

Вариабельность сердечного ритма у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска

И.З. Гайдукова, Д.А. Поддубный, А.П. Ребров*

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава. Саратов, Россия

Heart rate variability in patients with psoriatic arthritis: associations with systemic inflammation and traditional cardiovascular risk factors

I.Z. Gaydukova, D.A. Poddubnyi, A.P. Rebrov*

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Выявить нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных псориатическим артритом (ПсА) и их взаимосвязи с активностью системного воспаления.

Материал и методы. В исследование включены 32 больных ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — основная группа (ОГ), средний возраст $44,62 \pm 11,6$ года; средняя длительность заболевания $10,32 \pm 10,2$ лет, 52,3 % обследованных — мужчины. Группу (гр.) контроля (ГК) составили 25 здоровых добровольцев, средний возраст $40,33 \pm 11,8$ лет, 49,1 % обследованных — мужчины. Проведен анализ variability сердечного ритма (ВСР). Активность ПсА определяли с помощью индекса DAS, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (ФГ). Рассчитывали сердечно-сосудистый риск (ССР): липидный спектр сыворотки крови, артериальную гипертензию, индекс массы тела, семейный анамнез ССЗ.

Результаты. Выявлено ухудшение всех показателей ВСР у больных ОГ в сравнении с ГК ($p < 0,01$). Установлено наличие взаимосвязей между ВСР и активностью ПсА (СОЭ, СРБ, ФГ, наличием энтезита), ВСР и факторами ССР (дислипидемией, возрастом).

Заключение. У больных ПсА имеется нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде снижения ВСР и активации ее симпатической составляющей. Выявленные изменения связаны с традиционными факторами ССР и активностью системного воспаления.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, псориатический артрит.

Aim. To identify the disturbances of vegetative heart regulation and their associations with systemic inflammation activity in patients with psoriatic arthritic (PsA).

Material and methods. The main group (MG) included 32 PsA patients without cardiovascular disease, CVD (mean age $44,62 \pm 11,6$ years; mean PsA duration $10,32 \pm 10,2$ years; 52,3% men). The control group (CG) included 25 healthy volunteers (mean age $40,33 \pm 11,8$ years; 49,1% men). Time and spectral parameters of heart rate variability (HRV) were assessed. PsA activity was assessed by DAS index, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and fibrinogen (FG) levels. Cardiovascular risk (CVR) was calculated, based on the following parameters: lipid spectr arterial hypertension, body mass index, and family history of CVD.

Results. Compared to CG, all HRV parameters were affected in MG patients ($p < 0,01$). HRV parameters were associated with PsA activity (ESR, CRP, FG, enthesitis), as well as with CVD risk factors (dyslipidemia, age).

Conclusion. In PsA patients, disturbed vegetative heart regulation was manifested in reduced HRV and activated sympathetic HRV component. These disturbances were associated with traditional CVD risk factors and systemic inflammation activity.

Key words: Heart rate variability, psoriatic arthritis.

© Коллектив авторов, 2011

Тел./факс: (8452) 51 49 60

E-mail: rebrov@sgu.ru

[Гайдукова И.З. — аспирант кафедры, Поддубный Д.А. — ассистент кафедры, Ребров А.П. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета].

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое, прогрессирующее, системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Смертность больных ПсА превышает средний популяционный уровень на 59 % у женщин и на 65 % у мужчин, причем, основной причиной смерти у этих больных являются кардиоваскулярные причины [2]. Известно, что у пациентов с ПсА еще до формирования манифестного атеросклеротического процесса имеет место дислипидемия (ДЛП), гиперхолестеринемия (ГХС), в то время как частота распространенности других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) не превышает средний популяционный уровень. Вовлечение сердечно-сосудистой системы у больных ПсА может выражаться в развитии аортита с расширением корня аорты, эндокардита с формированием клапанных пороков сердца, а также — в нарушении сердечного ритма и проводимости, генез которых в настоящее время до конца не объяснен. Не исключено, что увеличение частоты неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы связано с наличием хронического воспаления. Известно, что персистирующее системное воспаление ускоряет развитие атеросклеротического процесса путем увеличения жесткости сосудистой стенки и повреждения эндотелия с развитием его дисфункции [1,3]. Хронический воспалительный процесс влияет на автономную регуляцию деятельности сердца, снижая вариабельность сердечного ритма (ВСП). Изменение ВСП расценивается как независимый фактор, влияющий на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4,5]. Наиболее подробно исследовано изменение ВСП у больных инфарктом миокарда (ИМ), сахарным диабетом (СД), где четко показано негативное влияние снижения ВСП на прогноз кардиоваскулярных событий [6,7]. У больных ПсА взаимосвязи между выраженностью хронического системного воспаления и показателями автономной регуляции деятельности сердца определены недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения автономной регуляции сердечной деятельности у больных ПсА путем исследования ВСП, а также определение взаимосвязей автономной регуляции сердечной деятельности с классическими факторами риска (ФР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ГУЗ «Саратовская областная клиническая

больница с патологоанатомическим центром». В исследование включены 32 пациента с установленным диагнозом ПсА — основная группа (ОГ) и 25 практически здоровых добровольца — группа контроля (ГК). Диагноз ПсА выставляли на основании наличия диагностических критериев CASPAR (2006г) [1].

Критериями включения в исследование был возраст 18-60 лет, информированное согласие пациента. Критериями исключения — наличие артериальной гипертензии (АГ), сопутствующих заболеваний в стадии обострения, хронической почечной недостаточности 2-3 степени (ст.), печеночной недостаточности, СД, ИМ, инфаркта мозга в анамнезе.

Средний возраст больных ОГ — $44,62 \pm 11,6$ года ($M \pm SD$), лиц ГК — $40,33 \pm 11,8$ лет. Лица мужского пола среди больных ОГ составляли 52,3 %, среди здоровых — 49,1 %. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$). Средняя длительность заболевания — $10,52 \pm 10,4$ лет. У всех обследованных лиц учитывали суммарный коронарный риск по шкале SCORE, а также индекс курения — число сигарет, выкуриваемых в сут., умноженное на 12) и стаж курения (число сигарет, выкуриваемых в сут., умноженное на стаж курения, и деленное на 20). Определяли уровень общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП), триглицеридов (ТГ). Для выявления манифестного атеросклеротического процесса проводили дуплексное исследование сонных артерий (СА) с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в 4 точках. Нормой считалась ТКИМ < 1 мм. Различия между гр. по индексу SCORE, ТКИМ, ИМТ, стажу и индексу курения были недостоверными ($p > 0,05$).

Для определения активности ПсА использовали индекс DAS, модифицированный для ПсА, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 76 (индекс Ричи), число припухших суставов (ЧПС) из 74 (индекс Ричи), активность заболевания определялась пациентом и врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также по шкале LIKERT (0-4 балла). Исследовали уровни С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, общий анализ крови (ОАК).

Все исследования выполняли в утренние часы, в состоянии покоя, в положении лежа на спине, при поддерживаемой температуре окружающей среды 25°C , не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи. В дни исследования больным рекомендовали отказ от курения и приема кофеинсодержащих напитков. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава.

Для оценки ВСП использовали аппаратно-программный комплекс холтеровского мониторингирования VDH-201 («Волготех», Саратов, РФ). Исходная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в модифицированных для холтеровского мониторингирования отведениях V_1 (mV_1) и V_4 (mV_4) в течение $1 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$. По окончании записи данные переносили на жесткий диск персонального компьютера, где сохраняли для последующего анализа.

Для анализа ВСП выбирали свободный от артефактов и экстрасистол участок ЭКГ продолжительностью 5 мин, отстоящий, по крайней мере, на 10 мин от начала записи. При анализе последовательности RR интервалов во временной области рассчитывали следующие параметры: SDNN (среднеквадратическое отклонение нор-

Таблица 1

Основные показатели ВСП у больных ОГ и у лиц ГК

Показатель ВСП	ОГ (n=32)	ГК (n=25)
Mean RR	864,445 (±182,339)	833,29 (±188,52)
ЧСС, уд/мин	70,581 (±12,0)	71,54 (±7,32)
Max RR	1,093 (±0,30)	1,087 (±0,44)
Min RR	0,685 (±0,205)*	0,55 (±0,21)
MxDMn	0,28 [0,2; 0,59]	0,32 [0,25; 0,51]
Mo	0,858 (±0,169)	0,860 (±0,087)
AMo	30,872 (±13,65)*	24,34 (±9,254)
IN	76,82 [23,08; 96,81]**	30,46 [20,82; 60,61]
SDNN	41,5 [32,56; 78,26]	56,83 [47,7; 80,5]
Cv	5,156 [3,66; 9,81]	6,3 [5,73; 7,92]
RMSDNN	37,361 [18,64; 70,53]	44,84 [36,96; 60,67]
NN50	9,00 [4; 61]*	47 [12; 98]
pNn50	2 [1; 18]*	13 [3; 28]
TP	1282,00 [688;1678]*	2014,0 [1222; 2560]
HF	179,00 [70; 461]*	422 [230; 689]
LF	392,5 [215,0; 558,5]*	545 [201; 1063]
VLF	621,621 (±74,69)*	940 (±865,08)
LF/HF	2,171 [0,79; 4,275]**	1,59 [0,8; 2,4]

Примечание: достоверность различий *p<0,05; **p<0,01; p<0,001.

Таблица 2

Взаимосвязь ВСП с факторами ССР

Показатель ВСП	ОХС	ЛВП	ЛНП	ТГ	Длительность заболевания	Возраст	Индекс курения
MxDMn	z=-0,26	z=-0,09	z=-0,36*	z=-0,05	z=-0,21	z=0,32	z=-0,16
SDNN	z=-0,47***	z=-0,41*	z=-0,45**	z=-0,43**	z=-0,35*	z=-0,45*	z=-0,35*
CV	z=-0,57***	z=-0,48**	z=-0,53***	z=-0,43**	z=-0,63***	z=0,47**	z=-0,25
RMSD	z=-0,55***	z=-0,47***	z=-0,51**	z=-0,46***	z=-0,46**	z=-0,58***	z=-0,39*
NN50	z=-0,22	z=-0,14	z=-0,15	z=-0,46*	z=-0,30	z=0,42**	z=-0,23
pNn50	z=-0,17	z=-0,12	z=-0,15	z=-0,43**	z=-0,29	z=-0,42*	z=-0,11
TP	z=-0,23	z=-0,27	z=-0,12	z=-0,37**	z=-0,37*	z=-0,3	z=-0,08
LF/HF	z=-0,22	z=-0,15	z=0,11	z=0,36**	z=0,28*	z=0,46***	z=0,01

Примечание: z — коэффициент корреляции Спирмена, достоверность коэффициента корреляции: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

мальных RR интервалов), RMSD (квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных нормальных RR интервалов), pNN50 (отношение числа пар нормальных RR интервалов, в которых интервалы отличаются более чем на 50 мс, к общему числу нормальных RR интервалов, выраженное в процентах), CV (коэффициент вариации — отношение SDNN к среднему значению всех нормальных RR интервалов, выраженное в процентах). Вычисляли индекс напряжения (ИН) регуляторных систем (индекс Р.М. Баевского) по формуле $ИН = AMo/2Mo \cdot MxDMn$, где Mo — мода (самое частое значение RR), AMo — амплитуда моды (доля RR интервалов, соответствующих величине моды, выраженная в процентах), MxDMn — вариационный размах (разница между максимальным и минимальным значениями вариационного ряда RR интервалов).

Анализ ВСП в частотной области осуществляли с использованием быстрого преобразования Фурье. Определяли общую мощность спектра (TP, мс²) и мощности отдельных спектральных компонентов: высокочастотного (HF, мс²) в диапазоне 0,15-0,4 Гц, низкочастотного (LF, мс²) в диапазоне 0,04-0,15 Гц и очень низкочастотного (VLF, мс²) в диапазоне ≤ 0,04

Гц. Рассчитывали так называемый индекс вагосимпатического взаимодействия — отношение LF (мс²) / HF (мс²).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ “Microsoft Excel”, а также ППП “Statistica 6.0” (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, нормальным считали распределение при p>0,05. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (M±SD); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального указывались медиана, верхний и нижний квартили Me [Q25; Q75]. Для сравнения 2 гр. с нормальным распределением количественного признака определяли t- критерий Стьюдента для независимых гр. (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), при отклонении распределения от нормального использовали метод Мана-Уитни. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения

от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков применяли метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

Основные показатели ВСП у больных ОГ и у лиц ГК представлены в таблице 1. В ОГ имеется снижение ВСП как во временной, так и в частотной областях.

При временном анализе ВСП установлено статистически значимое повышение АМо и IN, а также снижение NN50 и pNN50 у больных ОГ в сравнении с показателями лиц ГК, что свидетельствует о напряжении механизмов адаптации у больных с увеличением влияния центральных механизмов на регуляцию сердечной деятельности [9]. Показатели SDNN, RMSSD у больных ПсА также были ниже, чем у лиц из ГК, однако, различия недостоверны.

При спектральном анализе ВСП у больных ОГ выявлено снижение общей мощности спектра TP, также как и всех ее составляющих (HF, LF и VLF компонентов) в сравнении с лицами из ГК. Установлено повышение LF/HF, что свидетельствует об увеличении симпатических влияний и/или снижении парасимпатических влияний на регуляцию сердечной деятельности у больных ПсА. По данным литературы такие изменения являются показателем напряжения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы и всего организма в целом [10].

При анализе взаимосвязей показателей ВСП с показателями активности ПсА выявлены значимые взаимосвязи между АМо и СОЭ ($r=-0,38$, $p<0,01$), СРБ ($r=-0,21$, $p<0,01$), фибриногеном ($r=-0,35$; $p<0,01$), между SDNN и СОЭ ($z=-0,25$, $p<0,01$), СРБ ($z=-0,36$; $p<0,01$), между CV и СОЭ ($z=-0,32$, $p<0,001$), CV и СРБ ($z=-0,3$; $p<0,001$), CV и фибриногеном ($z=-0,3$; $p<0,001$). Имеются взаимосвязи между изменениями во временной области анализа ВСП и наличием энтезита: между наличием энтезита и SDNN ($r=+0,57$, $p<0,001$), Cv ($r=+0,46$, $p<0,001$), RMSDNN ($r=+0,59$, $p<0,005$), NN50 ($r=+0,36$, $p<0,01$), pNN50 ($r=+0,39$, $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между системным воспалением и регуляцией сердечного ритма и отражают неблагоприятный прогноз в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у больных ПсА [7; 11]. Закономерны выявленные взаимосвязи между наличием энтезита и показателями ВСП, т. к. воспалительный процесс в энтезах является одним из основных клинических маркеров ПсА, а его наличие свидетельствует об активности системного воспаления при данном заболевании.

Помимо взаимосвязей между показателями ВСП и активностью заболевания у больных ПсА

установлены взаимосвязи между временной и частотной областями ВСП и основными факторами ССР. Коэффициенты корреляции ВСП с факторами ССР представлены в таблице 2. SDNN, RMSSD и CV взаимосвязаны с показателями липидного обмена — ОХС, ЛНП, ТГ, возрастом пациентов и индексом курения. Полученные данные совпадают с данными, других исследований ВСП у больных ПсА [12,18].

Вопреки ожиданиям, получена отрицательная взаимосвязь между показателями временной области ВСП и ХС ЛВП. Это может быть связано с особенностями липидного обмена у больных ПсА: по данным ряда исследователей значимая ГХС и выраженное повышение проатерогенных липидных фракций ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) у больных ПсА сочетается с нормальным или незначительно сниженным ХС ЛВП. Данными авторами не исключается влияние на развитие ДЛП у больных ПсА как системного воспаления, так и генетических факторов, что с учетом малой выборки больных может определять полученный результат [13-17].

Повышение уровня ТГ, а также увеличение длительности заболевания негативно влияют на общую мощность спектра TP, а также на LF/HF. Установлены взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями временной области — SDNN, CV, RMSSD, NN50, pNn50, что свидетельствующие, что на вагосимпатическую регуляцию сердечного ритма негативным образом влияет не только выраженность системного воспаления, но и длительность его.

Заключение

У больных ПсА имеется изменение показателей ВСП, выражающееся в снижении общей мощности спектра с уменьшением мощности всех ее составляющих. Изменение вагосимпатических влияний на сердце проявляется в виде усиления симпатической и/или ослабления парасимпатической составляющих регуляции сердечной деятельности. Снижение показателей ВСП взаимосвязано как с наличием традиционных факторов ССР (ДЛП, возраст и стаж курения), так и с активностью системного воспаления: СОЭ, СРБ, фибриноген, наличие энтезита. Увеличение длительности заболевания также оказывает негативное влияние на ВСП.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что для уменьшения напряжения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы у больных ПсА необходима не только коррекция классических ФР сердечно-сосудистых катастроф, но и снижение активности основного заболевания как самостоятельного фактора ССР.

Литература

1. Псориатический артрит. В кн.: Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. ГЕОТАР-Медиа 2005; 92-8.
2. Gladman DD, Farewell VT, Wong K. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1103-10.
3. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond.)* 2005; 109: 171-6.
4. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363-70.
5. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *J Mol Med* 2007; 13: 178-84.
6. Madsen T, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvas Electrocardiol* 2007; 12: 216-22.
7. Lampert R, Bremner JD, 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, e751-7.
8. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
9. De Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, et al. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1282-8.
10. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000; 102: 1239-44.
11. 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: 377-87.
12. Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных псориатическим артритом. *Тер архив* 2009; 6: 47-52.
13. Neiman AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatology* 2006; 55: 829-35.
14. Бадюкин В.В., Янышева А.В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом артрите. *Тер архив* 2009; 6: 41-7.
15. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (5): 904-9.
16. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
17. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157 (1): 68-73.
18. 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 архив* 2005; 9: 77-80.

Поступила 31/08-2009