

Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Т.А. Лисицына, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛА Q–T ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Контакты: Диана Сергеевна Новикова irramnlab@rambler.ruContact: Diana Sergeyevna Novikova irramnlab@rambler.ru

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) являются хроническими аутоиммунными заболеваниями с доказанно высоким кардиоваскулярным риском [1, 2]. По данным метаанализа, стандартный показатель сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% выше, чем в общей популяции, причем в течение последних 50 лет отсутствует тенденция к его снижению [3]. При СКВ риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) также в 5–10 раз выше, чем у лиц, не имеющих ревматических заболеваний (РЗ) [4].

Стандартные методы определения вероятности развития кардиоваскулярных катастроф основаны на оценке традиционных факторов риска (ФР). Большинство случаев ССО развиваются у больных РА и СКВ с низким риском согласно традиционным факторам («парадокс профилактики») [5, 6], ограниченная прогностическая ценность которых создает необходимость внедрения в клиническую практику новых методов эффективного прогнозирования ССО.

Предполагается, что увеличение кардиоваскулярного риска при РА и СКВ обусловлено сходными иммуноопосредованными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний и атеросклероза [7–9]. Воспаление, наряду с классическими ФР, индуцирует возникновение эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, может негативно влиять на работу автономной нервной системы (АНС) [10, 11].

Нарушения нейрогуморальной регуляции кровообращения играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Диагностика кардиальной автономной нейропатии (КАН) основана на оценке тонуса и процессов вегетативного обеспечения АНС [13]. Для оценки тонуса АНС используют специальные вопросы и расчет вегетативных индексов (в том числе 5 стандартных тестов по Ewing – для начальной диагностики сердечно-сосудистого варианта автономной нейропатии).

Определение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) признано наиболее информативным и доступным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [14, 15]. ВРС представляет собой естественные изменения интервалов времени между сердечными сокращениями (длительности кардиоциклов) нормального синусового ритма сердца. До настоящего времени ВРС является в большей мере исследовательской методикой, а не рутинным клиническим инструментом [16]. В 1999 г. группа экспертов АСС/АНА опубликовала методические рекомендации по использованию холтеровского мониторирования (ХМ), в том числе с применением метода оценки ВРС. ВРС отведена роль лишь вспомогательного метода при стратификации риска постинфарктных больных, а также больных с застойной сердечной недостаточ-

ностью [12, 15]. Вместе с тем оптимизм в отношении использования метода оценки ВРС как рутинного клинического исследования сохраняется, но подчеркивается необходимость дальнейших научных исследований в этом направлении. Метод оценки ВРС основывается на том, что изменчивость длительности интервалов $R-R$ или частоты синусового ритма сердца определяется влияниями АНС и уровнем циркулирующих в крови катехоламинов. Собственная частота синусового узла составляет от 95 до 110 уд/мин [17]. Симпатические влияния увеличивают частоту импульсации, а парасимпатические – снижают ее. В норме в состоянии покоя частота ритма сердца находится в пределах 60–70 уд/мин, что свидетельствует о существенном преобладании парасимпатических влияний на синусовый узел. Ритмические колебания частоты импульсов, проводимых по вагусу, модулируются частотой и глубиной дыхания, приводя к изменениям интервала $R-R$, известным как дыхательная аритмия [18, 19]. Длительность интервалов $R-R$ может также находиться под влиянием умственной или физической активности, положения тела, снижающих среднюю частоту импульсов, проводимых по вагусу, и по мере возрастания нагрузок увеличивающих активность симпатической нервной системы. Количественную оценку нервных и гуморальных влияний на синусовый узел осуществляют вычислением различных показателей, отражающих изменчивость интервалов $R-R$. Способы, которыми она описывается, разделяют во временной и частотных областях [14]. При определении показателей ВРС во временной области производят статистические преобразования и расчеты для описания изменчивости интервалов $N-N$, проявляющейся различными периодами колебаний. Наиболее часто используемым показателем ВРС является стандартное отклонение интервалов $N-N$ (SDNN). Он суммирует все источники изменчивости интервалов $N-N$ за период наблюдения. Чем больше длительность анализируемой записи, тем больше величина SDNN. Для характеристики изменчивости интервалов $N-N$ с длительными периодами (флюктуации интервалов $N-N$ с циклом >5 мин) используют стандартное отклонение средних значений интервала $N-N$ за 5-минутный период на протяжении непрерывной 24-часовой записи (SDANN). Более короткие флюктуации с циклом <5 мин описывают средним стандартным отклонением интервалов $N-N$ в 5-минутных отрезках, оцененных на протяжении 24 ч (SDNNi). Для характеристики колебаний с очень коротким циклом, измеряемым секундами, используют показатели, оценивающие разницу между соседними интервалами $N-N$: RMSSD – корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами

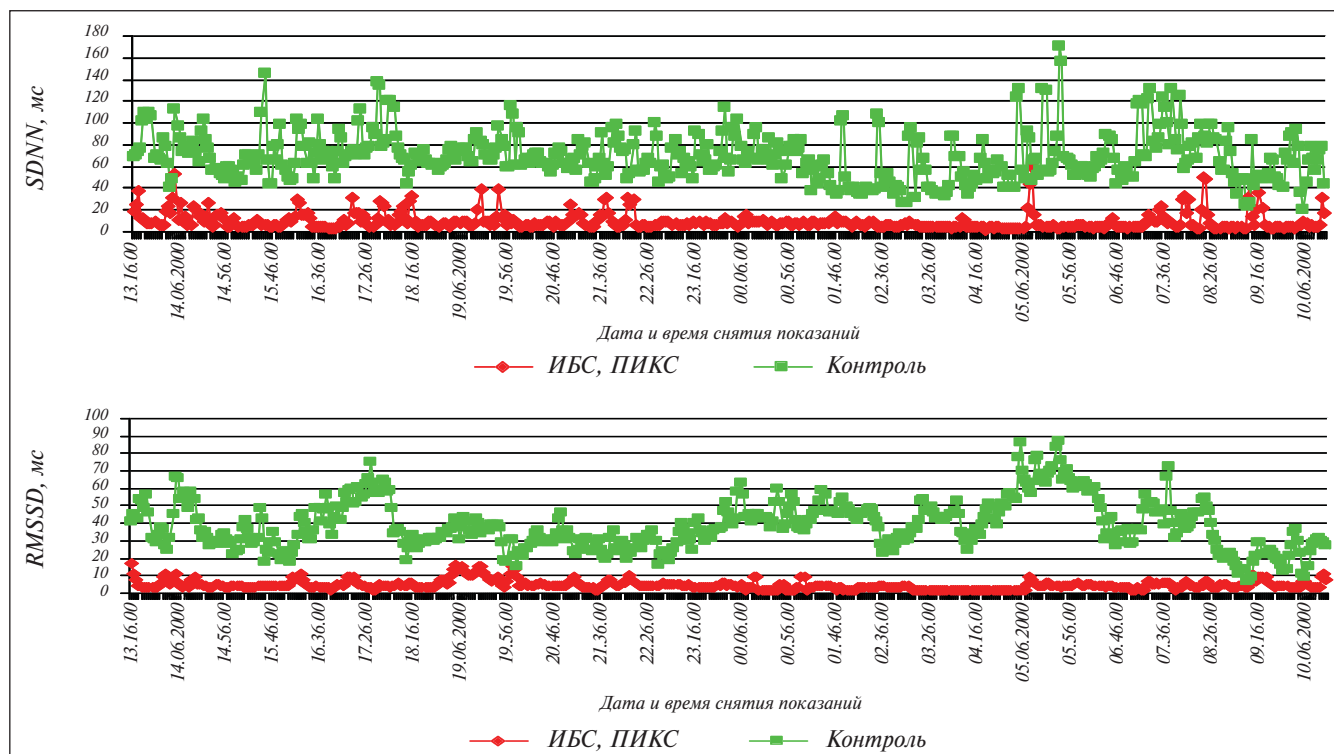


Рис. 1. Показатели суточной variability ритма сердца (SDNN, RMSSD) у больной К., 66 лет, с ИБС, ИМ в анамнезе и у женщины 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний (контроль)

$N-N$; $pNN50\%$ — количество разностей между соседними интервалами $N-N$, превышающими 50 мс, выраженное в процентах к их общему числу. Эти показатели позволяют оценить высокочастотную изменчивость интервала $N-N$, обусловленную модулирующим влиянием вагуса на частоту синусового узла.

Следует отметить, что до сих пор не разработаны единые стандарты нормы для перечисленных выше параметров. Большинство авторов разрабатывают собственные критерии нормы и патологии [20–22]. По данным J.T. Bigger и соавт. [21], временные характеристики ВРС для здоровых лиц следующие: SDNN 141 ± 38 мс, SDNNindex 54 ± 15 мс, RMSSD 27 ± 12 мс, $pNN50\%$ — $9 \pm 7\%$. По данным С.А. Бойцова и соавт. [22], обследовавших 393 практически здоровых человека в возрасте от 18 до 65 лет, нормы временных показателей суточной ВРС для 3 возрастных категорий следующие: 18–35 лет — SDNN 135–218 мс, RMSSD 24–64 мс, $pNN50\%$ — 8–36%; 35–48 лет — SDNN 112–192 мс, RMSSD 15–35 мс, $pNN50\%$ — 1–17%; старше 48 лет — SDNN 103–187 мс, RMSSD 12–34 мс, $pNN50\%$ — 0–15%.

Другим способом оценки ВРС является вычисление спектральной мощности колебаний интервалов $N-N$ непараметрическим (быстрое преобразование Фурье) и параметрическим (авторегрессия) методами [12, 14]. Несмотря на различие в выделении циклов для анализа и в процедуре обработки сигналов, оба метода дают очень сходные результаты. S. Akselrod [23, 24] изучала физиологические механизмы, лежащие в основе компонентной спектральной мощности колебаний частоты сердечных сокращений (ЧСС). Установлены 3 пика колебаний: высокочастотный — около 0,4 Гц, соответствующий дыхательной частоте, среднечастотный — около 0,12 Гц и низкочастотный — 0,04 Гц. Предварительно были признаны 3 возможных нейроэндокринных фактора формирования

колебаний ЧСС: симпатический и парасимпатический отделы АНС и ренин-ангиотензиновая система. Автором было сделано заключение, что мощность высоко- и среднечастотных компонентов опосредована парасимпатической нервной системой, а низкочастотный компонент является следствием взаимодействия симпатической и парасимпатической систем с тормозящим эффектом ренин-ангиотензиновой системы. Эти положения позволили разделить весь исследуемый спектр на следующие диапазоны частот [25–28]:

1) полный спектр частот [мс^2], характеризующих ВРС (Total Power) — 0,0–0,4 Гц. Полагают, что этот показатель является интегральным и отражает воздействия обоих отделов АНС. При этом увеличение симпатических влияний приводит к уменьшению общей мощности спектра, а активация вагуса — к обратному воздействию;

2) очень низкие частоты [мс^2] (Very Low Frequency — VLF) — 0,0033–0,04 Гц. Физиологические факторы, влияющие на мощность колебаний ЧСС в этих диапазонах, не вполне ясны. Предполагают, что они зависят от изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови, а также от системы терморегуляции;

3) низкие частоты [мс^2] (Low Frequency — LF) — 0,04–0,15 Гц. Физиологическая интерпретация данного показателя также неоднозначна. Считается, что на мощность колебаний ЧСС в этом диапазоне оказывают влияние как парасимпатический, так и симпатический отделы АНС. Происходит это в основном через барорефлекс и регуляцию сосудистого тонуса;

4) высокие частоты [мс^2] (High Frequency — HF) — 0,15–0,4 Гц. В этом диапазоне мощность колебаний ЧСС определяется изменениями тонуса парасимпатической нервной системы при дыхании. Она увеличивается во вре-

мья дыхания с определенной частотой и глубиной, при холловых воздействиях на лицо;

5) если спектральную мощность вычислять в 24-часовом интервале, можно выделить еще один диапазон — сверхнизкие частоты [mc^2] (Ultra Low Frequency — ULF) — менее 0,0033 Гц. Предполагают, что они модулируются активностью ренин-ангиотензиновой системы.

Отдельные показатели ВРС тесно коррелируют между собой, оставаясь относительно независимыми от других. В результате образуются 3 группы, внутри которых показатели коррелируют друг с другом ($r > 0,9$). Первую группу составляют SDNN, SDANN, TP, ULF. Вторая группа включает в себя SDNNi, VLF, LF. Третья группа объединяет такие показатели, как RMSSD, pNN50%, HF. Данное соотношение указывает на отражение одногруппными показателями близких по своей природе процессов и на их возможную взаимозаменяемость [12].

Доказано, что некоторые показатели ВРС являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом [29–39]. В формировании ВРС у больных с кардиоваскулярными заболеваниями, кроме вегетативных экстракардиальных влияний, существенную роль играет электрофизиологическое состояние миокарда и проводящей системы сердца [40]. Нарушение ВРС является доказанным независимым предиктором фатальных осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [29–32]. На рис. 1 представлена суточная ВРС пациентки с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИМ в анамнезе, а также условно здоровой женщины. Видно как значительное уменьшение ВРС в целом, так и резкое снижение показателя RMSSD у больной с постинфарктным кардиосклерозом. Нарушение вегетативной регуляции сердца (увеличение тонуса симпатической и ослабление тонуса парасимпатической нервной системы), находящее отражение в изменении показателей ВРС, может приводить к электрической нестабильности миокарда и тем самым создавать условия для возникновения фатальных аритмий. При использовании 60-секундных записей ЭКГ в день поступления в отделение интенсивной терапии было показано, что госпитальная (до 2 нед) летальность пациентов с величиной дисперсии $< 1000 \text{ mc}^2$ (SDNN порядка 32 mc) была выше, чем у больных с дисперсией $> 1000 \text{ mc}^2$ (16% против 4%, ОР 3,8) [29]. Не менее значимыми оказались результаты изучения ВРС в плане предсказания отдаленного прогноза заболевания. Оценка SDNN за 24 ч в период до 11 дней от развития ИМ является эффективной для прогнозирования исхода заболевания в пределах 31 мес. У больных с SDNN $< 50 \text{ mc}$ летальность составила 34% в сравнении с 12% у больных с SDNN $> 50 \text{ mc}$ (ОР 2,8) [30]. Использование для прогноза комбинации показателей ВРС, фракции выброса левого желудочка и числа желудочковых аритмий за 24 ч позволило выделить подгруппу больных, у которых риск смерти в течение 2,5 года составил 50% [31].

У пациентов, страдающих ХСН, показатели ВРС снижены по сравнению с нормой и коррелируют с тяжестью заболевания (функциональный класс сердечной недостаточности, конечно-диастолический размер левого желудочка, максимальное поглощение кислорода) [33]. В исследовании UK-HEART было обнаружено, что SDNN

является независимым предиктором общей летальности от прогрессирования сердечной недостаточности при наблюдении сроком до 482 дней. Ежегодная смертность у пациентов с SDNN $> 100 \text{ mc}$, 50–100 mc и $< 50 \text{ mc}$ составила 5,5; 12,7 и 51,4% соответственно [34].

Кроме того, обнаружена зависимость уровня ВРС от выраженности и длительности АГ [37, 38]. При сочетании АГ с метаболическим синдромом выявлена связь между снижением ВРС и увеличением риска внезапной сердечной смерти [39].

Другим направлением клинического применения ВРС служит оценка тяжести диабетической нейропатии [41]. Временные показатели ВРС рассматриваются как наиболее чувствительные при ранней диагностике диабетической нейропатии по сравнению с многочисленными тестами, рутинно используемыми для диагностики данного состояния.

Еще одним важным показателем дисбаланса АНС является удлинение интервала $Q-T$ и увеличение его дисперсии ($Q-Td$) — разницы между максимальной и минимальной продолжительностью интервала $Q-T$, измеренного в 12 отведениях ЭКГ одного сердечного цикла, косвенно отражающих неоднородность процессов реполяризации миокарда, что ассоциируется с повышением риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти как при врожденных формах синдрома удлиненного интервала $Q-T$, так и при многих заболеваниях, клинических состояниях, ведущих к его удлинению (ИМ, ХСН, метаболический синдром, побочное действие лекарственных препаратов и т. д.) [42–52]. У больных ИБС наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза ассоциируется с увеличением негетомогенности процессов реполяризации миокарда, что отражается в увеличении длительности интервалов $Q-T$, скорректированного интервала $Q-T$ ($Q-Tc$), $Q-Td$ и скорректированной $Q-Td$ ($Q-Tc-d$) [53]. На величину пространственной негетомогенности процессов реполяризации у больных ИБС, помимо тяжести атеросклероза коронарных артерий, оказывают влияние возраст, АГ, наличие гипертрофии левого желудочка, функциональное состояние пациента [53]. У больных, страдающих ХСН ($n=2265$), увеличение интервала $Q-Tc > 450 \text{ mc}$ или $Q-Td > 35 \text{ mc}$ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [54]. По данным 9-летнего проспективного наблюдения ($n=1720$), величина интервала $Q-Tc > 440 \text{ mc}$ в 2 раза повышает риск сердечно-сосудистой смертности в общей популяции (55–74 года), а у больных СД — в 3 раза [55]. В исследовании Н. Elming, которое длилось 11 лет и включало 3455 человек, обнаружено, что наличие интервала $Q-Tc > 440 \text{ mc}$ указывало на повышение риска смертности от ССО в 8 раз [56]. Роттердамское исследование, включившее 5241 пациента в возрасте ≥ 55 лет, показало, что удлиненный интервал $Q-Tc$ может быть независимым предиктором сердечной и общей летальности у лиц пожилого возраста. При этом риск возрастает при наличии в анамнезе ИМ, АГ, СД [57]. В общей популяции $Q-Tc$ и $Q-Td$ ассоциируются с такими ФР, как АГ, повышение пульсового артериального давления (АД), абдоминальное ожирение, отягощенная наследственность, наличие гипертрофии левого желудочка, с общим количеством традиционных ФР. У женщин с удлинением $Q-Tc$ и $Q-Td$ отмечен более высокий риск ССО по шкале SCORE [58].

Тем не менее сохраняются разногласия относительно механизмов возникновения $Q-Td$, прогностической значи-

мости, наличия связи между ее величиной и степенью выраженности коронарного атеросклероза [59]. Отсутствие единого мнения относительно информативности $Q-Td$ при ИБС во многом объясняют сложности идентификации окончания зубца T , поэтому корректное измерение самого интервала является обязательным компонентом исследования [60]. В последние годы возрастает интерес к изучению суточных изменений интервала $Q-T$. Такой подход позволяет получить полный спектр изменений интервала $Q-T$ и изучать динамику процессов реполяризации миокарда под действием разнообразных факторов [61]. Анализ и учет особенностей суточной динамики интервала $Q-T$ при ХМ может повысить выявляемость больных с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти. Однако в силу ограниченного числа отведений, постуральных изменений, дислокации электродов, артефактов и малоизученного влияния суточных колебаний вегетативной регуляции ритма сердца на динамику интервала $Q-T$ измерение последнего и его оценка при ХМ являются более трудными, чем на ЭКГ покоя [62].

Современные системы ХМ предлагают программу автоматического анализа суточной динамики интервала $Q-T$, включающую измерение ряда временных параметров интервала $Q-T$ и тренд его изменений за сутки. Для анализа интервала $Q-T$ при ХМ используется измерение интервала между началом зубца Q и вершины волны T — интервала $Q-Tr$ ($Q-T$ peak) или аналогичный параметр $Q-Ta$ ($Q-T$ apex). Нормативные параметры интервала $Q-T$ для среднесуточных значений $Q-T$ составляют $334,2 \pm 28,2$ мс; для $Q-Tr$ — $284,3 \pm 30,1$ мс и для $Q-Ts$ не должны превышать 440 мс. При обследовании здоровых взрослых в возрасте от 20 до 78 лет Н. Osterhues [63] получил следующие среднесуточные значения $Q-T$ и $Q-Ts$ (табл. 1, 2).

При ХМ многие исследователи применяют оценку $Q-Td$ по анализу 2 стандартных каналов записи — $CM1$ и $CM5$ [64]. $Q-Td$ рассчитывается на основании разницы максимального и минимального интервалов $Q-T$ в 2 отведениях в одном и том же цикле: $Q-Td = Q-T_{max} - Q-T_{min}$. Величина $Q-Td$ по данным ХМ у здоровых лиц значительно меньше, чем у этих же обследуемых по анализу 12-канальной ЭКГ покоя (23 ± 18 и 62 ± 31 мс соответственно) [64]. В исследовании W. Zareba [65] отмечается тесная связь между обоими показателями (коэффициент линейной регрессии 0,77), при этом выявлено, что в ночное время величина $Q-Td$ значительно превышает дневные показатели. Напротив, по данным проспективного исследования J. Molnar и соавт., у внезапно погибших пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы исходная дневная величина $Q-Td$ превышала таковую в ночное время суток, при этом все случаи внезапной смерти произошли в дневное время [64].

Показано, что при одновременном снижении ВРС и увеличении интервала $Q-Ts$ риск развития желудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС возрастает в 10 раз, ССО — в 3 раза [66].

Таблица 1

Среднесуточные значения интервалов $Q-T$ и $Q-Ts$ при холтеровском мониторировании у здоровых лиц 20–78 лет [63]

Средние значения	В целом по группе (n=57)	Женщины (n=28)	Мужчины (n=29)
$Q-T$, мс	367 ± 18	368 ± 18	367 ± 17
$Q-Ts$, мс	409 ± 15	417 ± 12	401 ± 13

Таблица 2

Возрастная динамика среднесуточных значений интервалов $Q-T$ и $Q-Ts$ при холтеровском мониторировании у здоровых лиц 20–78 лет [63]

Средние значения	<40 (n=25)	Возраст, годы 40–60 (n=18)	>60 (n=14)
$Q-T$, мс	363 ± 19	370 ± 16	375 ± 16
$Q-Ts$, мс	407 ± 16	410 ± 15	412 ± 14

В исследованиях последних лет показано, что повышение уровней таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин 6 (ИЛ 6), ассоциируется с увеличением кардиоваскулярного риска [67–71]. Системное воспаление может приводить к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромбогенного потенциала [72–73], негативно влияющих на работу АНС. Доказано, что наличие даже субклинического воспаления ассоциируется со снижением ВРС и коррелирует с увеличением риска ССО и летальности как у «практически здоровых» лиц, так и у больных ИБС (стабильной и нестабильной), ХСН, СД [74–97]. Высокий уровень маркеров воспаления в сочетании со снижением ВРС может отражать совместный вклад симпатической активации и воспаления в развитие атеротромботических осложнений [98]. Так, при увеличении концентрации СРБ в комбинации со снижением ВРС риск развития ИМ и внезапной сердечной смерти выше (ОР 3,20; $p=0,0016$), чем при наличии каждого из этих факторов в отдельности (ОР 1,63; $p=0,15$), что свидетельствует о синергизме их влияния на прогноз. При ХСН предикторами развития внезапной сердечной смерти также могут служить прогрессирующее снижение ВРС и увеличение концентрации СРБ [99]. В работе I. Janszky и соавт. показано, что концентрация ИЛ 6 отрицательно коррелировала с показателями ВРС у женщин, перенесших ИМ и/или подвергшихся хирургическому лечению ИБС ($n=121$) [86]. По данным популяционного исследования CARDIA ($n=757$), снижение ВРС коррелировало с увеличением концентрации СРБ и ИЛ 6, даже с поправкой на традиционные ФР и сопутствующие заболевания [78]. При метаболическом синдроме уровень ИЛ 6 также негативно коррелирует с ВРС [97]. P. Singh и соавт. продемонстрировали, что параметр ВРС HF, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, негативно коррелирует с уровнем СРБ у лиц среднего и пожилого возраста [85]. Эти результаты подтверждают данные J. Thayer и соавт., показавших, что у лиц среднего возраста ($n=611$) параметры ВРС, характеризующие тонус парасимпатической нервной системы, отрицательно коррелировали с уровнем СРБ и лейкоцитов. У мужчин снижение тонуса парасимпатической нервной си-

стемы (RMSSD) сопровождалось повышением концентрации СРБ, что было сопоставимо с влиянием курения на увеличение данного показателя. У женщин вклад сниженной ВРС в увеличение уровня СРБ оказался в 4 раза выше, что было сопоставимо с влиянием ожирения на повышение данного воспалительного маркера [82]. Этой же группой авторов показано, что снижение парасимпатического тонуса (RMSSD) в ночное время на 1 мс сопровождалось увеличением фибриногена на 0,28 мг/дл у мужчин и на 1,16 мг/дл у женщин с поправкой на традиционные ФР [84]. В обзоре литературы [83] суммированы результаты 13 одномоментных исследований, посвященных взаимодействию показателей ВРС и воспалительных маркеров (в основном СРБ и ИЛ 6) у здоровых лиц, пациентов с ИБС, хронической почечной недостаточностью, метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе. Отмечено, что связь между ВРС и воспалением, полученная на основании коротких записей и суточного мониторинга, аналогична. Параметры, характеризующие тонус парасимпатической нервной системы, негативно коррелируют с маркерами воспаления ($r=0,2-0,4$).

В исследованиях последних лет убедительно продемонстрировано, что дисбаланс АНС и воспаление могут потенцировать друг друга [100, 101]. АНС играет ключевую роль в регуляции иммунной системы. Дисбаланс АНС может вызывать активацию воспалительного ответа: существует как прямая автономная иннервация, так и синаптическое взаимодействие АНС с костным мозгом и лимфотенотенотелиальной системой. Описано влияние допамина, норадреналина и других нейромедиаторов на гемопоэтические клетки. Введение симпатомиметиков приводит к увеличению продукции ИЛ 6. Симпатэктомию и стимуляция вагусного нерва сопровождаются снижением воспалительного ответа, а подавление активности вагусного нерва — увеличением продукции провоспалительных цитокинов *in vivo*. Иммунная система находится под прямым влиянием вагуса — «холинергический противовоспалительный путь» [102, 103]. Этот термин возник в связи с тем, что сигналы, передаваемые через вагусный нерв к органам ретикулотенотелиальной системы (печень, сердце, селезенка, желудочно-кишечный тракт), ингибируют высвобождение цитокинов и предотвращают развитие воспалительных заболеваний. Показано, что стимуляция вагусного нерва приводит к высвобождению ацетилхолина посредством увеличения количества $\alpha 7$ -субъединиц никотиновых рецепторов к ацетилхолину, экспрессируемых на макрофагах и других клетках иммунной системы, участвующих в воспалительном ответе, тем самым ингибируя выброс провоспалительных цитокинов — ИЛ 1 β , 6, ФНО α , основных регуляторов синтеза СРБ в печени. Активация холинергических рецепторов посредством стимуляции вагусного нерва либо $\alpha 7$ -агонистами на ранних этапах воспалительного ответа может прервать воспалительный каскад и уменьшить степень повреждения тканей, например при сепсисе и экспериментальном артрите [103, 104]. Увеличение активности вагусного нерва, оцененной с помощью ВРС, ассоциируется со снижением концентрации ФНО α , ИЛ 6 и 1 β [74–84], что может частично объяснить связь между снижением ВРС и увеличением риска развития воспалительных заболеваний. Ряд авторов даже рассматривают возможности лечения атеросклероза и аутоиммунных заболеваний с учетом важной роли АНС в их развитии [103, 105, 106]. Предложено ис-

пользовать в комплексной терапии этих заболеваний стимуляцию вагусного нерва и лекарственные препараты (агонисты рецепторов к ацетилхолину), аналогично лечению депрессии и эпилепсии. Также возможен благоприятный эффект психотерапии.

С другой стороны, провоспалительные цитокины могут вызывать автономный дисбаланс, повреждая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) [74, 107]. Увеличение концентрации ФНО α является независимым предиктором снижения ВРС, даже в большей степени, чем основной медиатор симпатической нервной системы — норадреналин. Вопреки ожиданиям, ФНО α приводит к снижению ВРС за счет не увеличения, а подавления β -адренергической стимуляции. Показано, что симпатическая нервная система обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами. ИЛ 6 также обладает про- и противовоспалительными эффектами и работает по механизму отрицательной обратной связи. По данным 3-летнего проспективного наблюдения, более высокий уровень СРБ в течение 1-го года определял более высокие показатели НФ (тонус парасимпатической нервной системы) в 2 последующих года [85]. Это указывает на сложные механизмы взаимодействия АНС и воспаления, определяя необходимость дальнейших исследований.

При РА отмечено нарушение ответа ГГНС на острый стресс, что суммировано в статье R. Straub и соавт. [108]. Исследования, посвященные изучению ответной реакции на стресс у больных РА, свидетельствуют о нарушении высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ)/кортизола после инсулин-индуцированной гипогликемии, а также умственных тестов. Высвобождение кортизола при физической нагрузке у больных РА снижено. Введение адреналина приводило к быстрому снижению кортизола в крови больных РА, но не контрольной группы. Возможно, при РА умеренный стресс приводит к снижению ответа гипоталамо-гипофизарной системы. Показано, что у больных РА и ювенильным идиопатическим артритом увеличен базальный тонус симпатической нервной системы. В то же время ее реакция на стресс (тилт-тест, психологическое тестирование) указывает на снижение или увеличение ответа у пациентов с РА, отражая невозможность симпатической нервной системы адаптироваться к стрессу. Норадреналин не оказывает должного иммуносупрессивного эффекта на макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки, что приводит к провоспалительным эффектам. У больных РА отсутствует адекватное увеличение уровня кортизола и норадреналина на фоне холодового стресса (криотерапии), особенно у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК), — у них отмечено даже снижение этих показателей, что свидетельствует о нарушении реагирования ГГНС. При РА также отмечено чрезмерное увеличение уровня ИЛ 6 в ответ на холодовой и психоэмоциональный стресс. Кроме того, при РА показано увеличение концентрации ФНО α после психоэмоционального стресса, которое можно предотвратить введением ингибиторов ФНО α . R. Straub и соавт. также обнаружили, что у больных РА, принимающих ГК, концентрация ИЛ 6 не изменялась после криотерапии, что может свидетельствовать об ожидаемом противовоспалительном эффекте ГК. У больных РА, не получающих ГК, отмечено значительное увеличение уровня ИЛ 6 после стресса, но в то же время у них был отмечен наилучший противовоспалительный эффект криотерапии. Неоднозначность полученных результатов требует проведения дальнейших исследований, направленных

Таблица 3

Результаты исследований, посвященных определению вариабельности ритма сердца и длительности интервала Q–T при РА

Автор	Больные РА (средний возраст)	Контроль*	Методы определения BPC/длины Q–T	Результаты
Evtengli I H. и соавт. [126]	42 больных РА	44	BPC на основе коротких записей ЭКГ: SDNN, rMSSD, LF, HF, LF/HF	Увеличение тонуса симпатической нервной системы при РА по сравнению с контролем
Парнес Е.Я. и соавт. [127]	78 больных РА (60 лет)	Проспективное наблюдение 2 – 4 года	Суточная BPC: SDNNi, TI, LF, HF	Низкая BPC при условии невысокой активности РА может указывать на высокий риск внезапной сердечной смерти и ИМ
Apichkov D. и соавт. [129]	23 женщины с РА* (48 лет)	23	Суточная BPC: MeanNN, SDNN, SDANN, SD1, SD2, SDI2	Высокая активность заболевания и курение – независимые предикторы снижения BPC
Аничков Д.А. и соавт. [133]	90 больных РА	30	Суточная BPC и BPC на основе коротких записей ЭКГ	BPC ниже при РА, чем в контроле. Снижение BPC коррелирует с увеличением DAS 4, DAS 28, маркерами воспаления (СОЭ, СРБ)
Никитина Н.М. и соавт. [134]	35 больных РА (56 лет, 28 женщин)	11	BPC на основе коротких записей ЭКГ: MeanNN, SDNN, RMSDD, pNN50%, TP, LF, HF, LF/HF	Увеличение тонуса симпатической нервной системы при РА по сравнению с контролем. Снижение SDNN коррелирует с увеличением толщины комплекса интима–медиа сонных артерий
Новикова Д.С. и соавт. [131]	128 больных РА* (49 лет, 114 женщин)	30*	Суточная BPC: MeanNN, SDNN, SDNNi, RMSSD, pNN50%	BPC ниже при РА, чем в контроле. Снижение BPC коррелирует с увеличением DAS 28, длительности РА, индекса HAQ, рентгенологической стадии, макс. дозой ГК, СОЭ, СРБ, с традиционными ФР – возрастом, уровнем АД, курением, ИМТ, толщиной комплекса интима–медиа
Gül İdeli O. и соавт. [153]	42 больных РА (44 года, 32 женщины)	42	Q–T, Q–Tc, Q–Td, Q–Tc-d по данным стандартной 12-канальной ЭКГ	Q–Td, Q–Tc-d выше при РА, чем в контроле (61,6 и 77,6 мс vs 40,3 и 55,0 мс), p<0,001; Q–Td выше у больных РА с наличием желудочковой экстрасистолии высоких градаций
Alkaabi J. и соавт. [152]	40 больных РА (65 лет)	40**	Q–Td по данным стандартной 12-канальной ЭКГ	Q–Td выше при РА, чем в контроле (55 мс vs 40 мс); среди пациентов с РА Q–Td выше у больных, принимающих ГК (63,5 мс vs 48,0 мс)
Cindas A. и соавт. [155]	40 больных РА	48	Q–Td, Q–Tc-d по данным стандартной ЭКГ	Q–Td, Q–Tc-d выше при РА, чем в контроле. Q–Td выше у больных РА с длительностью болезни >5 лет
Pirildar T. и соавт. [154]	58 больных РА	29	Q–Td, Q–Tc-d по данным стандартной ЭКГ	Q–Td, Q–Tc-d выше при РА, чем в контроле. Q–Td выше у больных РА с синдромом Шегрена

Примечание. * – лица без РЗ, подобранные по полу и возрасту, ** – сопоставимые по традиционным ФР ССЗ, * – пациенты с наличием ССЗ не включались в исследование.

на уточнение механизмов воздействия стресса на АНС на фоне хронического воспалительного процесса и регулярного применения противовоспалительной терапии.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли хронического психоэмоционального стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ревматологического профиля. При РА и СКВ распространенность тревожно-депрессивных расстройств составляет от 30 до 80% [109–112]. Депрессия является независимым фактором риска летальности при РА [113]. По данным ретроспективного исследования, у больных РА без клинических признаков ССЗ (n=15 634) депрессия на 40% увеличивает риск развития первого ИМ [114]. У женщин с СКВ и коморбидной депрессией частота выявления кальциноза коронарных артерий в 2,5 раза выше, чем у пациентов без таковой [115]. Причина увеличения кардиоваскулярной патологии у больных РЗ с коморбидной депрессией кроется в единых звеньях патогенеза данных нарушений.

Общепризнано, что в дебюте РЗ, ССЗ и депрессии лежит хронический психосоциальный стресс. Длительное стрессовое воздействие (дистресс) приводит к стойкой дисфункции ГГНС и связанным с этим иммунологическим нарушениям – гиперпродукции провоспалительных цитокинов, повышенному образованию аутоантител, дисфункции эндотелия, повреждению мембранных рецепторов, в частности рецепторов захвата нейромедиаторов, и обусловленному этим нарушению нейротрансмиссии серотонина, норадренали-

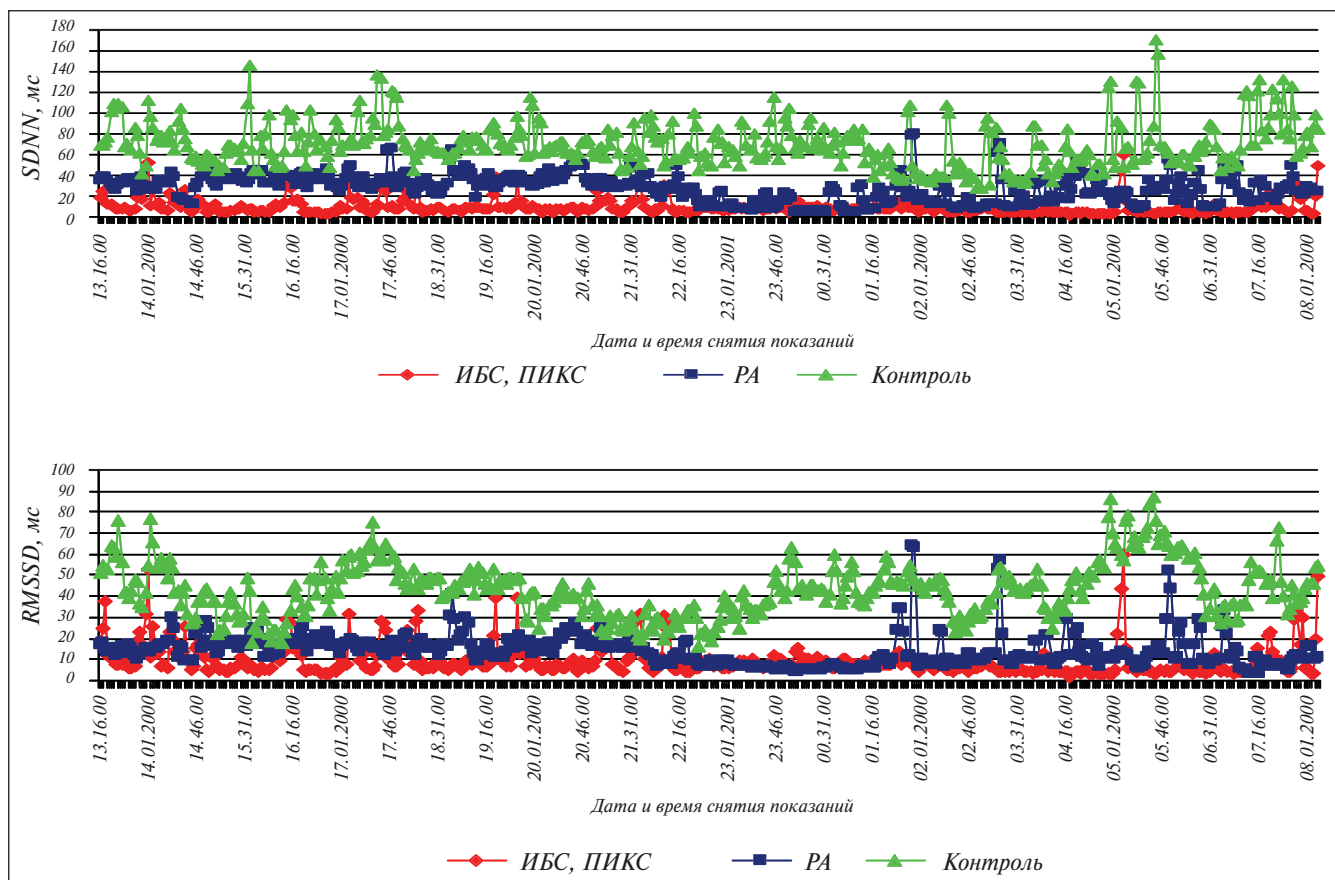


Рис. 2. Показатели суточной variability ритма сердца (SDNN, RMSSD) у больной М., 24 лет, с РА, больной К., 66 лет, с ИБС, инфарктом миокарда в анамнезе и у женщины 24 лет без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний (контроль)

на и дофамина. Кроме того, дисфункция ГГНС приводит к дисфункции АНС с преобладанием активности симпатической и снижением активности парасимпатической нервной системы, что, в частности, отражается на работе сердца и сосудов, проявляясь автономной кардиальной дисфункцией, характеризующейся снижением ВРС и удлинением интервала $Q-T$ [116–121]. Это, в свою очередь, способствует развитию ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и может привести к внезапной смерти. У больных ИБС при наличии депрессии ВРС значительно ниже, а риск неблагоприятного исхода в 2 раза выше, чем у пациентов без тревожно-депрессивной симптоматики [122, 123]. Лечение депрессии приводит к резкому снижению риска развития повторного ИМ и сердечно-сосудистой смертности. По данным исследования ENRICHD, отмечено снижение летальности на 42% у лиц, перенесших ИМ и получавших сертралин и циталопрам по поводу депрессии, по сравнению с пациентами, не лечившими депрессию [124]. Исследование SADHART продемонстрировало, что 16-недельная терапия депрессии сертралином приводит к улучшению ВРС и выживаемости больных острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [123]. С другой стороны, существуют работы, демонстрирующие, что лечение депрессии ингибиторами обратного захвата серотонина приводит к увеличению таких кардиоваскулярных ФР, как пульсовое давление и уровень СРБ, у лиц, не страдающих ССЗ, что может косвенно свидетельствовать об увеличении риска ССО на фоне этой терапии [125].

В единичных исследованиях продемонстрировано снижение ВРС у больных РА по сравнению с лицами, не

страдающими РЗ (табл. 3) [126–134]. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении нейровегетативного автономного контроля деятельности сердца, а именно — о повышении влияния симпатического и снижении влияния парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность.

Анализ клинических параметров больных РА подтверждает важную роль болезнь-обусловленных факторов в развитии кардиальной автономной дисфункции. Так, отмечено достоверное снижение ВРС при увеличении длительности заболевания [131]. По данным литературы, кальцификация коронарных артерий и наличие бляшек в сонных артериях чаще выявляются у больных с длительным течением РА [132, 133]. Выявлена связь между рентгенологической стадией РА, индексом HAQ и снижением показателей ВРС, отражающих ослабление тонуса парасимпатического отдела АНС, что свидетельствует о повышении риска возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий при более тяжелом течении болезни [131]. Отмечено снижение ВРС по мере увеличения активности РА [127, 129, 131]. Повышение риска ССО в данном случае может быть связано с воспалительными изменениями в миокарде, сходными с таковыми при хроническом миокардите. На рис. 2 представлены показатели ВРС пациентки 24 лет с высокой активностью РА (DAS 28 — 6,55), больной 66 лет с ИБС и ИМ в анамнезе, а также женщины 24 лет без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний. У молодой женщины с РА ВРС, особенно ее парасимпатический компонент, практически не отличается от таковой у по-

Таблица 4

Результаты исследований, посвященных определению вариабельности ритма сердца и длительности интервала $Q-T$ при СКВ

Автор	Больные РА (средний возраст)	Контроль*	Методы определения BPC/длины $Q-T$	Результаты
Wnanciz J. и соавт. [142]	36 больных СКВ	35	Суточная BPC	Снижение BPC при СКВ по сравнению с контролем
Lagana B. и соавт. [143]	20 больных СКВ*	20	Суточная BPC: SDNN, pNN50%, LF, HF	BPC при СКВ ниже, чем в контроле. Высокая частота дефектов перфузии миокарда при отсутствии атеросклероза по данным КАГ
Stein K. и соавт. [147]	34 женщины с СКВ (39 лет), из них 20 принимали ГК	34	Суточная BPC: SDNN, rMSSD, pNN50%	BPC при СКВ ниже, чем в контроле (независимо от приема ГК)
Huang S. и соавт. [149]	35 женщин с СКВ	33	BPC на основе коротких записей ЭКГ: LF, HF, LF/HF	Увеличение тонуса симпатической нервной системы при СКВ по сравнению с контролем коррелирует с низким уровнем альбумина
Stojanovich L. и соавт. [128]	54 с СКВ, 39 с РА, 8 с ревматоидной полимиалгией, 20 с болезнью Шегрена, 4 со склеродермией	35	5 тестов по Ewing	Выраженность КАН у пациентов с аутоиммунной патологией выше, чем в контроле. Не выявлено связи КАН с традиционными ФР, длительностью и активностью заболевания
Новикова Д. С. и соавт. [150]	122 больных СКВ* (32 года, 93 женщины)	32*	Суточная BPC: MeanNN, SDNN, SDNNi, RMSSD, pNN50%	BPC при СКВ ниже, чем в контроле. Выявлена прямая корреляция показателей BPC с кумулятивной дозой циклофосфана и уровнем ХС ЛПВП, обратная — с кумулятивной дозой азатиоприна, СОЭ, СРБ, ИЛ 6, традиционными ФР (возрастом, ИМТ, курением, АГ, уровнем ТГ, толщиной комплекса интима—медиа)
Cardoso C. и соавт. [158]	140 женщин с СКВ	37**	$Q-T$, $Q-Tc$ max, $Q-Td$ по данным стандартной 12-канальной ЭКГ	$Q-Tc$, $Q-Td$ выше при СКВ, чем в контроле ($Q-Tc$ max: 427,9 мс vs 410 мс; $Q-Td$: 52,3 мс vs 37,1 мс, $p<0,001$). Предикторы увеличения $Q-Tc$ — гипертрофия левого желудочка, неспецифические изменения $ST-T$, увеличение левого предсердия (на ЭКГ)
Yavus B. и соавт. [157]	83 больных СКВ* (41 год)	77 (43 года)	$Q-Td$ по данным стандартной 12-канальной ЭКГ	$Q-Td$ при СКВ выше, чем в контроле (55,2 мс vs 20,7 мс), $p<0,001$
Lazzerini P. и соавт. [156]	26 больных системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) antiRo/SSA+*	20 больных СЗСТ antiRo/SSA-	$Q-Tc$ по данным суточного мониторирования ЭКГ	У больных с СЗСТ antiRo/SSA+ отмечено увеличение $Q-Tc$ (440,5±23,4 мс vs 418,2±13,2 мс). Наличие желудочковой экстрасистолы высоких градаций связано с увеличением $Q-Tc$

Примечание. * — лица без РЗ, подобранные по полу и возрасту, ** — сопоставимые по индексу массы тела, * — пациенты с наличием ССЗ не включались в исследование.

жилой пациентки с уже перенесенным ИМ.

В то же время в работе Д.А. Аничкова и соавт. выявлена отрицательная корреляция между величиной BPC и активностью заболевания, но при этом положительная корреляция между BPC и длительностью РА [129]. Авторы предположили, что симпатическая нервная система играет двоякую роль при РА. На ранних стадиях болезни она оказывает провоспалительное действие, в то время как на поздних стадиях могут проявляться противовоспалительные эффекты симпатической нервной системы.

Величина BPC определяется как генетическими, так и традиционными ФР [10, 137–140]. При РА выявлена ассоциация BPC со всеми основными традиционными ФР и, как следствие, суммарным риском развития коронарных осложнений, что подчеркивает вклад традиционных факторов (возраст, АГ, курение, дислипидемия) в развитие нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности [114]. Выявлено прогрессирующее снижение BPC по мере увеличения толщины комплекса интима—медиа сонных артерий у больных РА без клинических признаков ИБС [131, 134]. В исследовании Е.Я. Парнеса и соавт. снижение BPC у больных РА с низкой активностью заболевания ассоциировалось с развитием желудочковых аритмий, внезапной сердечной смерти и ИМ. Таким образом, снижение BPC может указывать на наличие атеросклеротического поражения сосудов, даже при отсутствии клинических проявлений ИБС [127].

Показатели ВРС снижены у больных РА как с дефицитом массы тела, так и с ее избытком [131]. Парадоксальная взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ) и сердечно-сосудистой летальности у пациентов с РА была описана ранее [141]. Высокий ИМТ оказывал протективное действие, что, возможно, связано с большим вкладом дефицита массы тела, как правило, отражающего тяжесть заболевания, в увеличение кардиоваскулярного риска. С другой стороны, пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, но при этом потеря мышечной массы компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани.

В нескольких исследованиях отмечено снижение ВРС при СКВ (табл. 4) [142–151]. В работе, проведенной В. Lagana и соавт., снижение ВРС ассоциировалось с наличием дефектов перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc MIBI), но не сопровождалось атеросклеротическим поражением коронарных артерий (по данным коронароангиографии – КАГ). Авторы предположили, что нарушение нейровегетативного контроля деятельности сердца больных СКВ связано с поражением микроциркуляторного русла и метаболическими расстройствами [143].

Увеличение риска ССО ассоциируется с повышением уровня маркеров системного воспаления. У больных РА и СКВ параметры ВРС негативно коррелировали с такими показателями, как лейкоциты, СОЭ, СРБ, ИЛ 6 [129, 131]. Нами показано, что больные СКВ с низкими значениями ВРС и высоким уровнем ИЛ 6 отличались меньшей длительностью заболевания, высокими значениями индекса SLEDAI, увеличением полости левого предсердия и липидным спектром, характерным для активного воспалительного процесса, при отсутствии субклинических признаков атеросклеротического поражения сосудов [151]. Эти особенности указывают на важную роль аутоиммунного воспаления в развитии автономной кардиальной дисфункции у больных с высокой активностью СКВ.

Для пациенток с низкими значениями ВРС и нормальным уровнем ИЛ 6 характерна высокая частота традиционных ФР при невысокой степени активности СКВ. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях в этой группе в 4 раза выше, чем у больных СКВ с нормальной ВРС [151]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при невысокой степени активности СКВ снижение ВРС может указывать на наличие атеросклеротического поражения сосудов, даже без клинических проявлений ИБС.

В единичных исследованиях продемонстрировано увеличение $Q-T_c$ и $Q-T_d$ у больных РА и СКВ по сравнению с лицами, не страдающими РЗ (см. табл. 3 и 4) [152–158]. Увеличение $Q-T_d$ при РА ассоциируется с длительностью болезни, приемом ГК, наличием синдрома Шегрена и желудочковых аритмий высоких градаций, что может свидетельствовать о вкладе болезнь-специфических факторов в увеличение риска развития ССО [152–155]. При РА также отмечены увеличение такого маркера электрической нестабильности миокарда предсердий, как длина зубца P и его дисперсия на ЭКГ, ассоциация этих показателей с повышением концентрации СРБ, свидетельствующие об увеличении риска развития мерцательной аритмии на фоне хронического воспалительного процесса [159]. В качестве возможных механизмов развития этого феномена рассматривается влияние СРБ на миокард предсердий: данный белок, связываясь с лигандами в миокарде пред-

сердий, активирует систему комплемента, что ведет к повреждению ткани предсердий, некрозу и фиброзу миоцитов, ремоделированию предсердий. Это может служить причиной изменения мембранного потенциала миоцитов, в результате развиваются электрическая нестабильность, различия в скорости проведения импульса, неоднородный рефрактерный период и, как следствие, увеличение длины зубца P и его дисперсии. В 3 работах отмечено увеличение $Q-T_c$ и $Q-T_d$ при СКВ, выявлена ассоциация длительности интервала $Q-T$ и наличия антител к Ro/SSA [156–158], что может свидетельствовать о вкладе аутоиммунного воспаления в увеличение кардиоваскулярного риска.

Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при ревматических заболеваниях, важное место в профилактике этих осложнений занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии. Лечение ингибиторами ФНО ассоциируется с такими антиатерогенными эффектами, как подавление продукции «провоспалительных» и «проатерогенных» медиаторов (СРБ, ИЛ 6, ФНО α , клеточных молекул адгезии); коррекцией дислипидемии: увеличение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности и апо-А1, снижение концентрации липопротеинов (а); уменьшением инсулинорезистентности; снижением концентрации гомоцистеина; улучшением эндотелиальной функции; снижением жесткости сосудистой стенки; замедлением прогрессирования атеросклероза сонных артерий [160–167].

Ингибиторы ФНО α снижают риск развития ССО у больных РА (ОР 0,46) [168]. Отмечена меньшая частота ИМ в группе больных, «ответивших» на терапию биологическими агентами в течение 6 мес, по сравнению с таковой у «не ответивших» пациентов (ОР 0,36) [169]. По данным QUEST-RA, длительное использование ингибиторов ФНО α также ассоциируется со снижением ССЗ (ОР 0,64) [170].

Существуют исследования, посвященные динамике ВРС на фоне лечения ингибиторами ФНО α . Показано, что на основании исходного уровня ВРС можно прогнозировать эффективность терапии данным классом генно-инженерных биологических препаратов: исходно низкие значения ВРС, преимущественно характеризующие тонус парасимпатического компонента вегетативной регуляции сердечной деятельности, рассматриваются в качестве независимых предикторов отсутствия ответа на терапию [107]. В то же время существуют работы, свидетельствующие о наличии проаритмогенного действия инфликсимаба (развитие желудочковой тахикардии в течение суток после внутривенного введения препарата) у больных РА и спондилоартритами, причем основными ФР развития желудочковых аритмий стали наличие диагноза РА, исходное увеличение длительности интервала $Q-T$ и снижение ВРС [171]. Также отмечено снижение тонуса симпатической нервной системы и уменьшение соотношения LF/HF на фоне введения инфликсимаба, что характеризует увеличение вагусной активности и может объяснить повышенный риск развития брадиаритмий при лечении ингибиторами ФНО α [171].

Нами впервые показано достоверное улучшение показателей ВРС, преимущественно ее парасимпатического компонента, у больных РА при наличии удовлетворительного/хорошего противовоспалительного эффекта ритуксимаба в течение 1 года наблюдения [172, 173]. При этом обострение заболевания приводило к резкому снижению ВРС, что подтверждает ключевую роль воспаления в раз-

витии кардиальной автономной дисфункции при РА. Увеличение ВРС происходило параллельно со снижением уровней маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) и аутоантител (IgM РФ). Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения взаимосвязи роста показателей ВРС и снижения риска ССО на фоне применения ритуксимаба.

Таким образом, у больных РА и СКВ в развитие кардиальной автономной дисфункции вносят вклад факторы, отражающие тяжесть заболевания, традиционные ФР и сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства. Больные РА и СКВ с низкими параметрами ВРС и/или увеличением длительности $Q-Tc/Q-Td$, несмотря на отсутствие клинических признаков поражения сердца, нуждаются в более тщательном обследовании, направленном на выяв-

ление патологии сердечно-сосудистой системы. Совместное определение временных параметров ВРС, длины интервала $Q-Tc$, $Q-Td$ и маркеров воспаления при РА и СКВ с учетом тяжести заболевания, оценкой традиционных ФР, выраженности тревожно-депрессивной симптоматики может помочь в идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования атеросклероза и прогнозировании риска ССО у больных с РЗ. Обнаружено, что эффективная противовоспалительная терапия ритуксимабом приводит к достоверному улучшению показателей ВРС. Требуется проведение дальнейших исследований, подтверждающих значение выявления кардиальной автономной дисфункции в оценке увеличения риска развития ИБС и ССО у больных РА и СКВ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.
3. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48(10):1309–13.
4. Westerweel P.E., Remco K.M., Luyten C. et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr Rheum* 2007;56(5):1384–96.
5. Chung C.P., Oeser A., Avalos I. et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2006;8(6):R186.
6. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum* 2008;10(11):128–35.
7. Full L., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypal inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2009;11(2):217.
8. Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3–7.
9. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11–22.
10. Cook S., Togni M., Schaub M. et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387–93.
11. Kaufman C.L., Kaiser D.R., Steinberger J. et al. Relationships between heart rate variability, vascular function, and adiposity in children. *Clin Auton Res* 2007;17(3):165–71.
12. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце* 2002;2:72–5.
13. Чернышева Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Н.А. и др. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). М.: Медпрактика-М, 2005.
14. 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;93:1043–65.
15. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *JACC* 1999;34(3):912–48.
16. Huikuri H.V., Mäkilä T., Airaksinen K.E. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *JACC* 1999;34(7):1878–83.
17. Jose A.D., Taylor R.R. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48(11):2019–31.
18. Hirsch J.A., Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241(4):620–9.
19. Eckberg D.L. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983;54(4):961–6.
20. Соколов С.Ф., Малкина Т.А., Алексеева Ю.М. и др. Показатели вариабельности ритма сердца в норме у взрослых: коррекция по возрасту и частоте сердечных сокращений. *Функц диагн* 2007;3:6–16.
21. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;7:1936–43.
22. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. *Вестн аритмол* 2000;26:57–60.
23. Akselrod S. Power spectrum analysis of heart rate variability in dogs was related to progressive autonomic blockade. References also to original studies by Sayers on the spectral components of heart rate variability. *Science* 1981;213:221–4.
24. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic Studies. From: Malik M., Camm A.J. Heart rate variability. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1995;147–60.
25. Akselrod S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220–2.
26. Bigger J.T. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;18:464–72.
27. Malik M., Camm A.J. Heart rate Variability. *Clin Cardiol* 1990;13:570–6.
28. Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71:1–2.
29. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2(2):52–3.
30. Kleiger R.E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–62.
31. Bigger J.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–71.
32. Tapanainen J.M., Thomsen P.E., Kober L. et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347–52.
33. Yi G., Goldman J.H., Keeling P.J. et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997;77(2):108–14.
34. Nolan J., Batin P.D., Andrews N. 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;8:1510–6.
35. Schroeder E.B., Chambless L.E., Liao D. et al. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005;28(3):668–74.
36. Ko S.H., Song K.H., Park S.A. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up

- study. *Diabet Med* 2008;25(10):1171–7.
37. Fagard R.H., Stolarz K., Kuznetsova T. et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens* 2007;25(11):2280–5.
 38. Huikuri H., Ylitalo A., Pikkuajamsa S.M. et al. HR variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77(12):1073–7.
 39. Park S.K., Schwartz J., Weisskopf M. et al. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA normative aging study. *Environ. Health Perspect* 2006;114(11):1718–24.
 40. Макаров Л.М. Противоречивые аспекты анализа вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании. В кн.: Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. М., 2001:89–93.
 41. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes* 1988;37(7):1000–4.
 42. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала Q–T. *Кардиология* 1998;5:58–63.
 43. Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала Q–T и их клиническое значение. *Кардиология* 2004;5:71–3.
 44. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малинина С.К. и др. Прогностическое значение длительности и дисперсии интервалов Q–T и R–R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология* 2002;2:76–83.
 45. Glancy J.M., Garrant C.J., Woods K.L., de Bono D.P. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:1553–5.
 46. Higham P.D., Furniss S.S., Campbell R. et al. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995;73:32–6.
 47. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э., Шпектор А.В. Динамика дисперсии интервала QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. *Кардиология* 1998;7:43–6.
 48. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q–T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза. *Кардиология* 2001;4:83–6.
 49. Dobson C.P., Larovere M.T., Olsen C. et al. 24-Hour QT variability in heart failure. *J Electrocardiol* 2009;42(6):500–4.
 50. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T. et al. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm* 2007;4(8):999–1005.
 51. Рябыкина Г.В., Шишова Т.А., Лаптев Д.Н. и др. Динамика артериального давления, вариабельности ритма сердца и QTc у больных с метаболическим синдромом при лечении селективным β -блокатором и бигуанидами. Системные гипертензии 2009;3:38–56.
 52. Soyuncu S., Davutoglu V., Akay M. et al. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;11(4):313–7.
 53. Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я. и др. Анализ факторов, влияющих на величину дисперсии интервала QT, у пациентов со стабильной стенокардией. *Клин мед* 2009;7:20–3.
 54. Padmanabhan S., Silvet H., Amin J. et al. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 2003;145(1):132–8.
 55. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S. et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31(3):556–61.
 56. Elming H., Holm E., Jun L. et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19:1391–400.
 57. De Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A. et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. *Eur Heart J* 1999;20:278–84.
 58. Пшеничников И., Шипилова Т., Карай Д. и др. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56–65 лет города Таллин. *Кардиология* 2009;4:46–51.
 59. Darbar D., Luck J., Davidson N.C. et al. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1996;312:874–8.
 60. Malik M., Hnatkova K., Schmidt A. et al. Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little day-time variability. *Heart Rhythm* 2008;5(10):1424–31.
 61. Шитов В.Н., Меркулова И.Н., Соколов С.Ф., Самойленко Л.Е. Частотная зависимость интервала Q–T в норме и при инфаркте миокарда. <http://www.mediasphera.ru/journals///4487/>
 62. Макаров М. Оценка интервала QT при холтеровском мониторировании. www.medass.ru/news/con_2003/p345_356.doc
 63. Osterhues H. QT-variability: Clinical results and prognostic significance. In: Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques. Eds H. Osterhues, V. Hombach, A. Moss. Dordrecht–Boston–London: Kluwer Acad. Publ., 2000;143–53.
 64. Molnar J., Rosenthal J., Weiss S., Somberg C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: Circadian variation and twenty-four-hour assessment. *Am J Cardiol* 1997;79(1):1190–3.
 65. Zareba W., Moss A., Badilini F. Dispersion of repolarisation: Noninvasive marker of nonuniform recovery of ventricular excitability. In: Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. Eds A. Moss, S. Stern. Cambridge, UK: Saunders Co, University Press, 1997;405–19.
 66. Сычев О.С., Епанчинцева О.А., Романова Е.Н. Интервал Q–T и показатели вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2003/5/sychov.htm
 67. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
 68. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
 69. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн.: Антифолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004:278–98.
 70. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine* 2008;5(e78):0600–0610.
 71. Kuo L.T., Yang N.I., Chong W.J. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J* 2008;49:391–402.
 72. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
 73. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005;352:1685–95.
 74. Sajadieh A., Nielsen O., Rusmussen 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;25:363–70.
 75. Kon H., Nagano M., Tanaka F. et al. Association of decreased variation of R–R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J* 2006;47:867–76.
 76. Madsen T., Christensen J.H., Toft E., Schmidt E.B. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12(3):216–22.
 77. 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;22:461–8.
 78. Sloan R.P., McCreath H., Tracey K.J. et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med* 2007;13:178–84.
 79. Stein P.K., Barzilay J.I., Chaves P.H. et al. Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycemic older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008;2:315–21.
 80. Marsland A.L., Gianaros P.J., Prather A.A. et al. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med* 2007;8:709–16.
 81. Lampert R., Bremner J.D., Su S. et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J* 2008;156(759):e1–e7.

82. Thayer J., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J Intern Med* 2009;265(4):439–47.
83. Haensel A., Mills P.J., Nelesen R.A. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinol* 2008;33:1305–12.
84. Von Känel R., Thayer J.F., Fischer J.E. Nighttime vagal cardiac control and plasma fibrinogen levels in a population of working men and women. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14(2):176–84.
85. Singh P., Hawkey L.C., McDade T.W. et al. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. *Clin Auton Res* 2009;19(6):367–74.
86. Janszky I., Ericson M., Lekander M. et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart diseases. *J Intern Med* 2004;255:421–8.
87. Hamaad A., Sosin M., Blann A.D. et al. Markers of inflammation in acute coronary syndromes: association with increased heart rate and reductions in heart rate variability. *Clin Cardiol* 2005;28(12):570–6.
88. Nolan R.P., Reid G.J., Seidelin P.H. et al. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. *Clin Sci* 2007;112(8):449–56.
89. Lanza G.A., Sgueglia G.A., Cianflone D. et al. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2006;97(12):1702–6.
90. Psychari S.N., Apostolou T.S., Iliodromitis E.K. et al. Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2007;48(2):64–71.
91. 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;90:1263–8.
92. 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.
93. Diakakis G.F., Parthenakis F.I., Mavrikis H.E. et al. Association of impaired glucose tolerance with increased heart rate and subclinical inflammation. *Hellenic J Cardiol* 2005;46(6):394–401.
94. Anan F., Takahashi N., Nakagawa M. et al. High-sensitive C-reactive protein is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005;54(4):552–8.
95. Shinohara T., Tacahashi N., Yufu K. et al. Role of interleukin-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1616–23.
96. Gonzalez-Clemente J.M., Vilardell C., Broch M. et al. Lower heart rate variability is associated with higher plasma concentrations of IL-6 in type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;157(1):31–8.
97. Brunner E.J., Hemingway H., Walker B.R. et al. Adrenocortical, Autonomic, and Inflammatory Causes of the Metabolic Syndrome: Nested Case-Control Study. *Circulation* 2002;106:2659–65.
98. Lombardi F. Sympathetic activation and subclinical inflammation: a new combination to identify high risk subjects. *Eur Heart J* 2004;25:359–60.
99. Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V. et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 2006;260(4):377–87.
100. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P. et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595–638.
101. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:290–303.
102. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289–96.
103. Thayer J.F. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cliv Clin J Med* 2009;76(2):23–6.
104. Tracey K.J., Ullao L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* 2004;10:1216–21.
105. Weber C.S., Thayer J.F., Rudat M. et al. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 2010 (epub. ahead of print).
106. Hamer M., Steptoe A. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosom Med* 2007;69(7):660–6.
107. Holman A.J., Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci* 2008;143(1–2):58–67.
108. Straub R.H., Pongratz G., Hirvonen H. et al. Acute cold stress in rheumatoid arthritis inadequately activates stress responses and induces an increase of interleukin 6. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):572–8.
109. Dickens C., Pyscii M.R., Jackson J. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003;44(3):209–15.
110. Treharne G.J., Hale E.D., Lyons A.C. et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:241–6.
111. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. *Тер арх* 2009;6:10–6.
112. Wolfe F., Michaud K., Li T., Katz R.S. Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37(2):305–15.
113. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2005;32:1013–9.
114. Scherrer J.F., Virgo K.S., Zeringue A. et al. Depression increases risk of incident myocardial infarction among Veterans Administration patients with rheumatoid arthritis. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(4):353–9.
115. Greco C.M., Kao A.H., Sattar A. et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009;48(5):576–81.
116. Pongratz G., Zietz B., Gluck T. et al. Corticotropin-releasing factor modulates cardiovascular and pupillary autonomic reflexes in man: is there a link to inflammation-induced autonomic nervous hyperreflexia? *Ann NY Acad Sci* 2002;966:373–83.
117. Arlt J., Jahn H., Kellner M. et al. Modulation of sympathetic activity by corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide. *Neuropeptides* 2003;37(6):362–8.
118. Kemp A.H., Quintana D.S., Gray M.A. et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: A review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010 (epub. ahead of print).
119. Brown A.D., Barton D.A., Lambert G.W. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009;23(7):583–602.
120. Pizzi C., Manzoli L., Mancini S., Costa G.M. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *Eur Heart J* 2008;29(9):1110–7.
121. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Clev Clin J Med* 2009;76(2):13–7.
122. Glassman A.H., Bigger J.T., Gaffney M., van Zyl L.T. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(9):1025–31.
123. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E. et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005;165(13):1486–91.
124. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. ENRICH Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(7):792–8.
125. Dawood T., Lambert E.A., Barton D.A. et al. Specific serotonin reuptake inhibition in major depressive disorder adversely affects novel markers of cardiac risk. *Hypertens Res* 2007;30(4):285–93.
126. Evrengül H., Dursunoglu D., Cobankara V. et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24(4):198–202.
127. Парнес Е.Я., Красносельский М.Я., Цурко В.В. и др. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. *Тер арх* 2005;9:77–80.
128. 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):181–5.
129. Anichkov D.A., Shostak N.A., Ivanov D.S. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract* 2007;61:777–83.
 130. Novikova D.S., Popkova T.V., Gavva T.N. et al. Comparative evaluations of heart rate variability parameters, disease activity and markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):308.
 131. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. *Клин мед* 2009;1:27–32.
 132. Петрова Е.В., Дмитриева Н.С., Мясоедова С.Е. Эластические свойства сосудов при ревматоидном артрите. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. Сб. матер. V съезда ревматологов России. М., 2009;86.
 133. Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. *Рациональный фармакотерапевтический журнал* 2009;1:77–82.
 134. Никитина Н.М., Ребров А.П. Взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца и толщины интимы-медии сонных артерий у больных ревматоидным артритом. Сб. матер. V съезда ревматологов России. М., 2009;80.
 135. Chung C.P., Oeser A., Raggi P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthr Rheum* 2005;52(10):3045–53.
 136. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:102–11.
 137. Mussalo H., Vannien E., Ikaheimo R. et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol* 2001;21:594–604.
 138. Dietrich D., Schindler C., Schwartz J. et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006;8:521–9.
 139. Guizar J.M., Ahuatzin R., Amador N. Heart autonomic dysfunction in overweight adolescents. *Indian Pediatr* 2005;42(5):464–9.
 140. Sloan R.P., Huang M.H., McCreath H. et al. Cardiac autonomic control and the effects of age, race, and sex: the CARDIA study. *Auton Neurosci* 2008;30:78–85.
 141. Escalante A., Haas R.W., del Rincon I. et al. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role for comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005;167:1624–9.
 142. Wrancicz J.K., Cygankiewicz I., Zielinska M. et al. Non-invasive evaluation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Med* 2001;32:195–206.
 143. 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):143–8.
 144. Lagana B., Gentile R., Vella C. et al. Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders. *Recenti Prog Med* 1997;88(12):579–84.
 145. Laversuch C.J., Seo H., Modarres H. et al. Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:1540–4.
 146. 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):44–8.
 147. 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.
 148. Aydemir M., Yazisiz V., Basarici I. et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009 (epub. ahead of print).
 149. Huang S.T., Chen G.Y., Wu C.H. et al. Effect of disease activity and position on autonomic nervous modulation in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):295–300.
 150. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Панафилина Т.А. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных системной красной волчанкой. *Тер арх* 2008;9:68–72.
 151. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Панафилина Т.А. и др. Роль воспаления в развитии кардиальной автономной дисфункции при системной красной волчанке. *Научно-практический ревматолог* 2008;6:4–10.
 152. Alkaabi J.K., Ho M., Levison R. et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology* 2003;42:292–7.
 153. Göldeli O., Dursun E., Komsuoglu B. et al. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(3):447–50.
 154. Pirlidar T., Sekuri C., Utü k O. et al. QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22(3):225–8.
 155. Cindas A., Göke-Kutsal Y., Tokgözoğlu L. et al. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31(1):22–6.
 156. Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol* 2007;100(6):1029–34.
 157. Yavuz B., Atalar E., Karadag O. et al. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26(3):376–9.
 158. Cardoso C.R., Sales M.A., Papi J.A. et al. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005;14(10):846–52.
 159. Yavuzkir M., Ozturk A., Dagli N. et al. Effect of ongoing inflammation in rheumatoid arthritis on P-wave dispersion. *J Int Med Res* 2007;35(6):796–802.
 160. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin. *Rheumatology* 2005;44:1473–82.
 161. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184–7.
 162. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. *Arthr Rheum* 2004;51:447–50.
 163. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumor necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1428–32.
 164. Angel K., Provan S.A., Agewall S. et al. TNF- α antagonists reduce arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and related arthropathies: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):160.
 165. Cyprien A., Laucevicius A., Venalis A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF- α blocker remicade (infliximab). *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:119–22.
 166. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Circulation* 2006;114:1185–92.
 167. Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al. Response to anti-tumor necrosis factor α blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111–5.
 168. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
 169. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2007;56:2905–12.
 170. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr Res Ther* 2008;10:R30.
 171. Lazzerini P.E., Acampa M., Hammoud M. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheum* 2008;35(10):1958–65.
 172. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Линева О.Г. и др. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. *Тер арх* 2010 (в печати).
 173. Novikova D.S., Popkova T.V., Lineva O.G. et al. Effect of rituximab treatment on heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):S68.

Поступила 01.03.2010