

to clinical practice. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7: 58–67.

33. Malmisjo M., Hou M., Harden T.K. et al. Characterization of contractile P2 receptors in human coronary arteries by use of the stable pyrimidines uridine 5'-O-thiodiphosphate and uridine 5'-O-3-thiotriphosphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 755–760.

34. Martin G.N., Thom S.A., Sever P.S. The effects of adenosine triphosphate (ATP) and related purines on human isolated subcutaneous and omental resistance arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 102: 645–650.

35. Metcalfe M.J., Baker D.M., Burnstock G. Purinoceptor expression on keratinocytes reflects their function on the epidermis during chronic venous insufficiency. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298: 301–307.

36. Metcalfe M.J., Baker D.M., Turmaine M. et al. Alterations in purinoceptor expression in human long saphenous vein during varicose disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33: 239–250.

37. Motte S., Communi D., Piroton S. et al. Involvement of multiple receptors in the actions of extracellular ATP: the example of vascular endothelial cells. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1995; 27: 1–7.

38. Nalos M., Asfar P., Ichai C. et al. Adenosine triphosphate-magnesium chloride: relevance for intensive care. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 10–18.

39. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1058–1066.

40. Ralevic V. Purines as neurotransmitters and neuromodulators in blood vessels. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2009; 7: 3–14.

41. Ralevic V. P2X receptors in the cardiovascular system and their potential as therapeutic targets in disease. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22: 851–865.

42. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 413–492.

43. Ralevic V., Dunn W.R. Purinergic transmission in blood vessels. *Auton. Neurosci.* 2015; 191: 48–66.

44. Rump L.C., Bohmann C., Schwertfeger E. et al. Extracellular ATP in the human kidney: mode of release and vascular effects. *J. Auton. Pharmacol.* 1996; 16: 371–375.

45. Saetrum Opgaard O., Edvinsson L. Mechanical properties and effects of sympathetic co-transmitters on human coronary arteries and veins. *Basic Res. Cardiol.* 1997; 92: 168–180.

46. Saiag B., Bodin P., Shacoori V. et al. Uptake and Flow-induced Release of Uridine Nucleotides from Isolated

Vascular Endothelial Cells. *Endothelium.* 1995; 2: 279–285.

47. Sarafoff N., Byrne R.A., Sibbing D. Clinical use of clopidogrel. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 5224–5239.

48. Sneddon P., Burnstock G. ATP as a co-transmitter in rat tail artery. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; 106: 149–152.

49. Soto F., Lambrecht G., Nickel P. et al. Antagonistic properties of the suramin analogue NF023 at heterologously expressed P2X receptors. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 141–149.

50. Stephens N., Bund S.J., Faragher E.B. et al. Neurotransmission in human resistance arteries: contribution of alpha₁- and alpha₂-adrenoceptors but not P2-purinoceptors. *J. Vasc. Res.* 1992; 29: 347–352.

51. Stokes L., Scurrah K., Ellis J.A. et al. A loss-of-function polymorphism in the human P2X4 receptor is associated with increased pulse pressure. *Hypertension.* 2011; 58: 1086–1092.

52. Storey R.F. The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets.* 2001; 12: 197–209.

53. Strata P., Harvey R. Dale's principle. *Brain Res. Bull.* 1999; 50: 349–350.

54. Su C., Bevan J.A., Burnstock G. [3H]adenosine triphosphate: release during stimulation of enteric nerves. *Science.* 1971; 173: 336–338.

55. Tabrizchi R., Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol. Ther.* 2001; 91: 133–147.

56. Von Kugelgen I., Krumme B., Schaible U. et al. Vasoconstrictor responses to the P2X-purinoceptor agonist beta, gamma-methylene-L-ATP in human cutaneous and renal blood vessels. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 116: 1932–1936.

57. Yamamoto K., Sokabe T., Matsumoto T. et al. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat. Med.* 2006; 12: 133–137.

58. Yamamoto K., Sokabe T., Ohura N. et al. Endogenously released ATP mediates shear stress-induced Ca²⁺ influx into pulmonary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H793–803.

59. Ziganshin A.U., Khaziakhmetov D.F., Ziganshina L.E. et al. Varicose disease affects the P2 receptor-mediated responses of human greater saphenous vein. *Vascul. Pharmacol.* 2004; 42: 17–21.

60. Zunkler B.J., Grafe M., Henning B. et al. Effects of P2 purinoceptor agonists on membrane potential and intracellular Ca²⁺ of human cardiac endothelial cells. *Pharmacol. Toxicol.* 1999; 85: 7–15.

УДК 616.12-008.46: 616.12-008.318: 616.233-002: 612.172.4: 616.124.3-007.61

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Виолетта Маратовна Газизянова*, Ольга Васильевна Булашова,
Елена Владимировна Хазова, Алсу Анваровна Насыбуллина, Мария Игоревна Малкова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 28.05.2015, поступила после доработки 11.01.2016; принята в печать 12.01.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-421

Вопросы коморбидности заболеваний волнуют многих исследователей, в последние десятилетия предпринимаются попытки разобраться в иерархии причинно-следственных взаимосвязей болезней. Интегративный подход к оценке состояния пациента, у которого по мере старения увеличивается индекс коморбидности, имеет большое практическое значение, так как позволяет врачу выбрать оптимальную тактику медикаментозной терапии и объективно оценить риск наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий. По уровню смертности

лидирующую позицию занимает сердечно-сосудистая патология, в том числе при ассоциации с заболеваниями бронхолёгочной системы. Одно из распространённых сочетаний в клинической практике — сочетание сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни лёгких. Их патогенетическая взаимосвязь может быть обусловлена общим для болезней нейрогуморальным дисбалансом. В обзоре приведены сведения о распространённости и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью лёгких, освещена значимость оценки дисфункции автономной нервной системы при сочетании сердечно-сосудистой и бронхолёгочной патологии. Представлены сведения об информативности оценки variability сердечного ритма с позиции актуальности определения клинических характеристик и прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью лёгких. Повествуется об основных оцениваемых временных и спектральных параметрах. Приводятся результаты исследования параметров variability ритма сердца многоцентровых клинических испытаний в группах больных с сердечной недостаточностью и бронхолёгочной обструкцией, которые определяют клинические и прогностические предикторы из числа параметров variability сердечного ритма. В целом информация по variability сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности в коморбидности с хронической обструктивной болезнью лёгких в доступной литературе представлена скудно.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, variability ритма сердца, временные параметры ритма сердца, электрокардиограмма.

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CLINICAL PARALLELS

*Y.M. Gazizianova, O.V. Bulashova, E.V. Khazova, A.A. Nasybullina, M.I. Malkova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

Diseases comorbidity issues are of concern of many researchers, in recent decades, there are attempts to understand the hierarchy of diseases cause-and-effect relationships. Integrative approach to the patient's condition assessment, whose comorbidity index increases with aging, is of great practical importance, since it allows the practitioner to choose the best drug therapy strategy and to objectively assess the risk of adverse cardiovascular events. Cardiovascular diseases, including those associated with bronchopulmonary system diseases, occupy leading position in mortality rate. One of the most common combinations in clinical practice is a combination of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Their pathogenetic relationship may be due to common for diseases neurohumoral imbalance. The review presents data on the prevalence and mortality of patients with congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease, describes the importance of autonomic nervous system dysfunction assessment in cardiovascular and bronchopulmonary diseases combination. Data on the heart rate variability assessment informativeness from the perspective of the clinical characteristics determination relevance and prognosis in patients with congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease are presented. The main assessed time-domain and spectral parameters are narrated. The results of the heart rate variability parameters study in multicenter clinical trials in patients groups with heart failure and bronchopulmonary obstruction, which define the clinical and prognostic predictors among the heart rate variability parameters, are presented. In general, information on heart rate variability in congestive heart failure in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease is scantily presented in the available literature.

Keywords: comorbidity, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, heart rate variability, time-domain parameters of heart rate, electrocardiogram.

Общеизвестны причины увеличения распространённости хронической сердечной недостаточности (ХСН): это и старение населения, и успехи, достигнутые в медикаментозной и хирургической коррекции распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечной недостаточности. Согласно данным Европейского общества кардиологов, частота ХСН в популяции достигает в развитых странах 2%, увеличиваясь до 10% у пациентов старше 70 лет [21].

Не менее распространена в общей клинической практике хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), на что указывают данные международного популяционного исследования The Burden Of Obstructive Lung Disease (BOLD) 12 стран (n=9425), показавшие высокую распространённость ХОБЛ — 10,1% [14].

В повседневной клинической практике у одного пациента возможно сочетание ХСН и ХОБЛ, что ухудшает течение и прогноз обоих заболеваний. Следует учитывать и то обстоятельство, что в рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2013 г.) среди трёх важных причин формирования сердечной недостаточности в 13% случаев констатируют ХОБЛ [6]. В Феде-

ральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ (2013) в ряду частых сопутствующих ХОБЛ заболеваний указаны сердечно-сосудистые (42%).

По данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 2–3 раза выше, чем у людей без патологии лёгких [8]. Кардиальные причины чаще приводят к госпитализации пациентов с ХОБЛ, чем проблемы с дыхательной системой [1].

В настоящее время подтверждена роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем в патогенезе сердечной недостаточности. ХОБЛ наряду с нарушением проходимости бронхов затрагивает и нервную систему, способствуя дисбалансу симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы [7].

Много исследований посвящено влиянию гиперактивации симпатико-адреналовой системы на variability сердечного ритма (ВСР), рассматриваемой как маркёр дисрегуляции автономной нервной системы. По мере внедрения суточного мониторинга электрокардиограммы представилась возможность анализа ритма сердца в течение длительного времени.

Исследование ВСР предусматривает анализ временных и спектральных показателей. Временные параметры включают стандартные отклонения интервалов $R-R$ за весь период наблюдения и за 5 мин (SDNN и SDANN), квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов $R-R$ (RMSSD), процентную представленность эпизодов различия последовательных интервалов $R-R$ более чем на 50 мс (pNN_{50}) [5].

Основными параметрами спектрального анализа ВСР служат высокочастотный компонент (high frequency — HF), отражающий уровень парасимпатических влияний, и низкочастотный (low frequency — LF), отражающий уровень симпатических влияний. При использовании метода определяют дополнительно очень низкочастотный (very low frequency — VLF) и сверхнизкочастотный (ultra low frequency — ULF) компоненты.

В результате поиска по ключевым словам «heart rate variability» и «heart failure patients» в электронных базах (PubMed, Web science, Cochrane, Biomed central) было найдено 3767 публикаций. Большинство авторов сходятся в мнении о том, что снижение временных параметров ВСР у больных ХСН сопровождается повышением функционального класса ХСН и риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Данные факты подтверждаются исследованием А. Musialik-Łydzka, В. Sredniawa и S. Pasyk (2003) на 195 пациентах с сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Выявлено, что SDNN и SDANN статистически значимо положительно коррелируют с величиной фракции выброса левого желудочка (соответственно $r=0,42$ и $r=0,51$) и отрицательно — с функциональным классом ХСН ($r=-0,33$ и $r=-0,38$) [22].

Ассоциация фракции выброса левого желудочка с SDNN подтверждается данными G.T. Lasisi, A.P. Adebola, O.S. Ogah и соавт. (2012), они провели исследование на 60 пациентах с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%) [20].

При оценке влияния временных показателей ВСР на прогноз О.И. Колодяжной (2013) было показано, что снижение SDNN <50 мс у женщин — достоверный предиктор смерти от всех причин и прогрессирующей сердечной недостаточности [4].

Исследователи М. Boveda, М. Galinier, А. Pathak и соавт. (2001) также наблюдали снижение временных показателей ВСР у пациентов с ХСН: SDNN <67 мс — свидетельство неблагоприятного прогноза (относительный риск 2,5, 95% доверительный интервал 1,5–4,2) [13].

S. Hillebrand и В. Gast Karin (2013) показали, что увеличение SDNN на 1% снижает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 1% [14].

Крупномасштабное исследование UK-HEART (1998) на 443 больных ХСН установило повышение риска общей смертности (относи-

тельный риск 9,4) и риска смерти от декомпенсации сердечной недостаточности (относительный риск 2,5) при снижении SDNN <50 мс [23].

Декомпенсация сердечной недостаточности, наступление инфаркта миокарда сопровождаются снижением низкочастотного компонента вегетативного спектра сердечного ритма менее 5,2 мс² [5]. Снижение высокочастотных параметров ВСР трактуют в качестве предиктора наступления инфаркта миокарда [19]. Отмечено, что у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с артериальной гипертензией достаточно часто преобладают сверхнизкочастотные (VLF) и низкочастотные (LF) колебания и уменьшается высокочастотный диапазон ВСР.

У больных с сердечной недостаточностью изменения параметров ВСР используют также для оценки эффективности медикаментозной терапии. Ю.Н. Беленковым и В.Ю. Мареевым (2001) проведено обследование пациентов с ХСН II–III функционального класса на фоне приема β -адреноблокатора (карведилола) и показано увеличение SDNN на 40%, что свидетельствовало, по мнению авторов, о положительном влиянии препарата на временные параметры сердечного ритма [2].

Исследователями D. Aronson и A.J. Burger (n=199) в 2001 г. было показано, что терапия β -адреноблокатором пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности приводит к уменьшению риска возникновения аритмий и устранению дисбаланса временных и спектральных параметров ВСР [10]. Положительные данные об эффективности воздействия диуретика торасемида в отношении ВСР были получены и X.X. Шугушевым и А.А. Гаевым [9].

По ключевым словам «heart rate variability и COPD» было найдено 40 статей в электронных базах данных.

М. Volterrani, S. Scalvini и G. Mazzuero (1994) изучили состояние автономной нервной системы посредством оценки ВСР у пациентов с ХОБЛ и определили различия в параметрах в сравнении с данными здоровой популяции: временные и частотные критерии были снижены у пациентов с заболеванием бронхолегочной системы [29].

В работе Н. Gunduz, F. Talay и Н. Arinc (2009) было также показано снижение временных параметров ВСР у пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми субъектами (SDNN — 111±34 и 141±25 мс, SDANN — 84±19 и 120±24 мс, rMSSD — 25±10 и 60±35 мс соответственно) [16]. Аналогичные результаты были получены М.А. Paschoal и К.Ф. Petrelluzzi (2002), что подтверждалось снижением SDNN до 68,3 мс [24].

М.Е. Bédard и соавт. (2010) были получены данные относительно влияния степени тяжести ХОБЛ на параметры ВСР. При обследовании 41 пациента со стабильным течением ХОБЛ они установили ухудшение течения заболевания при снижении временных параметров ВСР [11]. А.А. Van Gestel и соавт. (2011) у 60 пациентов с ХОБЛ установили связь между снижением па-

раметров ВСР и ухудшением качества жизни [28]. D.D. Sin (2007) наблюдал снижение SDNN, SDANN и RMSSD у пациентов с ХОБЛ и улучшение ВСР при применении неинвазивной механической вентиляции лёгких [27].

В условиях лёгочной гипертензии при ХОБЛ снижение временных параметров ВСР прогрессирует по мере уменьшения скорости форсированного выдоха за первую секунду <50% [3]. A. Borghi-Silva и коллеги продемонстрировали, что 6-недельная программа аэробных тренировок пациентов с ХОБЛ положительно влияет на функции автономной нервной системы, снижая активность её парасимпатического отдела [12].

Е.А. Волчковой (2012) при исследовании 28 пациентов с ХОБЛ было доказано, что снижение частотного показателя ULF свидетельствует об активации симпатической нервной системы [3].

С. Zamaggon и M.J. Lado (2014) сравнивали спектральные характеристики ВСР пациентов со стабильным и нестабильным течением ХОБЛ и установили, что низко- и высокочастотные характеристики выше при нестабильном течении обструктивной болезни лёгких [31].

M.S. Reis (2010) исследуя пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев, нашёл снижение RMSSD (18,3±15,6 мс) и SDNN (32,1±21,2 мс) при патологии бронхолёгочной системы в сравнении со здоровыми людьми (RMSSD 43,5±27,9 мс, SDNN 63,8±29,1 мс). В этой же работе при ХОБЛ отмечено снижение высокочастотных (0,1±0,03 мс²) и низкочастотных (0,9±0,03 мс²) компонентов спектра [25].

О влиянии бронхолитической терапии на показатели ВСР у пациентов с ХОБЛ. H. Naarmann, C. Mohrlang, U. Tschiesner и соавт. (2015) не нашли изменений активности симпатической иннервации при применении ингаляционных β₂-агонистов [17]. Y.K Wu, C.Y. Huang, M.C. Yang и соавт. (2015) показали отсутствие влияния данной терапии на большинство параметров ВСР, за исключением высокочастотного компонента, при применении титропия бромида у больных со стабильным течением [30].

Целью настоящего обзора было желание авторов показать степень изученности ВСР при ХСН в коморбидности с ХОБЛ. Однако, к сожалению, каких-либо значимых сведений по указанной проблеме нам не удалось найти. Лишь в работе Т.А. Укличей на основании использования временных и частотных параметров ВСР предпринята попытка связать развитие ХСН у пациентов с ХОБЛ со снижением временных параметров ВСР.

Нам хотелось бы отыскать в доступной информационной базе данных ответ на вопрос о присутствии именно данной коморбидности спектре расстройств ВСР, который, возможно, мог бы характеризовать особенности клинических проявлений и эффективность медикаментозного воздействия на оба столь распространённых заболевания. Видимо, такие исследования ещё впереди.

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Т.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология*. 2008; (1): 5–13. [Avdeev S.N., Baymakanova G.E. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association. *Pul'monologiya*. 2008; (1): 5–13. (In Russ.)]

2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). *Сердечн. недост.* 2001; (2): 84–91. [Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A. et al. Enalapril vs. carvedilol. Comparative randomized study in patients with chronic heart failure (EKSTAZ). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2001; (2): 84–91. (In Russ.)]

3. Волчкова Е.А., Затеишчикова А.А., Шаврин И.В. и др. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием лёгочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Кардиология*. 2012; (7): 42–48. [Volchkova E.A., Zateyshchikova A.A., Shavrin I.V. et al. Association of parameters of heart rate variability with severity of bronchial obstruction and presence of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2012; (7): 42–48. (In Russ.)]

4. Колодяжная О.И. Гендерные особенности variability ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью зрелого и пожилого возраста. *Врач-аспирант*. 2013; 57 (2.3): 477–484. [Kolodyazhnaya O.I. Gender features of variability of the rhythm of heart at patients with chronic heart failure of mature and advanced age. *Vrach-aspirant*. 2013; 57 (2.3): 477–484. (In Russ.)]

5. Макаров Л.М. *Холтеровское мониторирование ЭКГ*. М: Медпрактика-М, 2003; 340 с. [Makarov L.M. *Kholterovskoe monitorirovaniye EKG*. (ECG Holter monitoring.) Moscow: Medpraktika-M, 2003; 340 p. (In Russ.)]

6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр). *Ж. сердечн. недост.* 2013; (7): 379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National guidelines of RSSC and SHFS for the diagnosis and treatment of congestive heart failure (IV revision). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. (In Russ.)]

7. Трубников Г.А., Укличей Т.А., Андросюк Н.Г. и др. Ремоделирование сердца в свете изменений иммунного статуса у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Клин. мед.* 2006; (4): 34–38. [Trubnikov G.A., Uklisheya T.A., Androsyuk N.G. et al. Cardiac remodeling in the light of immune status changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2006; (4): 34–38. (In Russ.)]

8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких*. М. 2013. www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y (дата обращения: 20.05.2015). [Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh*. (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.) Moscow. 2013. www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y (access date: May 20, 2015). (In Russ.)]

9. Шугушев Х.Х., Гаева А.А. Влияние фуросемида и торасемида на variability сердечного ритма

- и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2010; 6 (4): 513–517. [Shugushev Kh. Kh., Gaeva A.A. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure complicating coronary heart disease: a comparative non-randomized study. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2010; 6 (4): 513–517. (In Russ.)]
10. Aronson D., Burger A.J. Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2001; 79: 31–39.
11. Bédard M.E., Marquis K., Poirier P. et al. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or β -agonist medications. *COPD.* 2010; 7 (6): 391–397.
12. Borghi-Silva A., Arena R., Castello V. et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009; 103: 1503–1510. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.015.
13. Boveda M., Galinier M., Pathak A. et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J. Interv. Card. Electophysiol.* 2001; 5 (2): 181–187.
14. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–750.
15. Chhabra S.K., Gupta M., Ramaswamy S. et al. Cardiac sympathetic dominance and systemic inflammation in COPD. *COPD.* 2015; 12 (5): 552–559. DOI: 10.3109/15412555.2014.974743.
16. Gunduz H., Talay F., Arinc H. et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiol. J.* 2009; 16 (5): 553–559.
17. Haarmann H., Mohrlang C., Tschiesner U. et al. Inhaled β -agonist does not modify sympathetic activity in patients with COPD. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15 (1): 46.
18. Hillebrand S., Gast Karin B. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013; 15: 742–749.
19. Kudaiberdieva G., Gorenok B., Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anatol. J. Cardiol.* 2007; 7 (1): 68–70.
20. Lasisi G.T., Adebola A.P., Ogah O.S. et al. Prevalence of ventricular arrhythmias and heart rate variability pattern in chronic heart failure. *Niger Postgrad. Med. J.* 2012; 19 (3): 157–162.
21. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93: 1137–1146.
22. Musialik-Lydka A., Sredniawa B., Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Cardiol. Pol.* 2003; 58 (1): 10–16.
23. Nolan J., Batin Phillip D., Andrews R. 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): 1510–1516.
24. Paschoal M.A., Petrelluzzi K.F.S., Gonçalves N.V.O. et al. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev. Cienc. Med.* 2002; 11 (1): 27–37.
25. Reis M.S., Arena R., Deus A.P. et al. Deep breathing heart-rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics.* 2010; 65: 369–375. DOI: 10.1590/S1807-59322010000400004.
26. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality. *Chest.* 2005; 128: 2068–2075.
27. Sin D.D., Wong E., Mayers I. et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability patients with advanced COPD. *Chest.* 2007; 131 (1): 156–163.
28. Van Gestel A.J., Kohler M., Steier J. et al. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2011; 16: 939–946. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.01992.x.
29. Volterrani M., Scalvini S., Mazzuero G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1994; 106 (5): 1432–1437.
30. Wu Y.K., Huang C.Y., Yang M.C. et al. Effect of tiotropium on heart rate variability in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (2): 100–105.
31. Zamarron C., Lado M.J. et al. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol. Health Care.* 2014; 22 (1): 91–98.