

# Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала $Q-T$ у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом

Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.

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

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

**Контакты:** Диана Сергеевна Новикова; [irramnlab@rambler.ru](mailto:irramnlab@rambler.ru)

**Contact:** Diana Novikova; [irramnlab@rambler.ru](mailto:irramnlab@rambler.ru)

Поступила 24.02.14

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с доказанно высоким сердечно-сосудистым риском. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), снижение variability ритма сердца (ВРС) и увеличение интервала  $Q-T$  рассматриваются как предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД). При РА происходит выраженное повышение ЧСС, уменьшение ВРС и увеличение интервала  $Q-T$ , в основном за счет факторов, отражающих тяжесть заболевания. Ритуксимаб (РТМ) успешно применяется для лечения пациентов с высокой активностью РА. В то же время существуют лишь единичные данные о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему.

**Цель** — изучить динамику ЧСС, показателей ВРС и величины интервала  $Q-T$ , полученных при холтеровском мониторинговании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) у женщин с РА на фоне лечения РТМ в течение 6 мес наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 55 женщин (средний возраст 50 лет) с достоверным диагнозом РА и высокой активностью заболевания. Обследование пациентов проводили через 6 мес после введения РТМ. РТМ вводили внутривенно капельно дважды (у 22% больных в дозе 500 мг, у 78% больных — 1000 мг) на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Больные РА были разделены на две группы: группа 1 ( $n=41$ ) — с удовлетворительным/хорошим эффектом РТМ по критериям EULAR, группа 2 ( $n=14$ ) — с отсутствием эффекта препарата. В результате анализа 24-часовых записей ХМ-ЭКГ автоматически получали показатели ЧСС и значения средней длительности скорректированного интервала  $Q-T$  ( $Q-T_c$ ). Временные показатели ВРС, полученные при ХМ-ЭКГ, нормировали по возрасту и средней ЧСС (SDNNn, RMSSDn, pNN50n). **Результаты.** Исходные показатели ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> были выше, а SDNNn ниже в 1-й группе больных РА по сравнению с таковыми у пациенток 2-й группы ( $p<0,05$ ). Терапия РТМ в 1-й группе сопровождалась снижением ЧСС<sub>ср</sub> и ЧСС<sub>мин</sub> на 8% и увеличением SDNNn на 3%, RMSSDn на 26%, pNN50n на 33%, тогда как во 2-й группе достоверной динамики ЧСС и показателей ВРС не выявлено. Снижение ЧСС<sub>ср</sub> на фоне терапии РТМ ассоциировалось с уменьшением концентрации С-реактивного белка, индекса HAQ ( $p<0,01$ ), увеличение rMSSDn и pNN50n — с уменьшением индекса HAQ, СОЭ и DAS28 ( $p<0,01$ ). На фоне терапии РТМ различий величины  $Q-T_c$  через 6 мес в 1-й и 2-й группах не выявлено. Таким образом, эффективная терапия РТМ сопровождается снижением ЧСС и улучшением показателей ВРС.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; частота сердечных сокращений; variability ритма сердца; интервал  $Q-T$ ; ритуксимаб.

**Для ссылки:** Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала  $Q-T$  у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270–276.

## CHANGES IN HEART RATE, HEART RATE VARIABILITY AND QT INTERVAL IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING RITUXIMAB TREATMENT Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimova E.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is a proven high cardiovascular risk disease. High heart rate (HR), lower heart rate variability (HRV), and increased QT interval are considered as predictors of cardiovascular events in patients with coronary heart disease, chronic heart failure, and diabetes mellitus. In RA, there is a pronounced rise in HR, a reduction in HRV, and an increase in QT interval mainly due to the factors reflecting the severity of the disease. Rituximab (RTM) is successfully used to treat patients with high RA activity. At the same time there are only a few pieces of evidence for the effect of the drug on the cardiovascular system.

**Objective:** to study changes in HR, HRV, and QT interval values obtained during electrocardiography (ECG) Holter monitoring (ECG HM) in RTM-treated women during a 6-month follow-up.

**Subjects and methods:** The investigation enrolled 55 women (mean age 50 years) with a definite diagnosis of RA and its high activity. The patients were examined 6 months after administration of RTM. The latter was infused intravenously twice (500 and 1000 mg in 22% and 78% of the patients, respectively) during therapy with disease-modifying antirheumatic and non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. The RA patients were divided into two groups: 1) a satisfactory/good effect of RTM according to the EULAR criteria ( $n = 41$ ); 2) no effect ( $n = 14$ ). Analysis of 24-hour ECG HM yielded the values of HR and mean duration of corrected QT interval (QTc). The timing HRV values obtained at ECG HM were standardized from age and mean HR (SDNNn, RMSSDn, and pNN50n).

**Results.** The baseline HR<sub>min</sub> and HR<sub>mean</sub> values were higher and SDNNn was lower in the RA patients in Group 1 than those in Group 2 ( $p < 0.05$ ). In Group 1, RTM therapy was accompanied by a reduction in HR<sub>mean</sub> and HR<sub>min</sub>

by 8% and by an increase in SDNNn by 3%, RMSSDn by 26%, and pNN50n by 33% whereas no significant changes in HR and HRV were found in Group 2. The RTM therapy-induced HRmean decrease was associated with the reductions of C-reactive protein concentration and HAQ disability index ( $p < 0.01$ ), the increases of rMSSDn and pNN50n associated with lower HAQ index, ERS, and DAS28 ( $p < 0.01$ ). There were no differences in QTc in Groups 1 and 2 during 6 months after RTM therapy. Thus, effective RTM therapy is attended by reduced HR and improved HRV values.

**Key words:** rheumatoid arthritis; heart rate; heart rate variability; QT interval; rituximab.

**Reference:** Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270–276.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-270-276>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. В России РА страдают около 900 тыс. человек — почти 1% взрослого населения. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 30–50 лет, женщины заболевают в 5 раз чаще мужчин [2, 3].

РА — заболевание с доказанно высоким кардиоваскулярным риском [4, 5]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [6, 7]. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раза, ХСН — в 1,8 раза по сравнению с общей популяцией [2, 8], причем его резкое увеличение отмечено уже в дебюте заболевания [9].

Системное воспаление, лежащее в основе РА, приводит к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромбогенного потенциала [10], что может способствовать нарушению вегетативной регуляции сердечной деятельности [11]. В свою очередь, нарушения нейроморальной регуляции кровообращения играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Определение частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей variability ритма сердца (ВРС) и величины интервала  $Q-T$  признано наиболее информативным и доступным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [12, 13]. Высокая ЧСС в покое, снижение ВРС и увеличение интервала  $Q-T$  ассоциируются с повышением риска ССО у больных, перенесших ИМ, страдающих ХСН любой этиологии [14–17].

Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии ССО при РЗ, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии [2]. Ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к CD20-молекуле В-лимфоцитов, успешно применяется для лечения пациентов с высокой активностью РА [18]. В то же время существуют лишь единичные сообщения о влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему. Проведено несколько пилотных исследований, в которых отмечалось благоприятное влияние РТМ на липидный профиль и эндотелиальную функцию у больных РА [19–22].

**Цель исследования** — изучить динамику ЧСС, показателей ВРС и величины интервала  $Q-T$ , полученных при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) у женщин с РА на фоне лечения РТМ в течение 6 мес наблюдения.

## Материал и методы

В исследование включено 55 женщин с достоверным диагнозом РА [23] и высокой активностью заболевания (DAS28  $\geq 5,2$ ) [24]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных РА составил в среднем 50 лет, продолжительность болезни — 98 мес, DAS28 — 6,2 балла (табл. 1). Преобладали пациентки, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с рентгенологической стадией по Steinbrocker  $\geq$  II. Средний индекс HAQ составил 1,77 балла. Системные проявления РА наблюдались у 47% больных: ревматоидные узелки — у 22,3%, нейропатия — у 21%, кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит) — у 6,5%, серозит — у 3,5% и поражение глаз — у 5,2% больных.

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 86% больных, из них метотрексат (МТ) — 55%, лефлуномид (ЛЕФ) — 38%, другие БПВП (плаквенил, сульфасалазин, хлорбутин) — 7%. Доза БПВП не менялась в течение всего периода наблюдения.

У всех пациенток с РА в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более БПВП. У 38% из них перед началом терапии

**Таблица 1** Характеристика женщин с РА (n=55) перед назначением РТМ

Показатель	Значение
Возраст, годы	50,4±1,7
Возраст начала заболевания, годы	42,1±1,6
Длительность болезни, мес	98±9
DAS28	6,2±0,1
Индекс HAQ, баллы	1,77±0,1
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	2/33/38/27
Системные проявления РА, %	47
РФ+, %	82
АЦЦП+, %	79
Применение ГК, %	80
Доза ГК, мг/сут	7,5±0,5
Использование БПВП, %:	86
МТ, %	55
доза МТ, мг/нед	12,1±0,38
ЛЕФ, %	38
доза ЛЕФ, мг/сут	20
другие БПВП, %	7
Неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ в анамнезе	38

**Примечание.** Данные представлены в виде  $M \pm m$ , если не указано иначе. ГК — глюкокортикоиды, ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

РТМ была отмечена неэффективность ингибиторов ФНО $\alpha$ . Обследование пациентов проводили через 6 мес после введения РТМ. РТМ вводили внутривенно капельно с интервалом в 2 нед: 12 (22%) пациентам в дозе 500 мг, 43 (78%) – в дозе 1000 мг, на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами и ГК. У всех больных отмечена хорошая переносимость РТМ. Клиническую эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) через 6 мес [25]. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошла 41 (75%) пациентка с хорошим и удовлетворительным эффектом препарата, во 2-ю – 14 (25%) пациенток, у которых РТМ был неэффективен.

**Критериями исключения** из исследования являлись: возраст старше 60 лет, ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ), клинические проявления ХСН II–IV функционального класса, мозговой инсульт, сахарный диабет (СД), клапанные пороки сердца, ожирение 3–4-й степени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические, инфекционные заболевания, клинически значимые заболевания щитовидной железы, непереносимость назначенной медикаментозной терапии, отказ пациента от участия в исследовании. Лица, у которых имелась необходимость регулярного приема дополнительной медикаментозной терапии в связи с наличием сопутствующих заболеваний (гипотензивных, гиполипидемических, антиаритмических препаратов), также не включались в исследование.

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием трехканального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период, до 12 часов. К рассмотрению не принимали записи, в которых количество артефактов превышало 5% от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью <20 ч. В результате анализа записей ХМ-ЭКГ автоматически получали следующие показатели частоты синусового ритма сердца за сутки: ЧСС<sub>ср</sub> – средняя частота синусового ритма сердца за сутки, ЧСС<sub>макс</sub> – максимальная частота за 24 ч наблюдения, рассчитанная по 5 смежным интервалам R–R синусового происхождения, ЧСС<sub>мин</sub> – минимальная частота синусового ритма за сутки, рассчитанная по 5 смежным интервалам N–N. Анализ временных показателей ВРС проводили в 24-часовом отрезке, определяли: MeanNN – среднее значение интервалов R–R синусового происхождения (N–N) за весь исследуемый период; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов разностей смежных

N–N интервалов за 24-часовой период; pNN50 – количество интервалов N–N, отличающихся от предыдущих по модулю более чем на 50 мс, выраженное в процентах к общему количеству интервалов NN. Далее было проведено нормирование изучаемых показателей ВРС по возрасту и средней ЧСС согласно описанному алгоритму [26]. В качестве критериев нормальных значений использовали показатели ВРС, рассчитанные в контрольной группе (<5-го процентиля для всех изучаемых параметров ВРС): SDNNn <112 мс, RMSSDn <22мс, pNN50n <2,9%. Значения средней длительности скорректированного интервала Q–T (Q–T<sub>c</sub> сутки, Q–T<sub>c</sub> день, Q–T<sub>c</sub> ночь) рассчитывались автоматически.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофлуориметрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield (Великобритания).

**Статистический анализ результатов** проводили с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных или параметры для непрерывных переменных, используя стандартное представление M $\pm$ m [27]. Достоверность различия распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрические критерии Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Уилкоксона. При сравнении частот между группами пользовались критерием  $\chi^2$  (для таблиц 2 $\times$ 2 – в точном решении Фишера). Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при p<0,05.

**Результаты**

В 1-й группе больных РА зарегистрировано значительное снижение DAS28, HAQ, концентраций IgM РФ, СРБ и СОЭ, тогда как во 2-й группе наблюдалась лишь тенденция к снижению этих показателей (табл. 2).

Исходные показатели ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> были достоверно выше в 1-й группе больных РА по сравнению с таковыми у пациенток 2-й группы (табл. 3). Терапия РТМ в 1-й группе сопровождалась снижением минимальной и средней ЧСС на 8%, тогда как во 2-й группе достоверной динамики ЧСС не выявлено (см. табл. 3). Снижение ЧСС<sub>ср</sub> на фоне терапии РТМ прямо ассоциировалось с уменьшени-

**Таблица 2** Динамика DAS28, HAQ, концентрации РФ IgM, АЦЦП, СРБ, СОЭ на фоне терапии РТМ

Показатели	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=14)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
DAS28	6,3 $\pm$ 0,12	3,5 $\pm$ 0,1*	6,2 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,3
HAQ, баллы	1,78 $\pm$ 0,09	0,80 $\pm$ 0,07*	1,80 $\pm$ 0,1	1,35 $\pm$ 0,16
РФ IgM, МЕ/мл	488 $\pm$ 138	100 $\pm$ 34*	392 $\pm$ 179	243 $\pm$ 109
АЦЦП, Ед/мл	70 $\pm$ 6	67 $\pm$ 7	64 $\pm$ 12	59 $\pm$ 12
СРБ, мг/л	46 $\pm$ 6	10 $\pm$ 3*	28 $\pm$ 7	24 $\pm$ 10
СОЭ, мм/ч	53 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3*	60 $\pm$ 7	47 $\pm$ 6

**Примечание.** Данные представлены в виде M $\pm$ m, \*p<0,05 – достоверность различий до лечения РТМ и через 6 мес по Уилкоксоу.

**Таблица 3** Динамика ЧСС, показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС<sub>ср</sub>, а также интервала Q–T на фоне терапии РТМ

Показатели	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=14)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ЧСС <sub>мин</sub> , уд/мин	54±0,9	49±0,9**	47±1,2 <sup>†</sup>	48±1,3
ЧСС <sub>ср</sub> , уд/мин	81±1,2	74±1,1**	74±2,3 <sup>†</sup>	74±2,4
ЧСС <sub>макс</sub> , уд/мин	137±3,2	135±3,1	132±4,3	134±5,0
SDNNn, мс	145±6	150±4*	176±9 <sup>†</sup>	174±12
SDNNn <112 мс, %	24	5*	12	17
RMSSDn, мс	31±2	39±3*	36±3	33±3
RMSSDn <22 мс, %	36	7*	28	28
pNN50n	9±1	12±1*	11±1	11±1
pNN50n <2,9, %	33	7*	21	28
Q–T <sub>с</sub> сутки, мс	401±2	400±3	400±4	410±5
Q–T <sub>с</sub> день, мс	400±2	398±3	400±3	402±3
Q–T <sub>с</sub> ночь, мс	405±2	402±3	408±2	415±2
Q–T <sub>с</sub> сутки >440 мс, %	5	5	0	7
Q–T <sub>с</sub> день >440 мс, %	3	3	0	0
Q–T <sub>с</sub> ночь >440 мс, %	5	5	0	7

**Примечание.** Данные представлены в виде M±m, если не указано иначе. <sup>†</sup> – p<0,05 – достоверность различий параметров до лечения РТМ в подгруппах с эффектом терапии и без эффекта (критерий Манна–Уитни); \* – p<0,05; \*\* – p<0,005 – достоверность различий до лечения РТМ и через 6 мес (по Уилкоксоу).

ем концентрации СРБ (r=0,3, p<0,01) и индекса НАQ (r=0,3, p<0,01).

Исходная ВРС (SDNNn) в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й (см. табл. 3). На фоне терапии РТМ в 1-й группе зарегистрировано достоверное улучшение показателей ВРС (SDNNn, RMSSDn, pNN50n) и снижение частоты их низких значений (SDNNn в 4,8 раза, RMSSDn в 5 раз, pNN50n в 4,7 раза), тогда как во 2-й группе достоверной динамики показателей ВРС не выявлено (см. табл. 3). Увеличение rMSSDn и pNN50n на фоне терапии РТМ ассоциировалось с уменьшением индекса НАQ (r=-0,4; p<0,01), СОЭ (r=-0,4; p<0,005) и DAS28 (r=-0,3; p<0,05).

На фоне терапии РТМ статистически значимых различий величины Q–T<sub>с</sub> и частоты Q–T<sub>с</sub> >440 мс через 6 мес в 1-й и 2-й группах не выявлено (см. табл. 3).

### Обсуждение

В нашей работе впервые показано достоверное снижение минимальной ЧСС, средней ЧСС и увеличение показателей ВРС, характеризующих общую ВРС и тонус парасимпатической нервной системы, на фоне эффективной терапии РТМ после 6 мес наблюдения.

Высокий риск смертности от сердечно-сосудистых причин при РА может быть связан с нарушением нейровегетативного автономного контроля деятельности сердца. Аналогичные взаимодействия между функциональным состоянием автономной нервной системы (АНС) и сердечно-сосудистой смертностью, включая ВСС, были продемонстрированы у больных, перенесших ИМ, страдающих ХСН и СД [13–17, 28, 29]. Гиперактивация симпатической нервной системы и снижение вагусного контроля предопределяют развитие тахикардии, повышенной сократимости и увеличение потребления кислорода миокардом, способствуют развитию и поддержанию артериальной гипертензии, ускоряют процессы сосудистого ремоделирования. Кроме того,

дисбаланс АНС создает большую угрозу развития злокачественных желудочковых тахикардий, так как уменьшается рефрактерный период миокарда желудочков и снижается порог фибрилляции, а также увеличивается внутриклеточная концентрация кальция, что, в свою очередь, способствует возникновению механизмов генергу и патологического автоматизма [28, 30]. 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, ХСН, СД, РА [31]. Высокий уровень маркеров воспаления в сочетании со снижением ВРС может отражать совместный вклад симпатической активации и воспаления в развитие атеротромботических осложнений. Так, при увеличении концентрации СРБ в комбинации со снижением ВРС риск развития ИМ и ВСС выше [относительный риск (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 [32]. В исследованиях последних лет убедительно продемонстрировано, что при РА дисбаланс АНС и воспаление также могут потенцировать друг друга [11, 31]. При РА создаются условия для гиперпродукции «провоспалительных» медиаторов (белки острой фазы воспаления, цитокины, клеточные молекулы адгезии, аутоантитела, иммунные комплексы) и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных факторов (снижение концентрации сосудистого NO) [33]. Результатом этих нарушений является развитие дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов, гиперкоагуляции, что может приводить к увеличению общего тонуса симпатической нервной системы и/или снижению активности вагуса, что, в свою очередь, способствует хронизации воспаления. Симпатэктомия и стимуляция вагусного нерва приводят к снижению воспалительного ответа, а подавление активности вагусного нерва –

к увеличению продукции провоспалительных цитокинов *in vivo*. С другой стороны, провоспалительные цитокины могут вызывать автономный дисбаланс, повреждая гипоталамо-питуитарно-адреналовую систему. Ранее уже было показано, что факторы, отражающие тяжесть заболевания (длительность и активность РА, необратимые изменения суставов, высокий уровень воспалительных маркеров), вносят значимый вклад в снижение ВРС, подтверждая гипотезу о вкладе связанных с РА факторов в увеличение сердечно-сосудистого риска [34–36].

Доказано, что адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф [37]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА. Широкое применение анти-В-клеточной терапии заставляет активно изучать роль В-лимфоцитов в развитии атеросклероза и механизмы влияния анти-В-клеточной терапии у больных РА. Действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комплемент/антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза [18]. Теоретически, избирательное подавление влияния В-клеток на артериальную стенку у пациентов с РА может стать одним из способов предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и ССО [38].

По нашим данным, эффективная терапия РТМ сопровождалась снижением ЧСС<sub>мин</sub> и ЧСС<sub>ср</sub> на 8%. Эти результаты имеют важное клиническое значение, поскольку высокая ЧСС, отражая гиперсимпатикотонию, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой летальности у женщин в общей популяции [39], а уменьшение ЧСС благоприятно влияет на прогноз [40].

Увеличение таких показателей ВРС, как SDNNp, RMSSDn и pNN50p, в 1-й группе пациенток с РА свидетельствует о выраженном влиянии эффективной терапии РТМ на вегетативную регуляцию деятельности сердца: улучшении общей ВРС и усилении парасимпатических влияний на синусовый узел, что прогностически благоприятно вследствие уменьшения гиперсимпатикотонии.

По нашим данным, снижение ЧСС и улучшение параметров ВРС происходило параллельно со снижением уровней маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) и индекса функциональной недостаточности суставов НАQ, что подтверждает ключевую роль воспаления в развитии карди-

альной автономной дисфункции при РА. В исследовании С. Gonzalez-Juanatey и соавт. [20] также показано улучшение эндотелиальной функции на фоне снижения активности заболевания (DAS28) и уменьшения содержания маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) у больных РА на фоне терапии РТМ.

В нашей работе не зарегистрировано значимых изменений величины интервала Q–T<sub>c</sub> и частоты Q–T<sub>c</sub> >440 мс через 6 мес после курса РТМ, независимо от эффекта препарата. Эти результаты согласуются с данными М. Di Franco и соавт. [41], продемонстрировавших отсутствие динамики величины интервала Q–T на фоне терапии РТМ.

Таким образом, при наличии хорошего и удовлетворительного эффекта РТМ по критериям EULAR отмечено достоверное снижение ЧСС и улучшение показателей ВРС, происходящее параллельно со снижением концентрации воспалительных маркеров и индекса функциональной недостаточности суставов НАQ.

#### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение», утвержденной РАМН (Государственный регистрационный номер: 01200907561 УДК (616.72-002.77-06:616.11)07-084-08.)

#### Спонсоры

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

#### Благодарности

Настоящее исследование было представлено в виде стендового доклада «Improvement of heart rate variability but not Q–T-interval parameters in patients with rheumatoid arthritis on the rituximab treatment» 10.06.2011 на Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Лондон, Великобритания)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;47(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;47(4):4–13. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-529>.
3. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Базоркина ДИ и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). Терапевтический архив. 2010;82(5):9–14. [Galushko EA, Erdes ShF, Bazorkina DI, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological research). *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):9–14. (In Russ.)]
4. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis at rheumatic diseases. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations].

- Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702.]
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
  6. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl 3:iii30–4. DOI: 10.1136/ard.2008.098038.
  7. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):253–61. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
  8. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395–400. DOI: 10.1136/ard.2008.094151.
  9. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
  10. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):3–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem202>.
  11. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2011;17(9–10):937–48. DOI: 10.2119/molmed.2011.00065.
  12. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, 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. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):912–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00354-X).
  13. Ziegler D, Zentai CP, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1615>.
  14. Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the Q–T interval and Q–T interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1391–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1998.1094>.
  15. Nolan J, Batin PD, 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;98(15):1510–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.98.15.1510>.
  16. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(4):347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02488-8).
  17. Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006;27(20):2387–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl259>. Epub 2006 Sep 25.
  18. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;15(1):55–8. [Nasonov EL, Karateev DE. Perspektivy primeneniya monoklonal'nykh antitel k B-limfotsitam (rituksimab) pri revmatoidnom artrite. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;15(1):55–8. (In Russ.)]
  19. Kerekes G, Soltész P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):705–10. DOI: 10.1007/s10067-009-1095-1.
  20. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;50(12):1821–4. DOI: 10.1002/art.24308.
  21. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):560–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201228.
  22. Попкова ТВ, Новикова ДС, Линева ОГ и др. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2010;49(4):26–31. [Popkova TV, Novikova DS, Lineva OG, et al. Effect of rituximab on the blood cholesterol transport system in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;49(4):26–31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1162>.
  23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
  24. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
  25. Олюнин ЮА. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. В кн.: Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2007. С. 3–12. [Olyunin YuA. Otsenka aktivnosti i effektivnosti terapii revmatoidnogo artrita. In: *Mezhdunarodnye indeksy otsenki aktivnosti, funktsional'nogo statusa i kachestva zhizni bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami*. [International Indices evaluate the activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases]. Moscow: Association of rheumatologists of Russia; 2007. P. 3–12.]
  26. Новикова ДС, Герасимов АН, Попкова ТВ и др. Сравнение показателей variability ритма сердца, нормированных по возрасту и частоте сердечных сокращений, у женщин с ревматоидным артритом и женщин без ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(2):127–32. [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Comparison of heart rate variability adjusted for age and heart rate in women with rheumatoid arthritis and women without rheumatic diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013;9(2):127–32. (In Russ.)]
  27. Герасимов АН. Медицинская статистика. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 480 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika* [Medical statistics]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 480 p.]
  28. Lown B, Verrier RL. Neuronal activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976;294(21):1165–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197605202942107>.
  29. Bigger JT. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(1):164–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.164>.
  30. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest*. 1991;87(3):1023–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115061>.
  31. Новикова ДС, Попкова ТВ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Перспективы определения variability ритма сердца при

- ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Вестник Российской академии медицинских наук. 2010;(9):23–34. [Novikova DS, Popkova TV, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Prospects for the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2010;(9):23–34. (In Russ.)]
32. Sajadieh A, Nielsen OW, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x>.
  33. Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;(7):6–10. [Nasonov EL. Issues related with atherothrombosis in rheumatology. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2003;(7):6–10. (In Russ.)]
  34. Парнес ЕЯ, Красносельский МЯ, Цурко ВВ, Стрюк РИ. Долгосрочный прогноз у больных ревматоидным артритом в зависимости от исходной вариабельности сердечного ритма. Терапевтический архив. 2005;77(9):77–80. [Parnes EYa, Krasnoselsky MYa, Tsurko VV, Stryuk RI. Long-term prognosis in patients with rheumatoid arthritis depending on baseline variability of cardiac rhythm. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(9):77–80. (In Russ.)]
  35. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):777–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x>. Epub 2007 Mar 16.
  36. Новикова ДС, Попкова ТВ, Маркелова ЕИ и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина. 2009;(1):27–32. [Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI, et al. Clinical significance of the assessment of cardiac rhythm variability in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2009;(1):27–32. (In Russ.)]
  37. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis*. 2010;70(5):812–7. DOI: 10.1136/ard.2010.141523.
  38. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1512–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138161212799504768>.
  39. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45–50. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. the results of epidemiological studies. *Kardiologiya*. 2005;45(10):45–50. (In Russ.)]
  40. Орлова ЯА, Макарова ГВ, Михайлов ГВ, Агеев ФТ. Снижение частоты сердечных сокращений как терапевтическая цель: фокус на первичную профилактику. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):89–95. [Orlova YuA, Makarova GV, Mikhailova GV, Ageev FT. Heart rate reduction as a therapeutic goal: focus on primary prevention. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(1):89–95. (In Russ.)]
  41. Di Franco M, Paradiso M, Ceccarelli F Biological drug treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: effects on Q–T interval and Q–T dispersion. *J Rheumatol*. 2012;39(1):41–5. DOI: 10.3899/jrheum.110158.