

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, НОРМИРОВАННЫХ ПО ВОЗРАСТУ И ЧАСТОТЕ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЖЕНЩИН БЕЗ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.С. Новикова^{1*}, Т.В. Попкова¹, А.Н. Герасимов², А.В. Волков¹, Е.Л. Насонов¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34/а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Сравнить суточные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), нормированные по возрасту и средней частоте сердечных сокращений в течение суток (ЧСС_{ср}) у женщин с ревматоидным артритом (РА) и женщин контрольной группы.

Материал и методы. Обследована 291 пациентка с достоверным диагнозом РА в возрасте от 20 до 60 лет. В контрольную группу были включены 125 женщин без ревматических заболеваний. Помимо клинических проявлений, степени активности и тяжести РА, оценивали наличие основных традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с автоматическим расчётом частотных характеристик синусового ритма сердца, временных и спектральных показателей ВРС. С целью нивелирования влияния возраста и ЧСС на показатели ВРС выполнено преобразование исходных параметров ВРС в их логарифмы, стандартизация логарифмов по возрасту и ЧСС_{ср}, расчет экспоненты от стандартизованного логарифма.

Результаты. Временные и частотные показатели ВРС, нормированные по возрасту и ЧСС_{ср} (ВРС_н), у женщин с РА достоверно ниже, чем в контроле. Снижение ВРС_н наблюдается у 14–24% женщин с РА, при этом наибольшее снижение отмечено среди параметров, характеризующих тонус парасимпатического отдела автономной нервной системы (RMSSD_н, pNN50_н, HFn).

Заключение. Больные РА женского пола молодого и среднего возраста отличаются от женщин контрольной группы значительным снижением временных и спектральных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС_{ср}.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, вариабельность ритма сердца

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):127–132

Comparison of heart rate variability adjusted for age and heart rate in women with rheumatoid arthritis and women without rheumatic diseases

D.S. Novikova^{1*}, T.V. Popkova¹, A.N. Gerasimov², A.V. Volkov¹, E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Kashirskoe shosse 34/a, Moscow, 115522 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To compare the 24-hour indicators of heart rate variability (HRV), adjusted for age and 24-hour average heart rate (HR₂₄) in women with rheumatoid arthritis (RA) and women of the control group.

Material and methods. Women with RA (n=291) at the age of 20–60 were examined. Women without rheumatic diseases (n=125) were included into control group. The presence of traditional cardiovascular risk factors, the results of 24-hour ECG monitoring were assessed in addition to clinical symptoms, RA activity and severity. Transformation of the initial HRV parameters in their logarithms, and the standardization of the logarithms of age and HR₂₄, the calculation of the exponential of the standardized logarithm were performed to remove the effects of age and heart rate on HRV.

Results. Time and frequency HRV indices, adjusted for age and HR₂₄ (HRV_a) in women with RA were lower than these in women of control group. HRV_a decline was observed in 14–24% of women with RA. The maximum HRV_a decrease was observed among the parameters that reflect an activity of parasympathetic autonomic nervous system (RMSSD_n, pNN50_n, HFn).

Conclusion. The young and middle age women with RA differ from the women of the control group in significant decrease in the time and spectral HRV indices adjusted for age and HR₂₄.

Key words: rheumatoid arthritis, heart rate variability

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):127–132

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): diananovikova75@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с доказано высоким кардиоваскулярным риском [1–3]. Мета-анализ 17 про-

спективных исследований свидетельствует о повышении уровня кардиоваскулярной летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [3]. Основные причины высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти [3,4]. Риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раз, ХСН — в 1,8 раз по сравнению с общей популяцией [2,5]. Нарушения нейро-гуморальной регуляции кровообращения играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и у больных РА [6]. Хроническая гиперсимпатикотония способствует

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР

Попкова Татьяна Валентиновна, д.м.н. — руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний НИИР

Герасимов Андрей Николаевич — д.ф.-м.н., заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Волков Александр Витальевич — к.м.н., заведующий лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики НИИР

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИР

ет развитию и поддержанию артериальной гипертензии (АГ), ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, ускоряет процессы сосудистого ремоделирования и гипертрофии миокарда левого желудочка и может привести к внезапной сердечной смерти [7]. Определение показателей ВРС признано наиболее информативным и доступным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [8, 9]. Снижение ВРС ассоциируется с увеличением риска ССО у больных, перенесших инфаркт миокарда, страдающих ХСН любой этиологии, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и у лиц без явных признаков ССЗ [10–20].

В настоящее время доказано, что величина ВРС зависит от многих факторов, основными из которых являются пол, возраст и ЧСС [21, 22]. При отсутствии поправок величины показателей ВРС на эти факторы возможна некорректная интерпретация полученных данных. Например, если патологический процесс характеризуется увеличением ЧСС, есть риск переоценки значения сниженных индексов ВРС, т.к. увеличение ЧСС снижает парасимпатические показатели ВРС за счёт соотношения частоты и показателей ВРС, фазных смещений вагусной импульсации при изменении длительности сердечного цикла и модулирующего влияния симпатической активности на проявления дыхательной аритмии [23]. Ранее только в единичных исследованиях на небольших выборках продемонстрировано снижение показателей ВРС, полученных при анализе коротких (5-минутных) и суточных записей ЭКГ, у больных РА по сравнению с лицами, не страдающими ревматическими заболеваниями [24–28].

Целью исследования явилось сравнение показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС_{ср} (ВРС_н), у женщин с РА и контрольной группы.

Материал и методы

Работа выполнялась в рамках программы НИИР РАМН «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» и была одобрена этическим комитетом НИИР РАМН. В исследование включено 416 человек, из них 291 пациентка с достоверным диагнозом РА [29], находившихся на стационарном лечении в НИИР РАМН. Контрольную группу составили 125 женщин без ревматических заболеваний, не попадающие под критерии исключения (сотрудники НИИР РАМН). Все испытуемые подписывали информированное согласие.

В исследование не включались лица старше 60 лет, с ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), с клиническими проявлениями ХСН II–IV ФК, перенесшие мозговой инсульт, пациенты с сахарным диабетом, клапанными пороками сердца, ожирением 3–4 степени, язвенной болезнью желудка и двенадцати-

перстной кишки, онкологическими заболеваниями, клинически значимыми заболеваниями щитовидной железы. Во время проведения исследования пациенты и обследованные контрольной группы не принимали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и седативные препараты.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием 3-х канального монитора (Astrocard®-Holtersystem, ЗАО «Медитек», Россия). Мониторирование ЭКГ начинали в утренний период до 12 ч. К анализу не принимали записи с количеством артефактов, превышающих 5% от общего числа детектированных сигналов, а также записи продолжительностью менее 20 ч. Обработка записей осуществлялась в полуавтоматическом режиме с ручной обработкой результатов морфологической классификации комплексов QRS и артефактов, ручной настройкой критериев преждевременности для наджелудочковых эктопических сокращений. Проводили суточный анализ ВРС. Во временной области определяли следующие показатели: NN_{ср} — среднее значение интервалов RR синусового происхождения (NN) за весь исследуемый период; SDNN — стандартное отклонение интервалов NN; SDANN — стандартное отклонение средних NN в 5-минутных интервалах; SDNNindex — среднее за 24 ч значение стандартных отклонений NN в 5-минутных интервалах; RMSSD — корень квадратный из суммы квадратов разностей смежных NN интервалов за 24-часовой период; pNN50 — количество интервалов NN, отличающееся от предыдущих по модулю более чем на 50 мс, выраженное в процентах к общему количеству интервалов NN. Спектральный анализ ВРС, проводимый в 24-часовом периоде, включал построение тренда интервалов NN, отражающего зависимость значений интервалов NN от времени [NN(t)]. При этом дискретность по времени (t) равнялась 0,5 с. При наличии артефактов или экстрасистолических комплексов, предшествующий и последующий интервалы RR исключали из рассмотрения, и текущее значение интервала NN вычисляли с помощью линейной интерполяции. Определяли общую мощность спектра ($1,15 \times 10^{-5}$ –0,40 Гц) — TotP, мощность колебаний NN в диапазоне ультранизких частот ($1,15 \times 10^{-5}$ –0,0033 Гц) — ULFP, мощность колебаний NN в диапазоне очень низких частот (0,0033–0,04 Гц) — VLFP, мощность колебаний NN в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) — LFP, мощность колебаний NN в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц) — HFP.

Статистический анализ результатов проводился при помощи статистического пакета SPSS 15.0. С целью nivelирования влияния возраста и ЧСС на показатели ВРС выполнено преобразование исходных параметров ВРС в их логарифмы, стандартизация логарифмов по возрасту и ЧСС_{ср} и расчет экспоненты от стандартизованного логарифма. В данном случае если X-показатель ВРС,

то его приближение, рассчитанное по методу линейной регрессии, имеет вид: $\ln X = c + c_1 \times \text{возраст} + c_2 \times \text{ЧСС}_{\text{ср}}$, где коэффициенты c , c_1 и c_2 находятся по методу наименьших квадратов. Для корректировки величины $\ln$ показателей ВРС были использованы приближения, полученные в группе нормы, т.к. отклонение величин связи исследуемых показателей с возрастом и ЧСС_{ср} у женщин с РА могут быть следствием РА-связанных факторов. На основании полученной величины ожидаемого логарифма рассчитаны ожидаемые значения показателей ВРС_п как $X_{(\text{ожидаемое})} = \exp(\ln X_{(\text{ожидаемое})})$.

Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm m$ или процентиля [30]. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t -критерия Стьюдента. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 «хи-квадрат» (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). В том случае, когда нужно было проанализировать реальную значимость фактора риска по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста или других факторов, рассчитывали и анализировали коэффициенты парциальной корреляции под контролем возраста или другого фактора. Значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных РА приведена в табл. 1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 94% больных РА, глюкокортикоиды (ГК) — 52%. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 78% женщин, из них метотрексат — 59%, лефлуномид — 21%, плаквенил — 7%, сульфасалазин — 7%, другие БПВП (циклофосфан, азатиоприн, золото, циклоспорин А, хлорбутин) — 6%.

Женщины с РА по сравнению с контрольной группой были старше по возрасту, у первых чаще регистрировалась АГ, постменопауза, гиподинамия, гипертриглицеридемия, гипоальфалипотеинемия, повышенные значения индекса атерогенности и индекса массы тела (табл. 2). У женщин с РА значения ЧСС_{ср} были выше по сравнению с таковыми в контрольной группе. При поправке на возраст, у женщин с РА и контрольной группы сохранились различия по частоте гипертриглицеридемии, гипоальфалипотеинемии, АГ, менопаузы, среднему уровню ЧСС_{ср}. Также при поправке на возраст частота гиперхолестеринемии при РА стала достоверно ниже, чем в контроле (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика женщин с РА

Показатели	n=291
Возраст, годы	45,8±0,6
Длительность болезни, мес	119,2±6,4
РА<12 мес/РА 1–10 лет/РА>10 лет, %	14/51/35
DAS 28, баллы	5,5±0,1
Степень активности, %:	
Ремиссия/низкая/умеренная/высокая	0,6/7,2/26,1/66,1
Рентгенологическая стадия, %:	
I/II; III/IV	40,8; 59,1
Индекс HAQ, баллы	1,5±0,04
Системные проявления РА (ревматоидные узелки, нейропатия, кожный васкулит, серозит, поражение глаз), %	29
РФ, %:	
серопозитивный/серонегативный	76/24
АЦЦП, %:	
серопозитивный/серонегативный	78/22
Данные представлены как $M \pm m$, если не указано иначе	

Женщины с РА отличались от контрольной группы более низкими значениями временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС_{ср} (ВРС_п), за исключением индекса LFn/HFn (табл. 3). При исследовании парциальных корреляций не было выявлено значимого вклада других традиционных факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемии, повышенной массы тела, гиподинамии, менопаузы) в снижение ВРС_п у больных РА по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

В качестве условных критериев нормальных значений были использованы показатели ВРС_п, рассчитанные в контрольной группе лиц (менее 5 процентиля для всех изучаемых параметров, выше 95 процентиля для индекса LF/HF). Среди женщин с РА снижение SDNN_n<112 мс имели 40 (14%) пациенток, SDANN_n<103 мс — 50 (17%), TPn<13975 мс² — 54 (19%), ULFPn<11685 мс² — 55 (19%), SDNNin<43 мс — 42 (15%), VLFpн<1091 мс² — 53 (18%), LFPn<510 мс² — 50 (17%), RMSSDn<22 мс — 70 (24%), pNN50%n<2,9% — 66 (23%), HFpн<126 мс² — 64 (22%), LFn/HFn>6 — 52 (18%).

Обсуждение

В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована высокая частота ССО у больных РА [1–5]. Большинство случаев ССО развивается у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском (согласно существующим стандартным методам его определения) [31], поэтому актуален поиск новых предикторов ССО. Предполагается, что увеличение кардиоваскулярного риска при РА обусловлено сходными

Таблица 2. Сравнение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и средней частоты сердечных сокращений у женщин с РА и контрольной группы

Показатели	РА (n=291)	Контроль (n=125)	p ¹	p ²
Возраст, годы	45,8±0,6	41,8±0,9	<0,001	
ОХС>5 ммоль/л, %	68,9	73,0	нд	<0,05
ХС ЛНП>3 ммоль/л, %	74,3	77,2	нд	<0,05
ТГ>1,7 ммоль/л, %	17,5	8,0	<0,05	<0,05
ХС ЛВП<1,2 ммоль/л, %	38,7	12,8	<0,001	<0,001
ИА>4 у.ед., %	57	41	0,001	<0,01
Глюкоза>6,0 ммоль/л, %	3,3	3,0	нд	нд
АГ, %	52	18	<0,001	<0,001
ИМТ≥25кг/м ² , %	41	29	<0,05	нд
Курение, %	17	16	нд	нд
Менопауза, %	47	20	<0,001	<0,001
Семейный анамнез ССЗ, %	36	36	нд	нд
Гиподинамия, %	45	35	<0,05	нд
Средняя ЧСС за сутки, уд/мин	78,5±0,5	75,5±0,5	<0,001	<0,001

Данные представлены как М±m, если не указано иначе; p¹ – достоверность различия средних значений (или частот для дискретных величин) между пациентками с РА и контрольной группой; p² – достоверность различий с поправкой на возраст; нд – различия недостоверны

Таблица 3. Сравнение параметров ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС_{ср} (ВРС_п), у женщин с РА и в контроле

Показатели ВРС _п	РА (n=291)	Контроль (n=125)
SDNN _n , мс	147,0±2,0	157,8±2,3**
SDANN _n , мс	134,9±2,0	145,5±2,2**
TPn, мс ²	23865±687	26947±721*
ULFPn, мс ²	20919±643	23258±661*
SDNN _{in} , мс	53,8±0,6	60,0±1,1**
VLFPn, мс ²	1552±31	1964±66**
LFp _n , мс ²	1030±40	1395±66**
RMSSD _n , мс	31,3±0,77	36,9±1,6*
pNN50 _n	9,01±0,46	11,46±0,66*
HFPn, мс ²	346±21	418±35*
LFn/HFn	4,2±0,2	4,1±0,1

Данные представлены как М±m, *p<0,05, **p<0,005 – достоверность различия средних между пациентками с РА и контрольной группой

иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза заболевания и атеросклероза [32–34]. Системное воспаление приводит к развитию дислипидемии, нарушению углеводного обмена, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердечно-сосудистой системы, повышению протромбогенного потенциала [35,36], что, в свою очередь, может способствовать возникновению нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности [37, 38].

Данное исследование предусматривало изучение ВРС на достаточно большой группе больных РА женского пола молодого и среднего возраста в условиях отмены предшествующей терапии кардиопрепаратами, что позволяет рассчитывать на выявление связи особенностей ВРС со спецификой заболевания. Нами впервые выявлено достоверное снижение всех временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС_{ср}, у женщин с РА по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты отражают нарушение нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышение влияния симпатического и/или снижение влияния парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность) при РА. Особенно выраженное снижение ВРС наблюдалось в группе параметров, характеризующих тонус парасимпатического отдела автономной нервной системы (RMSSD_n, pNN50_n, HFn) – от 22% до 24%. Подобные сдвиги в нейро-вегетативной регуляции деятельности сердца являются прогностически неблагоприятными, так как тесно ассоциированы с развитием угрожающих жизни аритмий и повышением риска внезапной сердечной смерти [39, 40]. Результаты большинства предыдущих исследований, посвященных изучению автономной регуляции сердечной деятельности у больных РА, также свидетельствуют о развитии гиперсимпатикотонии при данном заболевании. Так, Yaday R.K. и соавт. обнаружили снижение временных и частотных показателей ВРС у больных РА в индийской популяции [28]. При этом значения индекса LF/HF не различались при

РА и в контроле. В работе Аничкова Д.А. и соавт. продемонстрировано значительное снижение временных, частотных показателей ВРС и увеличение индекса LF/HF (по данным 5-минутных и суточных записей ЭКГ) у женщин с РА без клинических признаков ССЗ [26]. Evrengül H. и соавт. отметили более высокие значения LF, LF/HF и более низкие показатели HF у больных РА по сравнению с контролем [24]. В работе Janse van Rensburg D.C. и соавт. обнаружены более высокие значения ЧСС и более низкие показатели ВРС (RMSSD, LF, HF) по данным коротких записей ЭКГ в положении лежа при РА по сравнению с контрольной группой [27]. Авторы также предположили, что у больных РА автономная нервная система не может адекватно реагировать на меняющиеся условия внешней среды [27], т.к. в ответ на ортостатическую пробу у них отмечается менее выраженное увеличение LF и HF по сравнению с контролем. В тоже время Vlcek M. и соавт. показали, что у молодых женщин с РА (до 40 лет) ЧСС и показатели ВРС были сопоставимы с таковыми в контрольной группе [41]. Реакция симпатической нервной системы на ортостатическую пробу у больных РА также была адекватной и не отличалась от контроля. Противоположность полученных данных может быть обусловлена малым размером выборки в ос-

новной массе работ, выполненных ранее, и отсутствием коррекции результатов по возрасту и ЧСС.

Заключение

Таким образом, у больных РА женского пола молодого и среднего возраста отмечается достоверное снижение временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту и ЧСС. Особенно выраженное снижение ВРС наблюдается среди параметров, характеризующих тонус парасимпатического отдела автономной нервной системы (RMSSDn, pNN50n, HFn). Клиническое применение полученных данных будет возможно после выявления факторов, приводящих к снижению ВРС у женщин с РА, также необходимо проведение проспективных исследований с оценкой «твердых» конечных точек для определения роли сниженной ВРС как фактора риска развития ССЗ при РА и целесообразности разработки профилактических мероприятий, направленных на увеличение ВРС с целью предотвращения ССО.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, Nasonova VA, eds. Rheumatology: clinical recommendations. Moscow: Geotar-Media; 2010: 678–702. Russian (Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В: Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология: клинические рекомендации. М.: Геотар-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; 69:325–31.
3. Meune C., Touzé 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; 103:253–61.
4. Gabriel S.E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? Ann Rheum Dis 2008; 67 (Suppl 3):30–4.
5. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006; 33:2167–72.
6. Novikova D. S., Popkova T. V., Lisitsyna T. A., Nasonov E. L. Prospects determining heart rate variability in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Vestnik RAMN 2010; 9:23–34. Russian (Новикова Д. С., Попкова Т. В., Лисицына Т. А., Насонов Е. Л. Перспективы определения variability ритма сердца при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Вестник РАМН 2010; 9:23–34).
7. Goldberg R.J., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. Arch Intern Med 1996; 156:505–10.
8. 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.
9. 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.
10. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 15(2):52–3.
11. Kleiger R.E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256–62.
12. Bigger J.T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. Circulation 1992; 85:164–71.
13. 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.
14. 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.
15. 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; 98:1510–6.
16. 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.
17. 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.
18. Huikuri H., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. et al. HR variability in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77(12):1073–7.
19. 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.
20. Hillebrand S., Gast KB, de Mutsert R. et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. Europace. 2013 [Epub ahead of print].
21. Ramaekers D., Ector H., Aubert A.E., Rubens A., Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? Eur Heart J 1998; 19:1334–41.
22. Umetani K., Singer D.H., McCraty R., Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. JACC 1998; 31:593–601.
23. Sokolov S.F., Malkina T.A., Alekseeva Yu.M. et al. Indices of heart rate variability in normal adults: correction for age and heart rate. Funktsional'naya Diagnostika 2007; (3):6–16. Russian (Соколов С.Ф., Малкина Т.А., Алексеева Ю.М. и др. Показатели variability ритма сердца в норме у взрослых: коррекция по возрасту и частоте сердечных сокращений. Функциональная Диагностика 2007; (3):6–16).
24. Evrengül H., Dursunoglu D., Cobankara V. et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2004; 24(4):198–202.
25. 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.
26. Anichkov D.A., Platonova A.A. The clinical significance of heart rate variability (according to the 5-minute and 24-hour ECG recordings) in patients with rheumatoid arthritis. Rational Pharmacother Card 2009; (1):77–82. Russian (Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей variability сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом. РФК 2009; (1):77–82).
27. Janse van Rensburg D.C., Ker J.A., Grant C.C., Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2012; 15 (4): 419–26.

28. Yadav R.K., Gupta R., Deepak K.K. A pilot study on short term heart rate variability & its correlation with disease activity in Indian patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2012; 136(4):593–8.
29. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–24.
30. Gerasimov A.N. Medical statistics. Moscow: MIA; 2007. Russian (Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА; 2007).
31. Crowson C.S., Gabriel S.E. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):719–21.
32. Full L.E., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2), 217.
33. Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3–7.
34. Montecucco F. and Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11–22.
35. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–43.
36. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;352:1685–95.
37. Cook S., Togni M., Schaub M. et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387–93.
38. 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.
39. Schwartz P.J., La Rovere M.T., Mortara A. et. Al. The autonomic nervous system and sudden cardiac death: a rational basis for post-myocardial infarction risk stratification. In *Sudden cardiac death. Prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management*. Ed by Akhtar M., Myerburg R.J., Ruskin J.N. Williams&Wilkins, Philadelphia, 1994:102–23.
40. Zipes D.P. Autonomic innervation of the heart and ventricular arrhythmias. In *Sudden cardiac death. Prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management*. Ed by Akhtar M., Myerburg R.J., Ruskin J.N. Williams&Wilkins, Philadelphia, 1994:341–349.
41. Vlcek M., Rovinsky J., Eisenhofer G. et al. Autonomic nervous system function in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32(5):897–901.

Поступила: 23.01.2013

Принята в печать: 16.02.2013