

# НАРУШЕНИЯ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

А.П. Ребров<sup>1</sup>, Д.А. Поддубный<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

<sup>2</sup>ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

*Контакты:* Андрей Петрович Ребров [andreyrebrov@yandex.ru](mailto:andreyrebrov@yandex.ru)

**Цель исследования** — выявить нарушения автономной регуляции сердечной деятельности у больных псориатическим артритом (ПсА) путем определения вариабельности сердечного ритма (ВСР), а также установить наличие взаимосвязи ВСР с системным воспалением и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска.

**Материалы и методы.** Обследованы 53 больных ПсА (средний возраст  $43,64 \pm 12,1$  года), в том числе 48,2% мужчин, средняя длительность заболевания составила  $10,32 \pm 10,2$  года. В группу контроля вошли 25 здоровых добровольцев (средний возраст  $46,7 \pm 12,45$  года, 49,1% — мужчины). Проанализированы временные и частотные показатели ВСР. Активность ПсА определяли с помощью индекса DAS4, показателя скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Из исследования были исключены больные с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациенты с признаками атеросклероза сонных артерий, выявленными с помощью дуплексного исследования.

**Результаты.** Установлено ухудшение всех показателей ВСР у больных ПсА по сравнению с таковыми у пациентов группы контроля, наличие достоверной обратной взаимосвязи временных и спектральных показателей ВСР с активностью ПсА (СОЭ, СРБ, счетом энтезитов, DAS4), длительностью артрита, классическими факторами сердечно-сосудистого риска.

**Заключение.** У больных ПсА отмечено нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности в виде снижения ВСР и активации симпатической ее составляющей. Выявленные изменения связаны с активностью системного воспаления и классическими факторами сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, псориатический артрит

## AUTONOMIC CARDIOVASCULAR REGULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

A.P. Rebrov<sup>1</sup>, D.A. Poddubnyy<sup>1</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia;

<sup>2</sup>Regional Hospital, Saratov

**Aim** — to identify disorders of autonomic regulation of cardiac activity in patients with psoriatic arthritis (PsA) by determining the heart rate variability (HRV), and also establish the relationship of HRV with systemic inflammation and traditional cardiovascular risk factors.

**Materials and methods.** The study included 53 patients with PsA (mean age  $43.64 \pm 12.1$  years), including 48.2% men, mean disease duration was  $10.32 \pm 10.2$  years. The control group included 25 healthy volunteers (average age  $46.7 \pm 12.45$  years, 49.1% — men). Time and frequency measures of HRV were analyzed. Active PsA was determined by an index DAS4, rate erythrocyte sedimentation rate (ESR), levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen. Patients with clinical manifestations of cardiovascular disease, and patients with symptoms of carotid atherosclerosis, detected by duplex study were excluded.

**Results.** Deterioration of HRV in patients with PsA compared with those in patients of the control group, the availability of statistically significant reverse relationship of temporal and spectral parameters of HRV with PsA activity (ESR, CRP, entezit score, DAS4), duration of arthritis, the classical factors of cardiovascular risk were established.

**Conclusion.** Patients with PsA had noted a violation of autonomic regulation of cardiac activity in the form of reduced HRV and activation of the sympathetic part of it. Identified changes were associated with activity of systemic inflammation and classical factors of cardiovascular risk.

**Key words:** heart rate variability, psoriatic arthritis

### Введение

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 данных больных являются кардиоваскулярные причины [2]. Не исключено, что увеличение частоты развития неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы связано с наличием хронического воспаления [3–6]. Хронический воспалительный процесс может оказывать влияние на автономную регуляцию деятельности сердца посредством снижения вариабельности сердечного ритма (ВСР) [7–11]. Изменение ВСР расценивается как независимый фактор, определяющий прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [12–14]. Наиболее подробно изучено изменение ВСР у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом, где четко показано негативное влияние снижения данного показателя на прогноз кардиоваскулярных событий. Изучение взаимосвязи системного воспаления и автономной регуляции сердечной деятельности у больных серонегативными спондилоартритами представлено в единичных работах, а опубликованные в них данные иногда довольно противоречивы.

**Цель исследования** — изучение изменения автономной регуляции сердечной деятельности у больных ПсА путем исследования ВСР, а также исследование взаимосвязи последней с показателями активности системного воспаления и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска.

### Материалы и методы

В исследование, выполненное на базе ревматологического отделения Саратовской областной клинической больницы, были включены 53 пациента с установленным диагнозом ПсА и 25 практически здоровых добровольцев (группа контроля). Диагноз ПсА устанавливали на основании наличия диагностических критериев CASPAR (2006) [15].

Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 60 лет, подписанное информированное согласие пациента. К критериям исключения относили наличие артериальной гипертензии II–III стадии, сопутствующих заболеваний в стадии обострения, хронической почечной недостаточности II–III степени, печеночной недостаточности, сахарного диабета, инфаркта миокарда, инфаркта мозга в анамнезе, атеросклероза сонных артерий, установленного по данным дуплексного исследования.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. У всех пациентов учитывали суммарный коронарный риск, риск смертельного исхода (шкала SCORE), индекс курения (число сигарет, выкуриваемых в сутки, умноженное на 12), определяли уровень общего холестерина (ОХ), липо-

протеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ). Обследованные больные обеих групп были сопоставимы по индексу SCORE, толщине комплекса интима-медиа сонных артерий, индексу курения ( $p > 0,05$ ).

Для определения активности ПсА применяли

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ПсА и пациентов группы контроля

Показатель	Больные ПсА (n = 53)	Группа контроля (n = 25)
Возраст, годы	43,64 ± 12,1	46,7 ± 12,45
Мужчины, %	48,2	49,2
Рост, см	169,7 ± 9,7	169,38 ± 7,7
Масса тела, кг	77,3 ± 19,79	72,95 ± 9,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,98 ± 7,1	25,37 ± 3,7
Возраст начала заболевания, годы	29,52 [2,5; 25]	—
Возраст установки диагноза, годы	33,4 [22; 45]	—

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела;  $p > 0,05$ .

индекс DAS4, модифицированный для ПсА, счет энтезитов выполняли в 13 точках (индекс MASES) [15, 16]. Помимо этого выполняли исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, проводили общий анализ крови.

Для оценки ВСР использовали аппаратно-программный комплекс холтеровского мониторинга VDH-201 («Волготех», Саратов). Исходную электрокардиограмму регистрировали в модифицированных для холтеровского мониторинга отведениях V1 (mV1) и V4 (mV4) в течение 1 ч ± 5 мин. По окончании записи данные переносили на жесткий диск персонального компьютера и сохраняли для последующего анализа. Для определения ВСР выбирали свободный от артефактов и экстрасистол участок электрокардиограммы 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 нормальных RR-интервалов), RMSSD (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). Индекс напряжения (ИН) регу-

ляторных систем (индекс Р.М. Баевского) вычисляли по формуле:  $IN = AMo / 2Mo \times MxDMn$ , — 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,  $mc^2$ ) и мощности отдельных спектральных компонентов: высокочастотного (HF,  $mc^2$ ) в диапазоне 0,15–0,4 Гц, низкочастотного (LF,  $mc^2$ ) в диапазоне 0,04–0,15 Гц и очень низкочастотного (VLF,  $mc^2$ ) в диапазоне  $\leq 0,04$  Гц. Кроме того, рассчитывали так называемый индекс вагосимпатического взаимодействия — отношение LF ( $mc^2$ ) / HF ( $mc^2$ ).

Все исследования проводили в утренние часы, в состоянии покоя, в положении лежа на спине, при поддерживаемой температуре окружающей среды 25 °С, не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи. В дни исследования больным рекомендовали отказ от курения и приема кофеинсодержащих напитков.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки распределения признака использовали метод Шапиро–Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков применяли среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ), при отклонении распределения от нормального указывали медиану (Me), верхний и нижний квартили [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для сравнения 2 групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп, при отклонении распределения от нормального использовали метод Манна–Уитни. Корреляцию количественных признаков при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков изучали с помощью метода Спирмена (коэффициент корреляции  $r$ ).

### Результаты

В ходе исследования автономной регуляции сердечной деятельности у больных ПсА выявлено снижение показателей ВСП как во временной, так и в частотной области. Основные показатели ВСП у больных ПсА и у пациентов группы контроля представлены в табл. 2.

Снижение показателей ВСП у больных ПсА может быть обусловлено как воздействием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в условиях системного воспаления, так и непосредственным влиянием системного воспаления на автономную регуляцию сердечной деятельности. В связи с этим нами был выполнен анализ взаимосвязей показателей ВСП с традиционными и новыми факторами сердечно-сосудистого риска.

Таблица 2. Показатели ВСП у больных ПсА и пациентов группы контроля

Показатель	Больные ПсА (n=53)	Группа контроля (n=25)
Mean RR	842 [803; 896]	833,29 [796; 880]
ЧСС	70,581 ± 12	71,54 ± 7,32
Max RR	1,01 [0,93; 1,18]	0,97 [0,94; 1,08]
Min RR	0,7 [0,62; 0,82]	0,65 [0,32; 0,71]
MxDMn	0,28 [0,2; 0,59]	0,32 [0,25; 0,51]
Mo	0,87 ± 0,15	0,86 ± 0,09
AMo	29,1 ± 12,1	24,2 ± 9,5
IN	59 [23; 56,1]	26,1 [20,8; 59,9]
SDNN	40,25 [32,4; 67,7]*	52,65 [45,1; 80,5]
CV	5,56 [4,14; 9,4]	6,2 [5,6; 7,92]
RMSDNN	37,45 [21; 64]	44,84 [36,96; 60,67]
NN50	17 [7; 84]	41 [12; 92]
pNn50	5 [2; 20]*	12 [3; 26]
TP, $mc^2$	1429 [992; 2644]***	2201 [1823; 2653]
HF, $mc^2$	266 [110; 512]*	422 [257; 743]
LF, $mc^2$	658,8 [258; 893]	489 [201; 1063]
VLF, $mc^2$	698 [170; 1004]	873 [602; 1004]
LF/HF, $mc^2$	2,42 [1,07; 3,14]**	1,36 [0,37; 1,83]

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи показателей временной области ВСП с классическими факторами сердечно-сосудистого риска и показателями активности заболевания. Установлены взаимосвязи SDNN, RMSSD и CV с возрастом пациентов, уровнями липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ТГ) и индексом курения (табл. 3). Показатели спектрального анализа ВСП в меньшей степени взаимосвязаны с традиционными факторами риска, чем показатели временной области: общая мощность спектра была связана с уровнем ТГ ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,001$ ), уровень ТГ — с индексом LF/HF ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,01$ ). Наличие прямой взаимосвязи между возрастом и индексом LF/HF ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) подтверждает факт усиления симпатической и/или ослабления парасимпатической составляющих регуляции сердечной деятельности в процессе старения.

С учетом того что больные и пациенты группы контроля были сопоставимы по факторам кардио-

Таблица 3. Взаимосвязь показателей временной области ВСП с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска у больных ПсА ( $n = 53$ )

Показатель	Факторы сердечно-сосудистого риска			
	ОХ	ЛПНП	ТГ	индекс курения
SDNN	-0,47***	-0,45**	-0,43**	-0,35*
CV	-0,57***	-0,53***	-0,43**	-0,25
RMSD	-0,55***	-0,51**	-0,46***	-0,39*

Примечание. Представлены значения  $r$ ; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

васкулярного риска, объяснить снижение показателей ВСП у больных ПсА исключительно воздействием классических факторов риска не представлялось возможным. Мы предположили наличие влияния системного воспаления на автономную регуляцию сердечной деятельности. При анализе взаимосвязи значений ВСП с показателями активности ПсА выявлены значимые обратные взаимосвязи между АМО и СОЭ, СРБ, фибриногеном ( $r = -0,38$ ;  $-0,21$ ;  $-0,35$  соответственно,  $p < 0,01$ ). У больных ПсА установлено наличие значимых взаимосвязей между лабораторными показателями активности артрита (СОЭ, СРБ) и SDNN ( $r = -0,25$ ;  $-0,36$ ;  $p < 0,01$ ); между CV и СОЭ ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ), CV и СРБ ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ), CV и фибриногеном ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,001$ ). Обнаружены взаимосвязи между изменениями во временной области анализа ВСП и индексом MASES: SDNN и индексом MASES ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,001$ ), CV и индексом MASES ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ), RMSDNN и индексом MASES ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ), – а также между SDNN и индексом DAS4 ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ). Выявлена взаимосвязь между TP и индексом DAS4 ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,01$ ).

В связи с тем что одним из наиболее частых проявлений активности ПсА служит наличие энтезитов (воспаление в местах прикрепления фиброзных структур к кости), больные были разделены нами на группы по признаку наличия или отсутствия энтезитов (33 и 20 пациентов соответственно). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, кардиоваскулярному риску, степени активности артрита. У больных с наличием энтезитов наблюдалось снижение показателей временной области ВСП по сравнению с таковыми у больных ПсА без энтезитов: SDNN = 34 [27,1; 39] и 46,2 [32,5; 56,3], CV = 4,6 [3,6; 5,5] и 8,7 [4,1; 7,8], ИН = 93 [59; 186] и 47 [25; 85],  $p < 0,05$  для всех. Кроме того, у пациентов с энтезитами зарегистрировано снижение общей мощности спектра по сравнению с данным показателем у больных без энтезитов (TP = 1291 [992; 1528] и 1739 [958; 2008]  $\text{мс}^2$ ,  $p < 0,05$ ). У пациентов с наличием энтезитов отмечен более высокий индекс вагосимпатического взаимодействия, чем у больных без энтезитов (LF/HF = 3,22 [1,6; 5,3]

и 1,9 [0,8; 2,6],  $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что показатели временной и частотной областей ВСП больных обеих групп были ниже аналогичных параметров у пациентов группы контроля. Таким образом, наличие артрита связано со снижением ВСП, а наличие энтезитов следует рассматривать как фактор, усугубляющий неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у больных ПсА.

Помимо активности ПсА, на вегетативную регуляцию ритма сердца оказывала влияние и длительность заболевания, о чем свидетельствует существование взаимосвязи длительности артрита с SDNN ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ), TP ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом LF/HF ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

С учетом выявленного нами снижения показателей ВСП у больных ПсА по сравнению с таковыми у пациентов группы контроля можно заключить о наличии у них напряжения механизмов адаптации, сопровождающегося повышением влияния центральных механизмов на регуляцию сердечной деятельности. Обследованные нами пациенты не имели клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, однако у них были зафиксированы низкие показатели ВСП, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии системного воспаления на автономную регуляцию сердечной деятельности [8, 9, 13].

Обнаруженные нами взаимосвязи между лабораторными показателями активности артрита (СОЭ и СРБ) и ВСП согласуются с данными, полученными при изучении ВСП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В выполненных ранее работах неоднократно было показано, что повышение уровня СРБ у больных с кардиоваскулярной патологией (в частности, с инфарктом миокарда) взаимосвязано со снижением показателей ВСП. Также установлено, что снижение ВСП является неблагоприятным прогностическим признаком у данной категории больных [16–18]. Кроме лабораторных показателей, с временными параметрами ВСП в нашем исследовании была взаимосвязана и клиническая активность ПсА – индекс DAS4. Практически аналогичные результаты относительно изучения временных показателей ВСП у больных ПсА были получены в работе Д.С. Новиковой и соавт. [10]. В отличие от указанной работы мы изучали и частотные показатели ВСП у больных ПсА, в результате чего у этих пациентов было отмечено снижение общей мощности спектра и всех ее составляющих, а также установлено наличие взаимосвязи спектральных показателей ВСП с индексом DAS4, длительностью артрита и классическими факторами сердечно-сосудистого риска. Впервые была продемонстрирована взаимосвязь временных и спектральных показателей ВСП с наличием и счетом энтезитов: показано снижение ВСП у больных

ПСА с энтезитами по сравнению с данным показателем у пациентов без энтезитов. Нам это кажется особенно важным, поскольку существование энтезитов иногда является единственным клиническим проявлением ПСА, и высокий счет энтезитов может отражать снижение variability сердечного ритма и свидетельствовать о наличии неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза наряду с высоким суставным счетом и лабораторными показателями активности.

Повышение индекса вагосимпатического взаимодействия у больных ПСА сигнализирует об увеличении симпатических влияний и/или снижении парасимпатических влияний на регуляцию сердечной деятельности у этих больных. Данные изменения являются показателем напряжения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы и всего организма в целом в рамках системного воспаления [13, 14].

Существование обратной взаимосвязи между показателями временной и частотной областей ВСП и длительностью артрита свидетельствует о том, что на вагосимпатическую регуляцию сердечного ритма

негативным образом влияет не только выраженность системного воспаления, но и длительность его персистенции.

### Заключение

У больных ПСА имеют место снижение показателей ВСП, изменение вагосимпатических влияний на сердце в виде усиления симпатической и/или ослабления парасимпатической составляющих регуляции сердечной деятельности. Снижение показателей ВСП взаимосвязано с лабораторными и клиническими показателями активности системного воспаления (СОЭ, СРБ, наличие и счет энтезитов, индекс DAS4), длительностью заболевания, а также с такими традиционными факторами риска, как курение, дислипидемия и возраст.

Определение ВСП может служить одним из неинвазивных методов, позволяющих своевременно оценить наличие неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных ПСА без признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
2. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103–10.
3. Antivalle M., Mutti A., Randisi G., et al. Prevalence of metabolic syndrome, risk factor clustering, inflammatory markers, and cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):160.
4. Бадокин В.В., Янышева А.В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом артрите. *Терапевтический архив* 2009;(6):41–7.
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. Neiman A.L., Shin D.B., Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829–35.
7. Sajadieh A., Nielsen O.W., 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.
8. 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.
9. 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;156:751–7.
10. Новикова Д.С., Коротаева Е.Ю., Логинова Е.Ю. и др. Клиническое значение оценки variability ритма сердца у больных псориазическим артритом. *Терапевтический архив* 2009;(6):47–52.
11. Поддубный Д.А., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Variability ритма сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева). *Терапевтический архив* 2009;(6):56–62.
12. Tsuji H., Larson M.G., Venditti F.J. Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850–5.
13. de Bruyne M.C., Kors J.A., Hoes A.W., 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.
14. Dekker J.M., Crow R.S., Folsom A.R., 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.
15. Mease P., Goffe B. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1–19.
16. Kavanaugh A., Ritchlin C.; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006;33(7):1417–21.
17. 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;260:377–87.
18. Madsen T., Christensen J.H., Toft E., Schmidt E.B. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:216–22.