

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н. А. Кошелева, А. П. Ребров

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Одной из важнейших клинических задач является определение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Значение вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных с ХСН изучено недостаточно. Цель исследования — оценка значения ВСР для прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН. В исследование включены 110 больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих симптомы ХСН. Средний возраст больных $55,1 \pm 6,4$ года. Анализ ВСР выполняли по результатам 5-минутных записей. В течение первого года наблюдения у больных развилось 44 случая сердечно-сосудистых осложнений; у 20 больных было ухудшение ХСН, у 5 отмечалась нестабильная стенокардия, у 7 был повторный инфаркт миокарда, 9 пациентов умерли. Выявлена умеренная обратная взаимосвязь между низкочастотным компонентом спектра и возрастом, частотой сердечных сокращений, NT-proBNP, С-реактивным белком, умеренная взаимосвязь между низкочастотным компонентом спектра и фракцией выброса левого желудочка. По медиане низкочастотной составляющей спектра (менее $5,2 \ln \text{ms}^2$ и $5,2 \ln \text{ms}^2$ и более) пациенты были разделены на 2 группы. При сравнении кривых выживаемости методом Каплана—Мейера показано, что при уровне низкочастотного компонента спектра менее $5,2 \ln \text{ms}^2$ вероятность декомпенсации ХСН ($p = 0,03$), развития повторного инфаркта миокарда ($p = 0,007$), летального исхода ($p = 0,003$) значительно больше, чем при $5,2 \ln \text{ms}^2$ и более. Таким образом, низкочастотный компонент спектра менее $5,2 \ln \text{ms}^2$ можно рассматривать как независимый фактор риска развития декомпенсации ХСН, повторного инфаркта миокарда и летального исхода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, прогноз

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

N.A. Kosheleva, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University

Prognosis of chronic heart failure (CCF) is a challenging clinical problem. The role of heart rhythm variability (HRV) in CCF pathogenesis is poorly known. This study was aimed at estimating the possibility of using HRV for prognosis of CCF. It included 110 patients (mean age 55.1 ± 6.4 yr) with CCF symptoms after myocardial infarction. HRV analysis was based on 5 minute records. During the first year, 44 patients developed cardiovascular complications, 20 aggravation of CCF, 5 unstable angina, 7 repeated infarction, 9 died. The low-frequency component (LF) of the spectrum was inversely related to age, HR, NT-proBNP, CRP, and left ventricular ejection fraction. Based on the low-frequency component median, the patients were allocated to 2 groups (less than $5.2 \ln \text{ms}^2$ and $5.2 \ln \text{ms}^2$ or more). Comparison of survival curves by the Kaplan-Meier method showed that at LF $< 5.2 \ln \text{ms}^2$ the probability of CCF decompensation ($p=0.03$), secondary infarction ($p=0.007$), lethal outcome ($p=0.03$) is significantly higher than at LF of $5.2 \ln \text{ms}^2$ or more. It means that LF $< 5.2 \ln \text{ms}^2$ is an independent risk factor of CCF decompensation, repeated myocardial infarction, and lethal outcome.

Key words: chronic cardiac failure, heart rhythm variability, prognosis

Несмотря на успехи последних десятилетий в изучении патогенеза и применения новых возможностей лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения большинства стран мира. По данным эпидемиологических исследований ХСН в мире страдают более 22 млн человек, а число госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности, и смертность неуклонно возрастают [1]. В связи с этим актуальным вопросом является определение предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и выявление пациентов с высоким риском для более активного медикаментозного или хирургического воздействия. Для определения прогноза необходимо учитывать влияние множества факторов. Основными и наиболее независимыми из них являются этиология ХСН, функциональный класс ХСН, размер сердца и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), активность нейrogормонов, состояние центральной и периферической гемодинамики, лечение (постоянная медикаментозная терапия, хирургические вмешательства) [2]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований позволяют предположить, что нарушение функции вегетативной нервной системы также может играть важную роль в определении прогноза у больных с ХСН [3, 4]. Одновременно с этим в последнее время растет интерес к неинвазивным методам оценки состояния вегетативной нервной систе-

мы, из которых наибольшее распространение получили методы оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) [5, 6]. Анализ ВСР на коротких участках электрокардиограмм (ЭКГ) привлекает простотой и возможностью стандартизации условий определения. Существуют доказательства связи низкой ВСР на коротких участках ЭКГ с неблагоприятным прогнозом после инфаркта миокарда, в том числе с внезапной сердечной смертью (ВСС) [7, 8].

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка значения ВСР для прогноза развития ССО у больных с ХСН.

Материал и методы

Открытое нерандомизированное исследование были включены 110 больных (95 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст $55,1 \pm 6,4$ года), перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ, имеющих проявления ХСН, и 40 практически здоровых лиц (контрольная группа). Из исследования исключали пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда в течение последних 3 мес, выраженной печеночной и почечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости. ВСР изучали с использованием электрокардиографического аппаратно-программного комплекса «Волготех». Согласно протоколу исследования, в утренние часы после 5-минутного отдыха в положении лежа у больного производили запись ЭКГ. Длительность реги-

Таблица 1. Клинические параметры и показатели ВСП у больных с ХСН и лиц контрольной группы ($M \pm SD$ и Me [10%; 90%])

Показатель	Больные с ХСН ($n = 110$)	Контрольная группа ($n = 40$)
Мужской пол, n (%)	95 (86)	34 (85)
Возраст, годы	$55,1 \pm 6,4$	$52,2 \pm 8,2$
АД, мм рт. ст.:		
систолическое	$125,8 \pm 18,1$	$123,4 \pm 7,7$
диастолическое	$76,3 \pm 14,5$	$72,2 \pm 8,4$
ЧСС в минуту	$65,7 \pm 10,5^{**}$	$71,3 \pm 7,3$
RR_{cp} , мс	$934,5 [750,6; 1118,0]^{**}$	$843,4 [788,0; 976,4]$
RR_{max} , мс	$1142,5 [875,0; 1674,5]^{**}$	$980,0 [930,0; 1327,0]$
RR_{min} , мс	$566,0 [233,0; 956,0]$	$650,0 [244,4; 730,0]$
$SDNN$, мс	$51,0 [20,4; 146,0]$	$50,2 [31,1; 147,8]$
$RMSSD$, мс	$54,5 [10,5; 240,0]$	$44,84 [23,3; 136,4]$
$pNN50$, %	$4,0 [0,0; 32,5]$	$6,0 [1,0; 26,0]$
TP , мс ²	$1044,5 [281,0; 2577,0]^{**}$	$1698,0 [660,0; 3925,0]$
LF , мс ²	$191,0 [53,0; 597,0]^{**}$	$536,0 [135,0; 1265,0]$
HF , мс ²	$139,5 [25,0; 537,0]^{**}$	$307,5 [88,0; 1063,0]$
LF/HF	$1,30 [0,40; 3,40]^*$	$1,77 [0,66; 4,21]$
Терапия:		
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, %	81	
β -блокаторы, %	82	
ивабрадин, %	36	
спиронолактон, %	68	
диуретики, %	18	
статины, %	60	

Примечание. * — различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,01$; ** — различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,001$.

страции ЭКГ составляла 5 мин. Регистрацию и компьютерный анализ ВСП выполняли в соответствии с принятыми международными стандартами [9].

Исследование ВРС осуществляли во временной и спектральной (частотной) областях.

Временные показатели включали:

- RR_{cp} , мс — среднюю длительность интервалов RR в течение 5 мин;
- RR_{max} , мс — максимальную длительность интервалов NN в течение 5 мин;
- RR_{min} , мс — минимальную длительность интервалов NN в течение 5 мин;
- $SDNN$, мс — стандартное отклонение средних значений интервалов NN ;
- $RMSSD$, мс — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами NN ;
- $pNN50$, % — долю соседних интервалов NN , различающихся более чем на 50 мс.

В спектральной области оценивали:

- TP , мс² — общую мощность всех интервалов RR (0,003—0,40 Гц);
- LF , мс² — мощность в диапазоне низких частот (0,04—0,15 Гц);
- HF , мс² — мощность в диапазоне высоких частот (0,15—0,40 Гц);
- LF/HF — отношение низкочастотной составляющей спектра к высокочастотной.

Кроме оценки функции вегетативной нервной системы (по результатам показателей ВСП), у всех больных проводили общеклиническое обследование, включающее измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение индекса

массы тела, пробу с дистанционной ходьбой в течение 6 мин [10]. Эхокардиографию выполняли на комплексе Acuson 128 XP/10. Высокочувствительный С-реактивный белок (ВчС-РБ) определяли с помощью реактивов фирмы «Diasys» (Германия). Уровень терминального фрагмента предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы «Biomedica» (Словакия).

Все больные находились под наблюдением в течение 12 мес. За это время фиксировали следующие конечные точки: ухудшение ХСН, потребовавшее госпитализации, развитие нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, летальный исход, общее количество ССО.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Для сравнения средних величин, имеющих нормальное распределение, использовали t -тест, значения представлено в виде $M \pm SD$. В тех случаях, когда распределение существенно отличалось от нормального, анализу предшествовала логарифмическая трансформация данных, что во многих случаях позволило применить методы параметрической статистики. В тех случаях, когда при логарифмировании привели распределение к нормальному не удавалось, значения переменных представляли в виде Me [10%; 90%]; сравнение средних величин проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ Пирсона и Спирмена. Для выявления фактора риска были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (Каплана—Мейера) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные с ХСН и лица контрольной группы были сопоставимы по полу (мужчин в группе соответственно 86 и 85), возрасту, уровню систолического и диастолического АД (табл. 1). ЧСС у больных с ХСН была значимо ниже, чем у здоровых лиц, что можно объяснить приемом β -блокаторов и ивабрадина. Учитывая, что средняя продолжительность интервалов RR — показатель, обратный ЧСС, то она соответственно всегда значимо больше у больных с ХСН по сравнению с лицами контрольной группы. Увеличение средней продолжительности интервалов RR обусловлено значимым увеличением числа интервалов RR с максимальной длительностью. При рассмотрении спектрального анализа выявлено значимое снижение общей мощности интервалов RR , низкочастотной и высокочастотной составляющей спектра, их соотношения у больных с ХСН по сравнению со здоровыми лицами. Согласно классической интерпретации, при усилении симпатических влияний (стресс-тест) или парасимпатической блокаде (введение атропина) нивелируется высокочастотный (HF) компонент спектра. При симпатической блокаде, наоборот, редуцируются низкочастотные волны (LF) [11]. Таким образом, у больных с ХСН, принимающих β -блокаторы, сохраняется выраженное влияние симпатической части вегетативной нервной системы, проявляющееся в угнетении всех компонентов спектра интервалов RR .

Проведен корреляционный анализ показателей ВСП и исследуемых клинических параметров. Выявлена умеренная значимая обратная взаимосвязь между LF спектра и возрастом ($r = -0,35$; $p < 0,001$), ЧСС ($r = -0,30$, $p = 0,02$), NT-proBNP ($r = -0,37$; $p < 0,001$), ВчС-РБ ($r = 0,30$; $p = 0,03$), среднее давление в легочной артерии (СДЛА)

Таблица 2. Показатели ВСП у больных с ХСН в зависимости от развития инфаркта миокарда в течение года наблюдения ($M \pm SD$)

Показатель	Инфаркт миокарда		p
	развился ($n = 7$)	не развился ($n = 103$)	
ЧСС в минуту	75,7 ± 15,5	65,3 ± 10,1	0,03
RR_{cp} , ln мс	6,70 ± 0,21	6,83 ± 0,16	0,08
$SDNN$, ln мс	3,66 ± 0,68	3,92 ± 0,72	0,44
$RMSSD$, ln мс	3,77 ± 1,20	3,85 ± 1,09	0,86
$pNN50$, ln %	1,06 ± 0,54	1,87 ± 0,95	0,24
TP, ln мс ²	6,39 ± 1,06	6,82 ± 0,80	0,22
LF, ln мс ²	4,15 ± 1,3	5,23 ± 0,95	0,01
HF, ln мс ²	3,59 ± 1,82	4,86 ± 1,15	0,02
LF/HF	1,22 ± 0,30	1,11 ± 0,22	0,29

($r = -0,30$; $p = 0,004$), приемом петлевых диуретиков — фуросемида, торасемида ($r = -0,37$; $p < 0,001$), а также умеренная значимая положительная взаимосвязь между LF спектра и ФВ ЛЖ ($r = 0,31$; $p = 0,002$). На основании этих данных можно предполагать, что низкочастотная составляющая спектрального анализа — показатель, ассоциированный с нейрогормональной активностью и тяжестью состояния больного. Выявлена умеренная значимая обратная взаимосвязь между высокочастотным компонентом спектра и интенсивностью курения ($r = -0,30$, $p = 0,03$). Курение, снижая парасимпатическую активность, уменьшает вагусное влияние в профилактике развития тахикардий, в том числе и фатальных.

В течение года наблюдения у обследуемых пациентов развилось 44 случая ССО; у 20 больных было ухудшение ХСН, у 5 — нестабильная стенокардия, у 7 — повторный инфаркт миокарда, 9 пациентов умерли. Проведена оценка параметров ВСП в зависимости от исхода. С учетом того, что распределение большинства параметров ВСП существенно отличается от нормального, дальнейшему анализу предшествовала логарифмическая трансформация данных, что позволило применить методы параметрической статистики.

Выявлено, что у больных с ХСН с развившимся инфарктом миокарда (у 7) в течение первого года наблюдения ЧСС, а также низкочастотный и высокочастотный компоненты спектра были значимо больше, чем при отсутствии этого нежелательного явления (у 103; табл. 2).

Определено, что у больных с ХСН с летальным исходом (у 9) в течение первого года наблюдения ЧСС, низкочастотный и высокочастотный компоненты спектра также были значимо больше, чем у выживших пациентов (у 101; табл. 3).

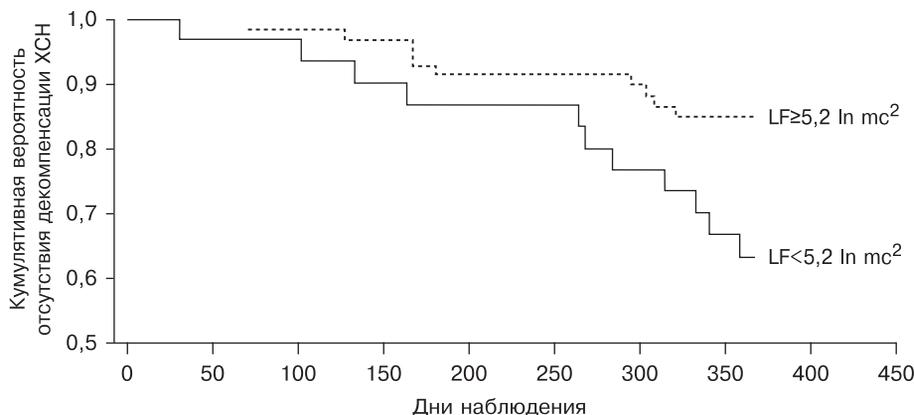
Таблица 3. Показатели ВСП у больных с ХСН в зависимости от наступления летального исхода в течение года наблюдения ($M \pm SD$)

Показатель	Больные		p
	умершие ($n = 9$)	выжившие ($n = 101$)	
ЧСС в минуту	72,5 ± 10,2	65,2 ± 10,1	0,05
RR_{cp} , ln мс	6,74 ± 0,18	6,83 ± 0,16	0,13
$SDNN$, ln мс	3,94 ± 0,77	3,91 ± 0,71	0,88
$RMSSD$, ln мс	3,97 ± 1,29	3,85 ± 1,08	0,75
$pNN50$, ln %	1,77 ± 0,84	1,83 ± 0,94	0,51
TP, ln мс ²	6,44 ± 0,85	6,83 ± 0,82	0,18
LF, ln мс ²	4,08 ± 0,81	5,28 ± 0,95	0,001
HF, ln мс ²	3,67 ± 1,39	4,88 ± 1,17	0,01
LF/HF	1,16 ± 0,29	1,11 ± 0,22	0,59

Таблица 4. Клинические параметры в зависимости от уровня низкочастотного компонента спектра у больных с ХСН ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (LF менее 5,2 ln мс ² ; $n = 42$)	2-я группа (LF 5,2 ln мс ² и более; $n = 68$)	p
Возраст, годы	55,4 ± 7,1	55,5 ± 6,8	0,96
ЧСС в минуту	74,6 ± 10,2	69,1 ± 0,16	0,72
NT-proBNP, пг/мл	253,1 ± 155,8	128,6 ± 65,8	0,001
ВЧС-РБ, мг	9,5 ± 6,2	2,6 ± 1,7	0,003
ФВ ЛЖ, %	36,2 ± 9,3	40,9 ± 7,9	0,01
СДЛА, мм рт. ст.	53,5 ± 18,2	45,3 ± 13,0	0,01

Установлено, что причиной смерти в течение года наблюдения у больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда, в 56% случаев (у 5) явился повторный инфаркт миокарда, в 33% (у 3) имела место ВСС, в 11% (у 1) — декомпенсация ХСН. Годичная смертность составила 8%. Эти показатели согласуются с данными других исследователей [7, 12]. Примером могут служить два крупномасштабных исследования — CHARM и COMPANION [13]. В исследовании COMPANION проводилось сравнение эффективности ресинхронизирующей терапии и имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, или без такового, и оптимальной фармакотерапии. Уровень общей смертности за год при оптимальной терапии составил 19%. При этом среди общего количества смертей в 44% случаев причиной было прогрессирование ХСН, а в 23% случаев имела место ВСС. Противоположная картина сложилась в программе CHARM, в подисследовании CHARM Added, в которое включались больные ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка. Уровень годичной общей смертности в этом протоколе оказался равен 7,5%. При анализе структуры смертности были получены следующие результаты: в большинстве (40,3%) случаев имела место ВСС, а в 26,4% было прогрессирование ХСН. Возможной причиной представленной закономерности могут быть особенности кинетики норадреналина и различия функционального состояния симпатических нервных окончаний при ХСН. По данным Н. Brunner-La Rocca и соавт. [14], у больных с ХСН, имевших относительно сохранный (неистощенный) синаптический аппарат, чаще всего имела место ВСС, в то время как пациенты с функциональной симпатической денервацией чаще умирали вследствие прогрессирования ХСН. Это обстоятельство косвенно может объяснить также возможное доминирование ВСС среди пациентов с ХСН II функционального класса, у которых синаптический аппарат должен быть более сохранным по сравнению с больными с более поздними стадиями ХСН, которые вследствие десенситизации β -рецепторов не столь восприимчивы к всплескам симпатико-адреналовой активности. Возможно, представленные объяснения неединственные и требуется более детальное уточнение этого вопроса. Приведенные выше рассуждения о закономерностях распределения структур смертности при ХСН и систолической дисфункции левого желудочка имеют важное прогностическое значение, и их следует учитывать при определении тактики лечения конкретного пациента. При более тяжелой ХСН терапевтические мероприятия должны быть направлены на снижение смертности вследствие прогрессирования ХСН, чтобы иметь общее положительное влияние на выживаемость, и, наоборот, при менее тяжелой ХСН вмешательства, которые снижают частоту ВСС, будут оказывать общее положительное влияние на выживаемость, даже не снижая смертность вследствие прогрессирования ХСН [15].



Кривые Каплана—Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия декомпенсации ХСН в течение года в зависимости от уровня низкочастотного компонента (LF) спектра (Log-rank; $p = 0,03$).

Особенность нашего исследования заключается в том, что мы анализировали годовую смертность больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих симптомы ХСН, и установили, что основными причинами смерти являются повторный инфаркт миокарда и ВСС (годовая смертность 8%).

С учетом того, что низкочастотный компонент спектрального анализа в наибольшей степени отражает влияние симпатической части вегетативной нервной системы и обладает наибольшей прогностической значимостью, определена медиана LF спектра для выявления неблагоприятного значения этой переменной. Медиана LF составила 5,2. В соответствии с этим показателем больные были разделены на 2 группы. У 42 больных 1-й группы низкочастотный компонент был менее 5,2 ln mc², у 68 больных 2-й группы низкочастотный компонент был 5,2 ln mc² и более. При рассмотрении ассоциированных клинических параметров установлено, что больные 1-й группы (LF менее 5,2 ln mc²) по показателям ЧСС, NT-proBNP, ВчС-РБ, ФВ ЛЖ, СДЛА значимо отличались от больных 2-й группы (LF 5,2 ln mc² и более) и были сопоставимы с ними по возрасту (табл. 4).

В 1-й группе в течение года повторный инфаркт миокарда развился у 6 (14%), во 2-й — у 1 (1,5%) больно-

го. Вероятность развития повторного инфаркта миокарда у больных с ХСН в течение года при LF менее 5,2 ln mc² значимо выше (Log-rank, $p = 0,007$), чем при LF 5,2 ln mc² и более.

В 1-й группе в течение года летальный исход наступил у 7 (17%), во 2-й — у 2 (3%) больных. Вероятность летального исхода у больных с ХСН в течение года при LF менее 5,2 ln mc² значимо выше (Log-rank; $p = 0,003$), чем при LF 5,2 ln mc² и более.

В 1-й группе в течение года декомпенсация ХСН развилась у 9 (13%) больных, а во 2-й — у 11 (26%). Вероятность развития декомпенсации ХСН в течение года при LF менее 5,2 ln mc² значимо выше (Log-rank; $p = 0,03$), чем при LF 5,2

ln mc² и более (см. рисунок).

Таким образом, снижение низкочастотного компонента спектра менее 5,2 ln mc² можно рассматривать как меру, отражающую степень снижения мощности спектра в низкочастотном диапазоне и значимо влияющую на риск развития повторного инфаркта миокарда, декомпенсации ХСН и летального исхода.

Заключение

У больных с хронической сердечной недостаточностью, принимающих β-блокаторы, сохраняется выраженное влияние симпатической части вегетативной нервной системы, проявляющееся в угнетении всех компонентов спектра интервалов RR. Низкочастотная составляющая спектрального анализа наиболее полно отражает выраженность нейрогормональной активности и тяжесть состояния больного. Снижение уровня низкочастотного компонента спектра можно рассматривать как меру, отражающую степень уменьшения мощности спектра в низкочастотном диапазоне и значимо влияющую на риск развития повторного инфаркта миокарда, декомпенсации хронической сердечной недостаточности и летального исхода.

Сведения об авторах:

Коселева Наталья Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии; e-mail: kosheleva2009@yandex.ru
Ребров Андрей Петрович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии

ЛИТЕРАТУРА

- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. Heart J. 2008; 29 (19): 2388—2442.
- Cohn J. N., Levine T. B., Olivari M. T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1984; 311 (13): 819—823.
- Bigger J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164—171.
- Gillum R. F., Makuc D. M., Feldman J. J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiological Follow-up Study. Am. Heart J. 1991; 121: 172—177.
- Kannel W. B., Kannel C., Paffenbarger R. S. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. Am. Heart J. 1987; 113: 1489—1494.
- MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353 (9169): 2001—2007.
- Абрамкин Д. В., Явело И. С., Грацианский Н. А. Неинвазивные сердечно-сосудистые рефлекторные тесты и прогноз внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда. Какой метод предпочесть? Кардиология 2004; 10: 4—12.
- Lu Fei, Malik M., Gamm A. J. Short-term and long-term assessment of heart rate variability for postinfarction risk stratification. In: Heart rate variability. Armonk (N. Y.): Futura Publishing Company Inc.; 1995; 26: 341—346.
- Task Force European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur. Heart J. 1996; 17: 354—381.
- Guyatt G. H., Sullivan M. J., Thompson P. J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can. Med. Assoc. J. 1985; 132 (8): 919—923.
- Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. М.; 2003.
- Solomon S. D., Wang D., Finn P. et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients. Circulation 2004; 110 (15): 2180—2183.
- Carson P., Anand I., O'Connor C. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46 (12): 2329—2334.
- Brunner-La Rocca H. P., Esler M. D., Jennings G. L., Kaye D. M. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. Eur. Heart J. 2001; 22 (13): 1136—1143.
- Арболишвили Г. Н., Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Беленков Ю. Н. Связь различных показателей variabilityности сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. Сердеч. недостат. 2006; 4 (7): 172—178.

Поступила 09.03.11