

**А.М. Алиева<sup>1,2\*</sup>, Е.З. Голухова<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ГБУЗ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН», отделение неинвазивной аритмологии, г. Москва<sup>2</sup>ГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», 6-е терапевтическое отделение, г. Москва<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра факультетской терапии педиатрического факультета, г. Москва

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

## Резюме

В большом количестве исследований было получено много доказательств того, что существует связь между состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. К настоящему времени накоплен достаточный опыт изучения ВСР у больных различной сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической и другой патологией. Данный обзор литературы раскрывает большое клиническое значение исследования показателей ВСР при ХСН в оценке вегетативного тонуса и его составляющих, а также прогнозирования внезапной сердечной смерти у данной категории больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

## Abstract

A large number of studies have produced a lot of evidence that there is a connection between the state of the autonomic regulation of heart rate and mortality from cardio-vascular diseases. To the present time enough experience in the study of heart rate variability in patients with various cardiovascular, endocrine, neurological and other disorders. This review of the literature reveals the great clinical importance of the study of heart rate variability in patients with chronic heart failure in the assessment of autonomic tone and its components, as well as the prediction of sudden cardiac death in these patients.

**Key words:** chronic heart failure, heart rate variability, ischemic heart disease, left ventricular ejection fraction, functional class of chronic heart failure.

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЛЖ — левый желудочек, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ИМ — инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, СН — сердечная недостаточность, SDNN — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период, SDANN — стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации, SDNN index — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения, NN50 — количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мс, полученное за весь период записи, pNN50 — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, HF — High Frequency — высокочастотный компонент спектра, LF — Low Frequency — низкочастотный компонент спектра, LF/HF — индекс соотношения симпатического и парасимпатического отделов ВНС, VLF — Very Low Frequency — очень низкочастотный компонент спектра, ULF — Ultra Low Frequency — ультранизкочастотный компонент спектра, TF — Total Frequency-полный спектр частот, TI — триангулярный индекс ВСР, pVO<sub>2</sub> — пиковое потребление кислорода, БРЧ — барорефлекторная чувствительность, СВВР — средневзвешанная вариация ритмограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Несмотря на очевидные в последние десятилетия успехи в области изучения патогенеза и поиска эффективных путей лечения, ХСН по-прежнему остаётся одним из самых тяжёлых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы [10]. По данным различных исследований, от 27 до 50% пациентов умирают внезапно, остальные (за исключением некардиальных) — вследствие прогрессирующего снижения насосной функции сердца [8]. Данные, накопленные к настоящему вре-

мени, свидетельствуют, что риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз выше, чем в популяции [16].

За последние два десятилетия получено много доказательств связи между состоянием вегетативной регуляции ритмической деятельности сердца и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что ригидные ритмы, т.е. ритмы с малой вариабельностью, наблюдаются при нарушениях вегетативной регуляции сердца и повреждении ав-

\*Контакты. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru. Телефон: (495) 427-03-22

томатических клеток синусового узла. В популяционном исследовании Североамериканской многоцентровой группы по изучению больных после ИМ было установлено, что низкий показатель ВСП за сутки тесно коррелирует с риском внезапной смерти, причём даже более выражено, чем показатели ФВЛЖ, количество желудочковых аритмий при ХМЭКГ и толерантность к физической нагрузке [18, 23]. Имеющиеся наблюдения ригидности ритма у больных после ИМ и их связь с риском внезапной смерти [9] явились поводом для активного изучения variability ритма при различной сердечно-сосудистой и другой патологии [6, 7, 9, 27].

В настоящее время существуют следующие типы анализа ВСП: анализ во временной области (time domain methods), анализ в частотной области (frequency domain methods) или спектральный анализ [2, 11, 20], геометрический анализ и нелинейный анализ [6]. Временной анализ ВСП основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов RR (NN) между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов [20]. При статистическом анализе ритмограммы оценивают два типа величин: длительности интервалов NN и разности длительности соседних интервалов NN. При оценке длительностей интервалов NN используют следующие характеристики: SDNN, SDANN, SDNN index, а при оценке разностей длительностей соседних интервалов NN обычно используются NN50,  $\rho$ NN50, RMSSD:

- 1) SDNN, мс — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период;
- 2) SDANN, мс — стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделён период регистрации;
- 3) SDNN index, мс — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделён период наблюдения;
- 4) NN50 — количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более, чем на 50 мс, полученное за весь период записи;
- 5)  $\rho$ NN50, % — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN;
- 6) RMSSD, мс — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN [20].

Особое внимание уделяется оценке стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов (SDNN, мс), являющегося интегральным показателем, характеризующим ВСП в це-

лом за период записи и зависящего от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС [20]. У больных, перенёсших ИМ, при сердечной недостаточности, немой ишемии миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда ЛЖ, при хронической коронарной болезни сердца, сахарном диабете приведённые показатели ВСП снижаются по сравнению с нормой [3, 14, 17, 27]. Все указанные величины зависят от длительности записи ритмограммы и от того, в какие часы суток и при каких условиях эта запись проводилась. Например, в норме в течение часа величина NN50 при физической нагрузке колеблется от 150 до 250, а во время сна — от 350 до 450. Поэтому для сопоставления различных результатов необходимо сравнивать лишь данные, полученные за один и тот же период времени и в одни и те же часы суток. С этой точки зрения наиболее оправданным представляется сопоставление указанных величин, полученных за 24 ч наблюдения [2, 4, 11, 13]. Кроме того, показатели ВСП, полученные на основании длительных записей, представляются более стабильными и могут быть идеальными для оценки влияния терапии [14].

Следует отметить, что до сих пор не разработаны единые стандарты нормы для перечисленных выше параметров. Большинство авторов разрабатывают собственные критерии нормы и патологии. Приведём некоторые границы нормы и патологии по данным различных авторов.

По данным J.T. Bigger и соавт. [18, 20], временные характеристики ритмограммы для здоровых лиц: SDNN  $141 \pm 38$  мс, SDNN index  $54 \pm 15$  мс, SDANN index  $127 \pm 35$  мс, RMSSD  $27 \pm 12$  мс, TI  $37 \pm 15$ ,  $\rho$ NN50  $9 \pm 7\%$ . Для больных с ИБС: SDNN  $112 \pm 40$  мс, SDNN index  $46 \pm 18$  мс, SDANN index  $99 \pm 38$  мс, RMSSD  $28 \pm 15$  мс,  $\rho$ NN50  $10 \pm 11\%$ ; при ПИКС: SDNN  $81 \pm 30$  мс, SDNN index  $35 \pm 16$  мс, SDANN index  $70 \pm 27$  мс, RMSSD  $23 \pm 12$  мс,  $\rho$ NN50  $7 \pm 9\%$ .

По данным Фрамингемского эпидемиологического исследования за 1996 г., после обследования 2501 лица без признаков сердечно-сосудистой патологии были получены следующие результаты: SDNN  $91 \pm 29$  мс, RMSSD  $33 \pm 17$  мс,  $100\% \rho$ NN50  $93 \pm 98$  [30].

Сравнение данных разных авторов указывает на большой разброс границ нормы для временных параметров.

Спектральные методы применяются для оценки вклада периодических составляющих в динамику изменения ЧСС. С этой целью оценивается так называемая мощность колебаний ЭКГ, соответствующая каждому выявленному периоду. На основании соотношения мощностей различных компонентов спектра делают вывод о сравнительном вкладе мо-

дуляций симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в регуляцию сердечного ритма [21, 22, 25]. При этом различают следующие компоненты спектральной мощности [20]:

- высокочастотный (High Frequency, HF). Мощность в этом частотном диапазоне в основном опосредуется парасимпатическим отделом ВНС и обусловлена дыхательной синусовой аритмией;
- низкочастотный (Low Frequency, LF). На мощность в этом диапазоне оказывает влияние изменение тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. По мнению большинства авторов, мощность компонента LF может выступать в качестве маркера активности симпатического отдела ВНС;
- индекс LF/HF, отражающий соотношение симпатического и парасимпатического влияний на ВСП;
- очень низкочастотный (Very Low Frequency, VLF) и ультранизкочастотный (Ultra Low Frequency, ULF). Физиологическое значение и факторы, влияющие на мощность этих частотных компонентов, в настоящее время не установлены;
- полный спектр частот (Total Frequency, TF).

Спектральные методы применяются исключительно для анализа коротких — от 2 до 10 минут — участков ритмограммы [13], т.к. характеристики, получаемые при помощи этих методов, имеют хоть какой-то содержательный смысл лишь при выполнении весьма жёстких требований к последовательности интервалов RR, что в математической формулировке называют стационарностью процесса в широком смысле, а при исследовании ритма сердца в течение суток стационарности процесса в широком смысле нет и быть не может, и поэтому не ясно, что могут означать спектральные параметры суточной ВСП [15]. Нормальные значения спектральных показателей ВСП (5-минутная запись, лежа на спине), приведённые в стандартах: общая энергия —  $3466 \pm 1018$  мс, LF —  $1170 \pm 416$  мс, HF —  $975 \pm 203$  мс, LF/HF — 1,5–2,0 [20].

Потребность в развитии геометрических методов в значительной степени связана с необходимостью расчётов ВСП на основе анализа ХМЭКГ. В этих случаях часто возникают ситуации, когда запись содержит определённое количество артефактов. При этом компьютерная система может неправильно определить длительность RR-интервалов, что закономерно приводит к неправильным заключениям. Геометрические методы используют последовательность RR-интервалов для построения определённой геометрической формы и на основании её анализа находят ряд параметров ВСП. В клинической практике наиболее часто используют

методы построения гистограмм распределения интервалов RR, гистограмм разностей между соседними RR интервалами, а также построение графиков Пуанкаре или плотов Лоренца. Суть последних состоит в построении зависимости последующего RR-интервала от предыдущего. Существуют три подхода для оценки ВСП на основе получаемых геометрических форм [6].

1. Измеряются некоторые показатели построенной геометрической формы — ширина и высота гистограммы, отношение которых получило название треугольного индекса ВСП (triangular HRV index). Последний отражает отношение интеграла плотности распределения RR (число всех RR-интервалов) к максимуму плотности распределения.
2. Геометрическая форма аппроксимируется некоторой математической фигурой, параметры которой и используются для оценки ВСП.
3. Геометрические формы классифицируются по принципу схожести на некоторое количество категорий, из которых для анализируемой формы находят подобную (форма диаграмм Пуанкаре — эллипсоидная, булавоподобная, шарообразная и т.д.).

Дополнением к гистограмме может являться скатерограмма, которая отражает взаимозависимость пар последовательно идущих интервалов RR. Скатерограмма — это графическое изображение пар интервалов RR (предыдущего и последующего) в двухмерной координатной плоскости.

К преимуществам геометрических методов относят возможность оценки ВСП при недостаточно качественной записи ЭКГ, когда применение методов временного и спектрального анализа практически невозможно. К недостаткам следует отнести невысокую точность и приблизительный характер оценки. Вот почему главная область применения рассматриваемых методик — это анализ данных ХМЭКГ [6].

Аналізу ВСП при СН посвящено большое количество работ, в которых выявляется связь изменений ВСП с наличием ХСН. Анализ ВСП во временной и частотной областях показывает, что ВСП у больных с СН снижается по сравнению с ВСП здоровых лиц. Особенно явно это прослеживается при анализе суточных холтеровских записей ЭКГ. Этот анализ выявляет снижение ВСП у данной категории пациентов независимо от наличия желудочковых аритмий [12].

Большое количество работ было посвящено оценке тяжести ХСН с помощью ВСП. Так, R. Vilge и соавт. [19] при обследовании 70 пациентов с ХСН I–IV ФК

по  $\text{VO}_2$  и 11 здоровых лиц разделили больных в зависимости от величины пикового потребления кислорода ( $\rho\text{VO}_2$ ) на группы А, В, С и D. При этом величина  $\rho\text{VO}_2$  в группе А была наивысшей, а в группе D — наименьшей. ВСП определялась при ХМЭКГ, данные спектрального анализа учитывались отдельно за день и ночь. Отмечено, что в ночное время у всех лиц, за исключением больных группы D, происходит достоверное снижение ЧСС. Индекс LF/HF за сутки показал значительную ВСП у здоровых лиц ( $\rho = 0,04$ ) и у больных из группы А ( $\rho = 0,02$ ), в то время как в группах В, С и D этого не наблюдалось. Авторы предполагают, что спектральный анализ ВСП, наравне с определением  $\rho\text{VO}_2$ , может характеризовать степень тяжести ХСН.

Г.Н. Арболишвили и соавт. [19], обследовавшие 135 больных с симптоматической ХСН (II–IV ФК), развившейся на фоне систолической дисфункции ЛЖ, установили, что средняя величина RR за сутки достоверно снижается у больных с IV ФК. Это может быть одним из наиболее простых показателей тяжести ХСН. Все показатели ВСП, кроме спектра высоких частот (HF), также достоверно снижаются с увеличением ФК ХСН, хотя в наибольшей степени — при достижении пациентами наиболее тяжёлого — IV ФК ХСН. Параллельно с другими показателями ВСП снижалась и мощность низкочастотной (LF) составляющей ВСП. При этом обращало за себя внимание то, что средняя ЧСС за сутки с увеличением ФК достоверно повышалась. Авторы расценили это как традиционный «парадокс» прогрессирующего снижения LF-спектра при ХСН — состояния, характеризующегося симпатической активацией. Именно резкое преобладание симпатического отдела ВНС над парасимпатическим, по мнению исследователей, определяет низкую ВСП при ХСН, которую можно охарактеризовать как «монотонную» тахикардию с минимальными колебаниями на протяжении суток. В данном исследовании было отчётливо показано, что с ухудшением клинического состояния пациентов достоверно увеличивалась и среднесуточная ЧСС, что косвенно свидетельствовало об усилении симпатических воздействий на сердце. Тем не менее, это заведомо известное усиление симпатико-адреналовых влияний не реализовалось в повышении спектра LF, а наоборот, привело к его недостоверному снижению.

G. Varoneckas и соавт. [31] у 125 пациентов с ХСН ишемического генеза во время сна определяли ЧСС, ВСП, параметры центральной гемодинамики, интервал QT и его дисперсию. Полученные результаты выявили достоверное снижение ВСП, ФИ, ударного объёма сердца, увеличение дисперсии QT у этих пациентов во время быстрого сна по сравнению с группой пациентов с ишемической болезнью сердца без проявлений СН. Авторы пришли к выводу, что сочетание всех выявленных нарушений

может объяснить более частое появление опасных аритмий во время фазы быстрого сна.

Как показали исследования Е.З. Голуховой и соавт. [6], у пациентов с различными заболеваниями сердца наиболее выраженное снижение показателей ВСП отмечено у лиц с дилатационной кардиомиопатией. Несколько больных из этой группы наблюдались исследователями в качестве возможных реципиентов для операции пересадки сердца. В процессе наблюдения по мере прогрессирования СН отмечалась «централизация» показателей ВСП; у больных с дилатационной кардиомиопатией III–IV ФК сердечный ритм становился практически ригидным. В этой группе снижение показателей ВСП коррелировало с ФК по Нью-Йоркской классификации и имело обратную линейную зависимость с ФВ ЛЖ. Параметры ВСП в совокупности с показателями сократительной способности ЛЖ обеспечивали достаточно высокие чувствительность и специфичность в дискриминации больных ХСН с высоким риском развития желудочковой тахикардии.

Польскими учёными [29] оценивались показатели ВСП и БРЧ у пациентов с декомпенсированной ХСН (средний возраст  $62 \pm 2$  года, ФВЛЖ  $32 \pm 3$ ) (1-я группа); группу контроля составили пациенты с компенсированной СН (2-я группа). Авторами было показано выраженное снижение ВСП (особенно SDNN и RMSSD) и БРЧ по сравнению со 2-й группой ( $\rho < 0,01$ ). После проведённой адекватной медикаментозной терапии параметры ВСП и БРЧ приблизились к значениям этих показателей в группе контроля ( $\rho < 0,01$ ).

Возможности клинического использования показателей ВСП как прогностических критериев оправдывают все усилия врачей по освоению математических методов их вычисления [26]. Оценка параметров ВСП оказалась мощным предиктором общей и внезапной сердечной смертности в группе больных ИБС и ХСН, не зависящим от других факторов риска [24, 5].

Первым большим исследованием, показавшим значимость ВСП как одного из предикторов повышенной летальности, стало исследование R. Kleiger и соавт. [23], предпринятое ими в 1987 г. и перевернувшее наши традиционные представления об особенностях течения постинфарктного периода. Авторы анализировали данные суточных записей ЭКГ у 808 больных, полученные на  $11 \pm 3$  суток острого ИМ. Использовали временной анализ ВСП и определяли SDNN, отражающий общую ВСП. Длительность отдалённых наблюдений составила в среднем 31 мес. Пациенты с низкими показателями ВСП (а таковых было 16%, и SDNN у них составила менее 50 мс) имели относительный риск смертности в 5,3 раза выше, чем пациенты с относительно высокими показателями (таковых было

около 25%) — SDNN более 100 мс. Различия в показателях летальности между больными, относимыми по показателям SDNN к трём разным группам, увеличивались со временем. Была также проанализирована связь показателей ВСР с другими ФР. SDNN коррелировала со средним RR интервалом ( $r = 0,52$ ), ФВ ЛЖ ( $r = 0,25$ ), возрастом пациентов ( $r = 0,19$ ). Используя многофакторный пошаговый анализ выживаемости, авторы доказали независимость показателя общей вариабельности ритма от других рассматриваемых факторов, в том числе низкой ФВ ЛЖ, принадлежности к III–IV ФК, частой желудочковой экстрасистолии и др. в прогнозировании общей смертности.

В последующем T. Bigger и соавт. [18] показали, что у больных с низкими показателя SDNN снижаются и другие показатели ВСР, в частности рNN50, что косвенно свидетельствует о снижении активности парасимпатической нервной системы.

J. Nolan и соавт. [15] при обследовании 433 пациентов с ХСН (средний возраст  $62 \pm 10$  лет, ФК по NYHA  $2,4 \pm 0,5$ , ФВ ЛЖ  $42 \pm 17\%$ ) изучали ХМЭКГ с оценкой параметров ВСР, данные эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки и биохимические анализы крови. Авторы пришли к выводу о том, что кардиоторакальное отношение, конечно-диастолический размер ЛЖ, желудочковые нарушения ритма и уровень калия в крови достоверно коррелировали с внезапной смертью, а уровень натрия, креатинина и SDNN — со смертностью от прогрессирования СН.

P. Ponikowski и соавт. [28] исследовали связь различных показателей инструментальных методов исследования с механизмами смерти при ХСН. Автором было обследовано 103 пациента с СН I–IV ФК (средний возраст — 52 года, фракция изгнания ЛЖ 26%,  $VO_{2max}$  16,9 мл/кг/мин); в течение одного года умерло 19% больных. По данным исследователей, основными предикторами смертности явились: ФК по NYHA ( $p = 0,003$ ),  $VO_{2max}$  ( $p = 0,01$ ), ФВ ЛЖ ( $p = 0,02$ ), желудочковая аритмия. Из параметров ВСР достоверная зависимость выявлена с SDNN ( $p = 0,004$ ), SDANN ( $p = 0,003$ ) и LF ( $p = 0,003$ ). Комбинация SDNN менее 100 мс и  $VO_{2max}$  менее 14 определило 18 больных с наибольшим риском смерти.

По данным исследования, проведённого в отделении сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова [1], среди параметров ВСР наиболее чёткую связь с прогнозом имел показатель SDNN. При построении кривых выживаемости Каплана–Майера 3-летняя смертность пациентов с SDNN 90 мс составила 52%, в то время как в группе сравнения — 14%. При этом относительный риск (ОР) смерти увеличивался в 3 раза (ОР = 3,0; 95% доверительный интервал 1,4–4,8;  $p < 0,001$ ). При

анализе кривых дожития в зависимости от различий SDNN было установлено, что выживаемость начинает ухудшаться при значении SDNN менее 110 мс, а худший прогноз регистрируется при значениях этого показателя менее 90 мс. При многофакторном анализе, включавшем изученные клинические переменные, единственным независимым предиктором высокого риска смерти от всех причин являлась принадлежность к III–IV ФК ХСН (ОР = 2,0; 95% ДИ 1,1–3,3;  $p = 0,002$ ). При многофакторном анализе, включавшем изученные показатели ВСР, единственным независимым предиктором смерти от всех причин было значение SDNN 90 мс (ОР = 1,5, 95% ДИ 1,1–5,4;  $p = 0,002$ ). При включении независимого клинического фактора риска (III–IV ФК ХСН) и независимого предиктора неблагоприятного прогноза по данным анализа ВСР (SDNN 90 мс) в финальный многофакторный регрессионный анализ ни один из факторов риска не теряет своей прогностической значимости.

Количественные значения показателей ВСР у больных разного возраста и пола требуют дополнительных уточнений, однако общепринятыми считают следующие показатели: SDNN менее 50 мс, треугольный индекс менее 15 — выраженное снижение ВСР; SDNN менее 100 мс, треугольный индекс менее 20 — умеренное снижение ВСР [5]. Остаётся неясным также, повышает ли прогностическую ценность метода комбинация данных параметров с другими критериями ВСР. По данным многих исследований, предсказательная ценность ВСР увеличивается по мере удлинения периода регистрации.

Проведённые исследования позволяют суммировать наши сегодняшние представления о клиническом значении ВСР у больных ХСН следующим образом:

1. Снижение ВСР является независимым предиктором летальности и аритмических осложнений у больных ХСН.
2. Хотя кратковременные записи обеспечивают определённую диагностическую информацию, определение ВСР по данным 24-часового мониторинга представляет большую прогностическую ценность.
3. В настоящее время принято считать, что при определении ВСР наибольшую диагностическую ценность представляют показатели SDNN (менее 50 мс) и треугольного индекса (менее 15);
4. Показатели ВСР, чувствительность метода имеют умеренную положительную прогностическую ценность. Комбинация ВСР с другими клинико-инструментальными параметрами повышает чувствительность методов в прогнозировании сердечной смертности и аритмических событий. Ⓐ

## Список литературы

1. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания // Кардиология. 2006. № 12. С. 4–11.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–83.
3. Баевский Р.М., Минаков Э.Н., Стрелецкая Г.И. и др. Использование дискриминантного анализа в оценке вегетативной регуляции ритма сердца у больных диабетом и гипертонической болезнью. Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. Ижевск, 1996. С. 14–17.
4. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц // Вестник аритмологии. 2000. № 26. С. 57–60.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. Функциональная диагностика в кардиологии. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005. Том 1. 425 с.
6. Голухова Е.З. Неинвазивная аритмология. Москва: Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. 200 с.
7. Кулюцин А.В. Клинико-диагностическое значение показателей временного анализа вариабельности ритма сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2 степени. Диссер. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Ульяновск. 2007. 127 с.
8. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность, идиопатические кардиомиопатии. Санкт-Петербург. Фолиант, 1997. 318 с.
9. Парнес Е.Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью. Диссер. на соискание ученой степени докт. мед. наук. Москва. 2007. 321 с.
10. Петрухина А.А. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 30-летнего наблюдения). Диссер. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва. 2008. 122 с.
11. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Москва: Старко, 1998. 196 с.
12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А. и др. Влияние различных факторов на вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией // Тер. архив. 1997. № 3. С. 55–58.
13. Соболев А.В. Проблема количественной оценки вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторировании // Вестник аритмологии. 2002. № 26. С. 21–25.
14. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца // Сердце. 2001. № 2. С. 72–76.
15. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко И.Т., Панарьева О.В. Оценка автономной регуляции сердечного ритма методом анализа вариабельности интервалов RR (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Клиническая медицина. 1997. № 4. С. 57–59.
16. Ускова О.В. Клиническое и прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссер. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва. 2008. 173 с.
17. Шитова Н.С., Мартюшев С.И., Озеров В.Г. Вариабельность сердечного ритма как отражение вегетативного дисбаланса у больных с острым инфарктом миокарда, осложнившимся нарушениями ритма. Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. Ижевск. 1996. С. 66–67.
18. Bigger J., Fleiss J., Steinman R. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. Vol. 7. P. 1936–1943.
19. Bilge A., Jobin E., Jerard J. et al. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19 (Suppl.). P. 369.
20. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354–381.
21. Ijiri H., Kohno I., Yin D. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension // Jpn. Circ. J. 2000. Vol. 64(7). P. 499–504.
22. Karemaker J.M. Heart rate variability: why do spectral analysis? // Heart. 1997. Vol. 77. P. 99–101.
23. Kleiger R., Miller J., Bigger J., Moss A. and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 59. P. 256–262.
24. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z. et al. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery // Int. J. Cardiol. 2012 May 4. [Epub ahead of print].
25. Lewis A., Lipsitz, Mietus J. et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt // Circulation. 1990. Vol. 81. P. 1803–1810.
26. Murad K., Brubaker P., Fitzgerald D. et al. Exercise Training Improves Heart Rate Variability in Older Patients With Heart Failure: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. Congest // Heart Fail. 2012. Vol. 10. P. 1751–17133.
27. Nussinovitch U., Cohen O., Kaminer K. et al. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients // J. Diabetes Complications. 2012 Jun 6. [Epub ahead of print].
28. Ponikovski P., Anker S., Chua T. et al. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18 (Suppl.). P. 577.
29. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B. et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure // Clin. Auton. Res. 2011. Vol. 21. № 1. P. 47–54.
30. Tsuji H. Impact of reduce heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham heart study // Circulation. 1996. Vol. 94. № 11. P. 2850–2855.
31. Varonesckas G., Zemaityte D. Autonomic heart rate control and QT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20 (Suppl.). P. 201.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.