

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кузнецов В. А., Шебеко П. В., Енина Т. Н., Мельников Н. Н., Петелина Т. И., Солдатова А. М.

Цель. Выявить клинико-морфо-функциональные и биохимические различия у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с разным типом ответа на выполнение активной ортостатической пробы (АОП).

Материал и методы. В исследование было включено 63 больных ХСН с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза преимущественно II-III функционального класса по классификации NYHA. Всем больным была выполнена эхокардиография, проведен анализ variability ритма сердца (BPC) в покое и при выполнении АОП, определены плазменные уровни NT-proBNP, C-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (ИЛ)-1 β , 6, 10. Согласно динамике показателя HF% в АОП, все пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили пациенты со снижением HF% в АОП, II группу — с увеличением HF% в АОП.

Результаты. У пациентов II группы были выявлены большие размеры полостей и объемов сердца, а также более низкая фракция выброса левого желудочка по сравнению с пациентами I группы. Также во II группе достоверно более высокими были плазменные уровни NT-proBNP и ИЛ-6. В покое у больных обеих групп были выявлены крайне низкие значения всех показателей BPC. При выполнении АОП в I группе был выявлен достоверный прирост показателей BPC, характеризующих активность симпатической и адрено-гуморальной систем. Во II группе в ответ на ортостаз, напротив, показатели BPC, характеризующие адрено-гуморальные влияния, достоверно снижались, а индекс симпатовагального баланса, характеризующий симпатические влияния, оставался неизменным.

Заключение. Популяция больных с ХСН неоднородна с точки зрения нейрогуморальной активации. Снижение симпато-адреналовой реактивности и относительное увеличение парасимпатических влияний в активном ортостазе у больных с ХСН, вероятно, свидетельствует об истощении симпато-адреналовой регуляции и является маркером тяжести ХСН.

Ключевые слова: variability ритма сердца, активная ортостатическая проба, хроническая сердечная недостаточность.

Филиал ФГБУ Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН, Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заведующий научным отделом инструментальных методов исследования, директор, Шебеко П. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Енина Т. Н. — д.м.н., с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Мельников Н. Н. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Петелина Т. И. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Солдатова А. М. — аспирант, м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
shebeko.polina@yandex.ru

α -ФНО — фактор некроза опухоли- α , АОП — активная ортостатическая проба, ВНС — вегетативная нервная система, BPC — variability ритма сердца, ИЛ — интерлейкин, КА — катехоламины, ЛЖ — левый желудочек, НАдр — норадреналин, CCC — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 03.10.2013
Рецензия получена 11.11.2013
Принята к публикации 18.11.2013

Российский кардиологический журнал 2014, 12 (116): 54–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-54-58>

SPECIFICS OF ACTIVE ORTHOSTATIC TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Kuznetsov V. A., Shebeko P. V., Enina T. N., Melnikov N. N., Petelina T. I., Soldatova A. M.

Aim. To reveal clinical and morphofunctional and biochemical differences among patients with chronic heart failure (CHF) with different response type on active orthostatic test (AOT).

Material and methods. Totally 63 patients with CHF included with cardiomyopathy of ischemic and non-ischemic origin mostly of II-III functional class NYHA. All patients underwent echocardiography, heart rate variability analysis (HRV) resting and during DOT, plasma levels of NT-proBNP measured with C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukines (IL)-1 β , 6, 10. According to the dynamics of HF% in AOT, all patients were divided into 2 groups: 1st group consisted of patients with decrease of HF% in AOT, 2nd group — with increase of HF% in AOT.

Results. In patients from 2nd group we found larger heart chambers and volumes, as lower left ventricle ejection fraction comparing to the patients of the 1st group. Also in the 2nd group there were higher levels of NT-proBNP and IL-6. Resting patients of the both groups had very low values of all parameters of HRV. During AOT in the 1st group there was significant increase of HRV parameters, characterizing sympathetic and humoral systems activity. In the 2nd group the response on

orthostasis was as a decrease of HRV values that characterize adreno-humoral influences, and sympathovagal index, characterizing sympathetic influence, was unchanged.

Conclusion. Population of CHF patients is heterogenic according to neuro-humoral activation. Decrease of sympatho-adrenal reactivity and relative increase of parasympathetic influences in active orthostasis in CHF patients probably witnesses the exhaustion of sympatho-adrenal regulation and is a marker of CHF severity.

Russ J Cardiol 2014, 12(116): 54–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-54-58>

Key words: heart rate variability, active orthostatic test, chronic heart failure.

Filial of FSBI Scientific-Research Institute of Cardiology of SD RAMS, Tyumen Cardiology Centre, Tyumen, Russia.

В настоящее время механизмы вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) изучены недостаточно. Весьма информативным неинвазивным методом изучения вегетативной регуляции ритма

сердца, позволяющим получить количественную и качественную характеристику активности отдельных звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), является анализ variability ритма сердца (BPC). С целью выявления адаптивных возможностей сер-

дечно-сосудистой системы (ССС), а также скрытых нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма применяется активная ортостатическая проба (АОП). Информативность АОП в отношении стратификации кардиоваскулярного риска у здоровых людей была продемонстрирована в ходе длительного проспективного исследования [1]. Однако данных о взаимосвязях параметров АОП со степенью тяжести СН, факторами риска неблагоприятного прогноза, инструментальными признаками поражения миокарда и степенью иммунного воспаления у больных с ХСН в настоящее время недостаточно.

Цель: выявить клинко-морфофункциональные и биохимические различия у больных ХСН с разным типом ответа на выполнение АОП.

Материал и методы

Было обследовано 63 больных ХСН (88,9% — мужчины, средний возраст — $55 \pm 9,9$ года) с кардиомиопатией ишемического (79,4%) и неишемического (20,6%) генеза. У 46% пациентов в анамнезе был выявлен инфаркт миокарда, у 79,4% — артериальная гипертензия, у 11,1% — сахарный диабет; 12,7% имели I ФК по классификации NYHA, 39,7% — II ФК; 42,9% — III ФК; 4,8% — IV ФК.

Плазменные уровни Nt-proBNP, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 были определены методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (“сэндвич метод”) аналитическими наборами: Nt-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 турбо-режим (Siemens Diagnostics, США) на хемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Количественное определение СРБ в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов “C-REACTIVE PROTEIN hs” (BioSystems, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Уровни эндотелина-1 в плазме крови определялись с помощью иммуноферментного анализа на аппарате StatFax 4200 (Awareness Technology, China) с использованием аналитического набора “эндотелин-1”; уровни нитритов в плазме крови — турбидиметрическим методом на аппарате “Humalyzer 2000” (Germany).

Была выполнена эхокардиография на аппарате Philips iE33 (PHILIPS Medical System, Голландия), а также был проведен анализ ВРС на коротких участках записи ЭКГ (300 кардиоинтервалов) в покое и при выполнении АОП на аппаратно-программном комплексе компьютерной ритмокардиографии КАП-РК-01-“Микор” (Челябинск, Россия) с изучением общепринятых временных и спектральных показателей по международным стандартам [2].

Временные показатели включали: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки; RMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами N-N; pNN50 (%) — количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов N-N.

Также оценивали абсолютные (TP (мс²) — общая мощность всех интервалов R-R; VLF (мс²) — мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц); LF (мс²) — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); HF (мс²) — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) и относительные (LF/HF — отношение низкочастотной и высокочастотной составляющей спектра, индекс вегетативного баланса; VLF%, LF%, HF%) спектральные показатели.

Пациенты были разделены на 2 группы согласно динамике HF% в активном ортостазе: I группу (n=44) составили пациенты со снижением HF% в АОП, II группу (n=19) — с увеличением HF% в АОП. Группы не имели достоверных различий по возрасту, основному диагнозу, сопутствующей патологии, степени тяжести сердечной недостаточности и используемой терапии (табл. 1).

Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 17. Результаты были представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка. Нормальность распределения была оценена по методу Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, был использован непарный t критерий Стьюдента (нормальное распределение) или U-критерий Манна-Уитни (ненормальное распределение). При сравнении дискретных переменных был использован критерий χ^2 Пирсона. Значения ВРС были представлены как медиана и интерквартильный размах Me [25;75%]. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты представлены в таблицах 2-4.

По данным ЭхоКГ, у пациентов II группы выявлены более выраженные структурно-функциональные изменения в сердце: больший размер левого предсердия, диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечные систолический и диастоличе-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХСН в группах с различным типом реагирования на выполнение АОП

	I группа (n=44)	II группа (n=19)	p
Мужчины	39 (88,7%)	17 (94,7%)	нд
Возраст, годы	53,57±10,52	53,83±9,2	нд
Кардиомиопатия ишемического генеза	36 (81,9%)	14 (73,7%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (45,5%)	9 (47,3%)	нд
Артериальная гипертензия	36 (81,9%)	13 (68,4%)	нд
Сахарный диабет	7 (15,9%)	3 (15,8%)	нд
Тест 6-минутной ходьбы, м	327,74±117,43	345,93±119,55	нд
NYHA класс I	13,6	10,5	нд
II	43,2	31,6	
III	38,6	52,6	
IV	4,5	5,3	
β-адреноблокаторы	37 (84,1%)	18 (94,7%)	нд
Дигоксин	8 (18,2%)	6 (31,6%)	нд
Диуретики	35 (79,5%)	18 (94,7%)	нд
Спиронолактон	30 (68,2%)	16 (84,2%)	нд
Ингибиторы АПФ	33 (75%)	17 (89,5%)	нд

Примечание: нд — $p \geq 0,05$.

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2

Морфо-функциональная характеристика больных ХСН в группах с различным типом реагирования на выполнение АОП

	I группа (n=44)	II группа (n=19)	p
АО, мм	34,2±0,44	33,6±0,61	нд
ЛП, мм	46,3±0,72	49,5±1,32	0,016
ПП, мм	67,7±6,29	68,9±6,36	нд
ПЖ, мм	36,1±7,30	29,0±0,84	нд
КДР ЛЖ, мм	62,58±0,93	65,4±2,1	0,026
КСР ЛЖ, мм	50,6±1,21	54,6±1,41	нд
КДО ЛЖ, мл	202,4±6,73	224,7±16,4	0,047
КСО ЛЖ, мл	131,0±6,8	152,2±13,3	0,026
ФВ ЛЖ, %	37,2±1,35	32,4±1,88	0,004
СДЛА, мм рт.ст.	40,0±3,27	42,4±3,96	нд

Примечание: нд — $p \geq 0,05$.

Сокращения: АО — диаметр аорты, ЛП — размер левого предсердия, ПП — размер правого предсердия, ПЖ — размер правого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

ский объемы ЛЖ, более низкая фракция выброса ЛЖ. Также у пациентов II группы были отмечены более высокие плазменные уровни Nt-proBNP и ИЛ-6.

В покое у больных обеих групп были выявлены очень низкие значения всех показателей ВРС. В частности, в обеих группах очень низкими были значения

SDNN и TP, а значения RMSSD были почти в 2 раза ниже во II группе, чем в I. Преобладание в покое VLF-составляющей как в абсолютных, так и в относительных цифрах, а также высокие значения LF/HF были отмечены у пациентов обеих групп. Абсолютные значения HF-компонента в покое были достоверно более высокими в I группе.

При выполнении АОП в I группе достоверно уменьшились значения SDNN и RMSSD, а во II группе — только значения SDNN. В обеих группах в активном ортостазе достоверно уменьшались абсолютные значения VLF, больше во II группе. Также в I группе при выполнении АОП было отмечено достоверное увеличение VLF%, в то время как во II группе значения показателя VLF% достоверно снизились. Значения показателя LF% в активном ортостазе были достоверно ниже во II группе. Показатель LF/HF в АОП в I группе достоверно увеличился более чем в 2 раза, а во II группе практически не изменился.

Обсуждение

Широкие функциональные возможности ССС обусловлены нейрогуморальной регуляцией сердца. Известно, что в норме влияния симпатической и парасимпатической систем, подчиняясь принципу акцентированного антагонизма, находятся в динамическом равновесии. В процессе развития ХСН установлен факт гиперсимпатикотонии, которая на начальных этапах носит компенсаторный характер и направлена на увеличение насосной функции сердца. Однако длительная симпатическая гиперактивация способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Поэтому одной из важных задач ранней диагностики и профилактики СН является оценка состояния ВНС с целью раннего выявления гиперсимпатикотонии.

Весьма информативным неинвазивным методом изучения вегетативной регуляции ритма сердца является анализ ВРС. В международных многоцентровых исследованиях UK-HEART, ATRAMI, Framingham Heart Study [3] было показано, что снижение показателей ВРС у больных ХСН как ишемического, так и неишемического генеза свидетельствует о нарушении вегетативного контроля над сердечной деятельностью и о неблагоприятном прогнозе больных [4].

В нашем исследовании было отмечено, что у всех больных значения показателей ВРС в покое были снижены по сравнению с нормальными значениями, описанными в литературе и представленными в международных стандартах по регистрации и интерпретации показателей ВРС [2], что свидетельствует о наличии органического поражения миокарда у обследованных пациентов. В ранее проведенных исследованиях доказано превалирование адреногуморальных влияний на сердце при прогрессирова-

нии ХСН вследствие перестройки хронотропной регуляции ритма сердца с симпатического уровня на более низкий — адreno-гуморальный [5]. Этот факт находит подтверждение и в нашем исследовании: в покое в обеих группах было отмечено преобладание VLF-составляющей спектра как в абсолютных, так и в относительных значениях.

АОП является одной из наиболее часто применяемых функциональных проб в оценке адекватности процессов адаптации к переходу в вертикальное положение. Являясь одной из разновидностей стресса, АОП позволяет выявить реактивность СНС, которая ответственна за “быстрые” ортостатические реакции, стойкое повышение которой наблюдается у здоровых людей в ответ на ортостаз. Параллельно с этим происходит относительное снижение парасимпатических влияний [6].

В нашем исследовании анализ показателей ВРС в активном ортостазе у пациентов I группы, выявивший достоверный прирост VLF% и показателя вегетативного баланса LF/HF, приближен к физиологическому, поскольку ортостатическая устойчивость у пациентов этой группы осуществляется за счет активации симпато-адреналовой системы. У пациентов II группы реакция на ортостимул, сопровождающаяся достоверным снижением VLF% и отсутствием прироста индекса LF/HF, по-видимому, является патологической и свидетельствует об истощении адreno-гуморальных и симпатических влияний при прогрессировании ХСН. Увеличение парасимпатических влияний в АОП в этой группе, вероятно, имеет относительный характер.

Дефекты симпатической системы на различных ее уровнях в процессе развития ХСН подтверждены результатами ряда исследований. В экспериментальных работах на животных было показано, что усиленная работа сердца, ведущая к СН, ассоциируется с уменьшением запасов катехоламинов (КА)

Таблица 3
Биохимический статус больных ХСН с различным типом реагирования на выполнение АОП

	I группа (n=44)	II группа (n=19)	p
ИЛ-1, пг/мл	4,2±0,2	3,9±0,1	нд
ИЛ-6, пг/мл	4,2±0,9	4,8±0,8	0,016
ИЛ-10, пг/мл	4,4±1,1	3,1±0,4	нд
ФНО-α, пг/мл	10,8±0,5	12,6±1,0	нд
СРБ, мг/л	4,8±0,6	6,3±1,0	нд
Nt-proBNP, пг/мл	1005,8±140,2	6926,1±3177,9	<0,001
Нитриты, нмоль/л	3,2±0,4	4,6±1,5	нд
Эндотелин, фмоль/мл	2,1±0,5	1,6±0,4	нд

Примечание: нд — $p \geq 0,05$.

Сокращения: ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового предшественника натрий-уретического пептида.

в миокарде [7], коррелирующим с тяжестью СН. Вероятными причинами истощения запасов КА в сердце в процессе развития ХСН могут быть процессы десимпатизации миокарда [5] и ранней инволюции симпатической нервной системы с возрастом [7]; снижение синтеза норадреналина (НАдр) [8] и его обратного захвата нервными терминалами (нарушение процессов re-uptake) [9]; чрезмерное потребление НАдр в миокарде вследствие интенсивной симпатической стимуляции [10], а также увеличение количества и активности парасимпатических М-холинорецепторов на постсинаптической мембране [11]; снижение активности ацетилхолинэстеразы при развитии ХСН [12]. Наряду с этим в литературе описана способность Nt-proBNP подавлять активность симпатической нервной системы [13]. Таким образом, нельзя исключить, что в миокарде обследованных нами больных происходят все вышеперечисленные процессы, ведущие к истощению

Таблица 4

Показатели ВРС у больных ХСН с различным типом реагирования на выполнение АОП

	I группа (n=44)		p	II группа (n=19)		p
	покой	АОП		покой	АОП	
SDNN, мс	16,5 [11,0;21,0]	13,0 [10,3;16,8]	0,001	14,0 [10,0;19,0]	11,0 [8,0;15,0]	0,002
RMSSD, мс	13,0 [8,0;22,0]	6,0 [5,0;9,0]	<0,001	7,0* [5,0;13,0]	5,5 [4,0;10,3]	нд
PNN50, %	1,95 [1,0;5,7]	2,0 [1,0;4,8]	нд	2,1 [0;7,0]	4,0 [1,0;7,6]	нд
TP, мс ²	267,5 [108,8;427,0]	155,5 [103,8;265,0]	0,004	196,0 [95,0;325,0]	108,0 [59,0;204,0]	0,04
LF/HF	2,0 [1,0;4,0]	5,3 [3,0;11,0]	<0,001	3,5 [2,0;6,3]	3,0 [§] [1,0;7,0]	нд
VLF, мс ²	148,0 [62,0;287,0]	120,0 [61,5;213,0]	0,045	145,0 [72,0;253,0]	54,0 [§] [33,0;122,0]	нд
VLF, %	59,0 [38,0;70,0]	71,5 [55,0;82,0]	<0,001	77,0* [59,0;88,0]	59,9 [48,1;74,0]	0,003
LF, мс ²	26,5 [13,5;52,3]	23,0 [11,3;37,0]	нд	15,0 [5,0;29,0]	15,0 [5,0;29,0]	нд
LF, %	12,0 [8,0;16,8]	15,0 [7,0;23,0]	нд	6,6 [4,3;19,0]	11,0 [§] [7,0;17,0]	нд
HF, мс ²	65,5 [23,3;163,5]	16,5 [10,0;33,0]	<0,001	22,0* [11,0;50,0]	11,0 [7,0;35,0]	нд
HF, %	25,5 [17,0;54,0]	10,8 [6,0;23,0]	<0,001	13,0* [9,0;18,0]	21,7 [12,0;35,8]	0,004

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами в покое, [§] — $p < 0,05$ между группами в АОП, нд — ($p \geq 0,05$).

симпатических влияний на сердечный ритм при прогрессировании ХСН.

В ряде исследований установлено ингибирующее влияние холинергических нейронов на процессы воспаления, что нашло отражение в создании теории холинергического противовоспалительного пути [14]. Учитывая современную концепцию патогенеза ХСН в рамках теории иммунной активации и системного воспаления, можно предположить, что достоверное увеличение парасимпатических влияний в активном ортостазе у пациентов II группы может быть обусловлено активацией противовоспалительного холинергического пути.

Выявленные в ходе нашего исследования более высокие уровни Nt-proBNP и ИЛ-6, а также более выраженная дилатация полостей сердца у пациентов II группы свидетельствуют о наличии у них более тяжелого органического поражения миокарда. Ранее

нами уже была показана прямая зависимость степени тяжести СН со структурно-функциональными характеристиками сердца, а также уровнями биомаркеров воспаления и Nt-proBNP у больных с ХСН [15].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о неоднородности исследуемой группы больных ХСН с точки зрения нейрогуморальной активации. Анализ показателей ВРС в АОП дает дополнительную информацию о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы, выявляя скрытые нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма. Снижение симпато-адреналовой реактивности и относительное увеличение парасимпатических влияний в активном ортостазе у больных ХСН, вероятно, свидетельствует об истощении симпато-адреналовой регуляции и является маркером степени тяжести СН.

Литература

1. Dzizinskij A, Protasov K, Kuklin S, et al. Orthostatic hypotension as a marker of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension. *Lechashhij vrach* 2009. <http://lvrach.ru/doctore/2009/07/10437906/> (July 2009). Russian (Дзизинский А.А., Протасов К.В., Кушлин С.Г. и др. Ортостатическая гипотензия как маркер сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Лечащий врач (электронный курс); <http://lvrach.ru/doctore/2009/07/10437906/> (июль 2009 г.)).
2. 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;17:354-81.
3. Papaioannou V. Heart Rate Variability and Inflammatory Indices in Cardiovascular Diseases: Different Implications of the Immunoreflex. 6th Virtual Congress of Cardiology. Bioengineering and Medical Informatics. <http://www.fac.org.ar/6cvc/llave/c012/papaioannou.php> (September — November/2009).
4. Arbolishvili G, Mareev V, Orlova Ja, et al. Heart rate variability in patients with chronic heart failure and its role in the prognosis of the disease. *Kardiologia* 2003;12:4-11. Russian (Арболишвили Г., Мареев В., Орлова Я. и др. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания. Кардиология; 2003;12:4-11).
5. Perrino C, Esposito G, Rockman H, et al. Defects in cardiomyocyte function: role of beta-adrenergic receptor dysfunction. *Panminerva Med*;2005;47(3):143-55.
6. Mihajlov VM. Heart rate variability: the experience of the practical application of the method Ivanovo: Ivan. gos. med. akademiya, 2002, p. 290. Russian (Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, переработанное и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.)
7. Shvalev V. Development of the theory of cardiac innervation during ontogenesis in health and disease. *Arkh Patol*;2010;72(3):61-4. Russian (Швалева В. Развитие теории об иннервации сердца в процессе онтогенеза в норме и при патологии. Архив патологии;2010;72(3):61-4).
8. Kramer R, Mason D, Braunwald E. Augmented sympathetic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of the patients with congestive heart failure and cardiac norepinephrine depletion. *Circulation*;1968;38:629-34.
9. Link J, Caldwell J. Diagnostic and prognostic imaging of the cardiac sympathetic nervous system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*;2008;5:S79-86.
10. Liang C. Cardiac sympathetic nerve terminal function in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Sin*;2007;28(7):921-7.
11. Olshansky B, Sabban H, Hauptman P, et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*;2008;118:863-71.
12. Pavlov V, Parrish W, Rosas-Ballina M, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun*;2009;1(23):41-5.
13. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Biochemical markers in heart failure. *Journal of Cardiology*;2012;59:1-7.
14. Mravec B. The inflammatory reflex: the role of the vagus nerve in regulation of immune functions. *Cesk Fysiol*;2011;60(2):57-69.
15. Kuznetsov V, Soldatova A, Enina T, et al. Biomarkers of inflammation in patients with chronic heart failure and implanted devices for cardiac resynchronization therapy. *Kardiologia*;2012;8:38-43. Russian (Кузнецов В., Солдатова А., Енина Т. И др. Биомаркеры воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Кардиология;2012;8:38-43).

ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>