4,5-7,0)
ТГ, ммоль/л	1,9 (1,0-2,3)*	1,5 (1,4-2,1)**	2,1 (1,6-2,4)**	1 (0,7-1,7)
ХС ЛВП, ммоль/л	0,8 (0,8-0,9)*	1,3 (1,0-1,7)	0,9 (0,9-1,1)**	1,2 (1,0-1,6)
Индекс ате- рог-ти	4,8 (3,2-5,1)*	3,7 (3,4-4,9)	5,7 (3,9-6,1)**	3,3 (2,6-4,9)
СКР>20%, п (%)	2 (17%)	7 (54%)**	2 (33%)	5 (11%)
КИМ ср., мм	0,65 (0,6-0,75)	0,82 (0,7-0,85)**	0,65 (0,64-0,69)	0,68 (0,61-0,74)
АТБ, п (%)	0 (0%)	5 (39%)**	0 (0%)	5 (11%)
ЛП, см	3,75 (3,5-4)*	3,5 (3,3-3,7)**	3,5 (3,1-3,9)**	3,1 (2,9-3,4)
КДР, см	5,0 (4,6-5,6)	4,6 (4,4-5,0)	4,8 (4,2-5,3)	4,6 (4,4-4,9)
ФВ, %	64 (63-64)	65,5 (59-70)	64 (64-70)	65 (65-67)
СРБ, мг/л	7,8 (5,2-30,0)*	2,0 (0,8-9,3)	3,7 (2,9-7,5)**	1,4 (0,7-3,7)
ФНО-α, нг/мл	7,9 (6,8-10)*	3,7 (1,4-4,4)	4,6 (4,2-6,8)**	2,6 (1,5-4,6)

Примечания: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$ – по сравнению с группой 4 (метод Манн – Уитни). Ме – медиана, ИР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКР – суммарный коронарный риск, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, АТБ – атеросклеротическая бляшка.

ВРС и нормальным уровнем ИЛ-6, группа 3 (n=6) – с нормальной ВРС и повышенной концентрацией ИЛ-6, группа 4 (n=44) – пациентки с нормальными значениями ВРС и ИЛ-6 (таблица 5). Сниженной считалась ВРС при SDNNi% <5,4%, что соответствовало 5 перцентилю данного показателя, полученному в контрольной группе (n=32). За границу нормы ИЛ-6 было принято значение, соответствующее 95 перцентилю концентрации ИЛ-6, полученному в группе здоровых доноров (3,7 пг/мл).

При анализе клинико-инструментальных параметров у больных СКВ 1-ой группы выявлены меньшая длительность и более высокий индекс активности заболевания, низкие значения ОХС, ХС ЛВП и высокий уровень ТГ по сравнению с пациентками группы 4 ($p < 0,05$). При анализе данных Эхо-КГ размеры левого предсердия (ЛП) были больше в группе 1, чем в группе 4 ($p < 0,05$). Кроме того, между пациентками 1 и 4 групп отмечены достоверные различия по всем исследуемым маркерам воспаления (более высокие значения СРБ, ФНО-α у больных 1 группы).

При сопоставлении параметров пациенток 2 и 4 групп обращает на себя внимание более высокая частота таких традиционных факторов риска, как АГ, курение и менопауза во 2-й группе ($p < 0,05$). У них также наблюдался атерогенный профиль липидного спектра (высокие значения ОХС, ТГ при нормальных значениях ХС ЛВП), достоверно чаще встречались значения СКР>20% и АТБ. Размеры ЛП и величина КИМср у больных 2 группы были больше, чем в группе 4 ($p < 0,005$). Необходимо отметить, что пациентки 2 группы были старше, у них отмечались более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), индекса повреждения SLICC и воспалительных маркеров (СРБ, ФНО-α), однако различия не достигли статистической значимости.

В группу 3 вошли всего 6 человек, тем не менее этих больных отличал высокий индекс активности заболевания, атерогенный профиль (за счет повышения концентрации ТГ и низких значений ХС ЛВП), больший размер ЛП и увеличение концентрации всех изучаемых маркеров воспаления по сравнению с пациентками группы 4.

Обсуждение

В нашей работе впервые показано снижение временных показателей ВРС, нормированных по продолжительности Mean NN, преимущественно SDNNi%, у пациенток с СКВ по сравнению с группой здоровых женщин. Полученные результаты отражают нарушение нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышение влияния симпатического и снижение влияния парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность) и подтверждают данные предыдущих исследований [20-26].

Уровни всех изучаемых маркеров воспаления у больных СКВ были достоверно выше, чем в контрольной группе, что согласуется с результатами предыдущих работ, свидетельствующих о важной роли СРБ и провоспалительных цитокинов в патогенезе СКВ [4,27-31]. Среди них особое внимание уделяется ИЛ-6. ИЛ-6 – плеотропный цитокин, синтезирующийся макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, клетками синовиальной оболочки сустава. Результаты целого ряда работ свидетельствуют о важной роли ИЛ-6 – зависимого воспаления в развитии и СКВ и атеросклероза [30-32].

Снижение параметров ВРС наряду с увеличением концентрации маркеров воспаления рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений как у «практически здоровых» лиц, так и у больных ИБС, при ХСН и СД [9-14]. В работе I. Janszky и соавт. показано, что концентрация ИЛ-6 имела отрицательную корреляцию с показателями ВРС у женщин, перенесших инфаркт миокарда и/или подвергшихся хирургическому лечению ИБС [11]. A. Sajadieh и соавт. впервые показали взаимосвязь между ВРС и субклиническим воспалением у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии. ЧСС и SDNN имели обратную корреляцию с уровнем СРБ и традиционными ФР [9]. В работе R. von Känel и соавт. показано, что наличие «low-grade» воспаления у здоровых людей ассоциируется со снижением ВРС, даже с поправкой на традиционные ФР, причем положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 и растворимого тканевого фактора наблюдалась только при низкой ВРС [10].

По данным популяционного исследования «CARDIA» (n=757), снижение ВРС коррелировало с увеличением концентрации СРБ и ИЛ-6 даже после поправки на традиционные ФР и заболевание [33]. Авторы предположили, что повышение риска кардиоваскулярных осложнений у лиц со снижением ВРС и повышением маркеров воспаления/гиперкоагуляции может отражать совместный вклад симпатической активации и воспаления в развитие атеротромботических осложнений. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что дисбаланс автономной нервной системы и воспаление могут потенцировать друг друга. С одной стороны, симпатэктомия и стимуляция вагусного нерва приводят к снижению воспалительного ответа [9,33], а подавление активности вагусного нерва - к увеличению продукции цитокинов *in vivo* [9,34]. С другой стороны, ИЛ-6 может вызывать автономный дисбаланс повреждая гипоталамо-питуитарно-адреналовую систему [9].

В нашей предыдущей работе была выявлена корреляция ВРС с основными классическими кардиоваскулярными ФР: возраст, ИМТ, курение, АГ, уровень ТГ и ХС ЛВП в сыворотке крови, СКР и величиной КИМср сонных артерий у больных СКВ [35]. Был сделан вывод о том, что, возможно, при СКВ субклиническое воспаление, наряду с аутоиммунными процессами (отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке, локальная активация комплемента, антинейрональные и антиэндотелиальные антитела) и классическими факторами риска (курение, АГ, дислипидемия, ожирение), индуцирует возникновение такого предиктора коронарных осложнений, как эндотелиальная дисфункция, которая через снижение сосудистого NO может негативно влиять на работу автономной нервной системы, что выражается в снижении ВРС. В настоящей работе впервые показано, что у женщин с СКВ параметры ВРС отрицательно коррелировали

с такими маркерами воспаления как СРБ, ФНО- α , ИЛ-6. При разделении пациенток на группы в зависимости от показателей ВРС и концентрации ИЛ-6 выявлены важные закономерности. Больные СКВ группы 1 (с низкими показателями ВРС и высоким уровнем ИЛ-6) отличались высокими значениями индекса SLEDAI, всех исследуемых маркеров воспаления, увеличением полости ЛП и липидным спектром, характерным для активного воспалительного процесса. Эти особенности указывают на важную роль аутоиммунного воспаления в развитии кардиальной автономной дисфункции у больных с высокой активностью СКВ. В работе, проведенной B. Lagana и соавт., снижение ВРС у больных СКВ ассоциировалось с наличием дефектов перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc-99m MIBI), но не сопровождалось атеросклеротическим поражением коронарных артерий по данным коронароангиографии [21]. Авторы предположили, что нарушение нейро-вегетативного контроля деятельности сердца больных СКВ связано с поражением микроциркуляторного русла в рамках активности заболевания [18]. Важно отметить, что по данным ретроспективного анализа больных СКВ (n=310), проведенного I. Karp и соавт., высокая активность заболевания (SLEDAI) в течение последнего года ассоциировалась с высоким риском ССО в течение 2-х лет [36], а для профилактики кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с СКВ важное значение имеет контроль активности заболевания с использованием более агрессивного лечения цитостатиками, что было продемонстрировано в ряде работ последних лет [37-39].

Напротив, для пациенток с СКВ группы 2 (с низкими значениями ВРС и нормальным уровнем ИЛ-6) была характерна высокая частота традиционных ФР, СКР >20% и субклинических проявлений атеросклероза (увеличение толщины КИМ, АТБ) при невысокой степени активности СКВ. Однако в этой группе больных уровень маркеров воспаления (СРБ, ФНО- α) также был выше, чем у пациенток 4 группы (с нормальными показателями ВРС и ИЛ-6), что согласуется с данными A. Lesiak и соавт., продемонстрировавшими повышение уровня ИЛ-6, ФНО- α даже у пациентов вне обострения заболевания [40]. Полученные результаты отражают наличие хронического «low-grade» воспаления и свидетельствуют о том, что при невысокой степени активности СКВ снижение ВРС может указывать на наличие атеросклеротического поражения сосудов даже при отсутствии клинических проявлений ИБС.

Анализ особенностей больных СКВ группы 3 (с нормальными значениями ВРС и высоким уровнем ИЛ-6) затруднен в связи с небольшим количеством пациентов. По своим характеристикам они ближе к пациентам 1 группы: их отличал высокий индекс активности заболевания, липидный про-

филь, характерный для воспалительного процесса, больший размер ЛП и увеличение концентрации всех изучаемых маркеров воспаления по сравнению с пациентами группы 4. Тем не менее степень активности заболевания, уровень маркеров воспаления и размеры ЛП у них были меньше, чем в группе 1, возможно у этих больных либо отсутствует поражение сердца либо степень его поражения недостаточна для развития дисфункции автономной нервной системы.

Таким образом, у больных СКВ в развитие процесса снижения ВРС вносят вклад как факторы,

отражающие активность заболевания, так и традиционные ФР, атеросклеротическое поражение артерий. Больные СКВ с низкими параметрами ВРС ($SDNNi\% < 5,4$), несмотря на отсутствие клинических признаков поражения сердца, нуждаются в более тщательном обследовании, направленном на выявление патологии сердечно-сосудистой системы. Совместное определение временных параметров ВРС и маркеров воспаления при СКВ с учетом тяжести заболевания и оценкой традиционных факторов риска может помочь в прогнозировании риска ССО у больных СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Насоновой В.А., Насонова Е.Л. М.; Литтерра, 2003, 507 с.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., Литтерра, 2004, 440 с.
3. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 408–415.
4. Westerwell P.E., Remco K.M., Luyten A.C. et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2007, 56, 1384 – 1396.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115 – 126.
6. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.*, 2005, 352, 1685–1695.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, 93, 1043–1065.
8. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце*, 2002, 2, 72 – 75.
9. Sajadieh A., Nielsen O., Rasmussen V. et al. Increased heart rate and reduced heart rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-age and elderly subjects with no apparent heart diseases. *Eur. Heart J.* 2004, 25, 363 – 370.
10. von Känel R., Nelesen R.A., Mills P.J. et al. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain Behav. Immun.*, 2008, 22, 461 – 468.
11. Janszky I., Ericson M., Lekander M. et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart diseases. *J. Intern. Med.*, 2004, 5, 421 – 428.
12. Shebab A.M., MacFadyen R.J., McLaren M. et al. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart*, 2004, 90, 1263 – 1268.
13. Shinohara T., Tachashi N., Yufu K. et al. Role of interleukine-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging*. 2008; Epub ahead of print.
14. Aronson D., Mittleman M.A., Burger A.J. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2001, 12, 294 – 300.
15. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 1997, 40, 1725.
16. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 2002, 29, 288–291.
17. Gladman D.D., Urowitz M.B., Goldsmith C.H. et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics. American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 1997, 40, 809–813.
18. Перова Н.В., Косматова О.В. Простой метод оценки снижения суммарного коронарного риска при лечении гипертензии и гиперлипидемии. *Кардиология*, 2002, 3, 23–25.
19. Sidhu P.S., Desai S.R. A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br. J. Radiol.* 1997, 70, 85 – 89.
20. Wranicz J.K., Cygankiewicz I., Zielinska M. et al. Non-invasive evaluation in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Med.*, 2001, 32, 195 – 206.
21. Lagana B., Schillaci O., Tubani L. et al. Lupus carditis: evaluation with technetium-99m MIBI myocardial SPECT and heart rate variability. *Angiology*, 1999, 50 (2): 143 – 148.
22. Lagana B., Gentile R., Vella C. et al. Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders. *Recent. Prog. Med.* 1997, 88 (12), 579 – 584.
23. Laversuch C.J., Seo H., Modarres H. et al. Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1997, 24, 1540 – 1544.
24. Lagana B., Tubani L., Maffeo N. et al. Heart rate

- variability and cardiac autonomic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1996, 5 (1), 44 – 48.
25. Stein K.S., McFarlane I.C., Goldberg N. et al. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1996, 5 (1), 49 – 55.
 26. Stojanovich L., Milovanovich B., de Luka S.R. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus*, 2007, 16 (3), 181–185.
 27. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2008, 15 Epub ahead of print.
 28. de Carvalho J.F., Hanaoka B., Szyper-Kravitz M., Shoenfeld Y. C-reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol. Port*, 2007, 32, 317 – 322.
 29. Lee S.S., Singh S., Link K. et al. High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *semin. arthr. rheum.*, 2008, Epub ahead of print.
 30. Suh C.H., Kim H.A. Cytokines and their receptors as biomarkers of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2008, 8, 189 – 198.
 31. Chun H.Y., Chung J.W., Yun J.M. et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Immunol.*, 2007, 27, 461 – 465.
 32. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart J.* 2000, 21, 1574 – 1583.
 33. Marsland A.L., Gianaros P.J., Prather A.A. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom. Med.* 2007; 8: 709 – 716.
 34. Sloan R.P., McCreath H., Tracey K.J. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol. Med.*, 2007, 13, 178 – 184.
 35. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. и соавт. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных системной красной волчанкой. *Тер.архив*; 2008 (в печати).
 36. Karp I., Abrahamowicz M., Fortin P.R. et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthr. Rheum.*, 2008, 59, 169 – 175.
 37. Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Eng. J. Med.*, 2003, 349, 2399–2406.
 38. Ahmad Y., Shelmerdine J., Bodill H. et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology*, 2007, 46, 983 – 988.
 39. Ferreira G.A., Sato E.I., Andrade L.C. et al. The immunosuppressive therapy is associated with better endothelial function in SLE patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66 (suppl 11), 462.
 40. Lesiak A., Sysa-Jedrzejowska A., Narbutt J. et al. Proinflammatory cytokines in inactive systemic lupus erythematosus. *Przegl. Lek.*, 2005, 62, 838 – 842.

Поступила 18.09.08

Abstract

D.S. Novikova, T.V. Popkova, T.A. Panafidina, E.I. Markelova, Y.O. Korsakova, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, Z.S. Alekberova, E.S. Mach, E.L. Nasonov
Role of inflammation in the development of cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus

Objective. To evaluate role of inflammation in pathogenesis of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability (HRV) analyses, in patients (pts) with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 75 female pts with SLE aged before 55 years were included. Control group consisted of 32 healthy women of comparable age. Clinical symptoms, activity degree and main cardiovascular risk factors were assessed. Common carotid duplex scanning with measurement of intima-media thickness, echocardiography, 24 h ECG ambulatory recording with determination of time domain parameters, evaluation of serum inflammation markers level (CRP, IL-6, TNFα) were performed.

Results. HRV time domain parameters adjusted by MeanNN - SDNNn%, SDNNin%, rMSSDn%, pNN50% in women with SLE were lower than in healthy control. HRV parameters inversely correlated with inflammation markers in SLE ($p < 0.05$). SLE pts were divided into 4 groups: 1 ($n=12$) - pts with low HRV parameters and high level of IL-6; 2 ($n=13$) - low HRV and normal IL-6; 3 ($n=6$) - normal HRV and high IL-6; 4 ($n=44$) - normal HRV and IL-6. SLEDAI 2K, left atrium size, levels of markers of inflammation in group 1 were higher, then in group 4 ($p < 0.05$). Hypertension, dyslipidemia, smoking and subclinical atherosclerosis of carotid arteries were more frequent in group 2 compared to group 4 ($p < 0.05$).

Conclusion. These results suggest important role of autoimmune inflammation in pathogenesis of cardiac autonomic dysfunction in SLE pts with high disease activity and traditional cardiovascular risk factor, atherosclerotic changes - in low SLE activity. HRV, traditional cardiovascular risk factors and inflammatory markers combined measurement can help to identify subjects at risk of cardiovascular mortality among SLE pts.

Key words: heart rate variability, inflammation, systemic lupus erythematosus, atherosclerosis