



УДК 616.24-007.272:616.12-008.3:612.017

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.12-17

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ АДАПТИВНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

*Лендел Р. В.¹, Ростока-Резнікова М. В.¹, Дурунда М. І.¹, Товт-Коршинська М. І.¹,
Чінчева В. В.¹, Петрик К. Ю.²*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, ¹кафедра
внутрішніх хвороб; ²кафедра фундаментальних медичних дисциплін, м. Ужгород*

Резюме. *Вступ.* Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене захворювання, яке окрім ураження органів дихання, також сприяє виникненню ускладнень, не тільки з боку дихальної, а й інших систем організму, в першу чергу серцево-судинної, скелетно-м'язової та ендокринної, що впливає на психоемоційний стан та якість життя пацієнтів. Серед хворих на ХОЗЛ найбільш частою коморбідною патологією з боку серцево-судинної системи є: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба та порушення серцевого ритму. Окрім того, перебіг ХОЗЛ нерідко призводить до психоемоційних розладів, таких як депресія чи тривожність, що в свою чергу може впливати на ефективність лікування і якість життя. Для інтегральної оцінки стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому серед хворих на ХОЗЛ було використано метод визначення варіабельності серцевого ритму (BCP), з метою виявлення можливого діагностичного та прогностичного значення цього методу в контексті як коморбідності, так і психосоматичних взаємозв'язків.

Мета дослідження. Проаналізувати особливості показників BCP у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими людьми.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження – випадок-контроль. Для дослідження були сформовані 2 вибірки: контрольна група (К) із 25 здорових добровольців, серед яких було 16 чоловіків та 9 жінок, середній вік яких становив $53,2 \pm 9,7$ року, та дослідна група (Д) з пацієнтів зі встановленим діагнозом ХОЗЛ GOLD 2-3 ст., група В та С, що проходили лікування на базі пульмонологічного відділення КНП «Ужгородська центральна міська клінічна лікарня», з них 16 чоловіків і 9 жінок, середній вік пацієнтів становив $56,9 \pm 11,4$ року. У всіх обстежуваних осіб були виміряні антропометричні показники, проведена спірометрія, знято ЕКГ та BCP. Для статистичної обробки даних був використаний Т-тест Манна-Уїтні. Розрахунки проводилися в програмах MS Excel та Jamovi.

Результати досліджень. При статистичній обробці даних, було виявлено, що в групі пацієнтів з ХОЗЛ показники BCP загалом мали більшу амплітуду в порівнянні з контрольною групою, разом з тим показники стандартного відхилення N-N-інтервалів (SDNN) ($p=0,0042$), та дуже низькі частоти спектру BCP (VLF) були достовірно нижчими ($p<0,001$). Зниження SDNN може вказувати на виснаження адаптивних можливостей організму в цілому, а нижчий показник VLF очевидно асоційований з хронічним запальним процесом і може призвести до виникнення та важкого перебігу серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та порушення серцевого ритму. Була визначена кореляція між $ОФВ_1$ у пацієнтів досліджуваної групи та показником VLF, виявлений позитивний зв'язок середньої сили ($\rho=0,523$, $p<0,001$), тобто у хворих на ХОЗЛ із більш вираженими обструктивними змінами та важчим перебігом спостерігалися менші значення VLF.

Висновки. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ виявлено вірогідне зниження, порівняно зі здоровими людьми, деяких показників BCP, а саме – SDNN і VLF, що може бути асоційоване з хронічним запальним процесом і свідчить про виснаження адаптивних можливостей організму та може призвести до виникнення та важкого перебігу серцево-судинних захворювань. Виявлено позитивну кореляцію між значеннями $ОФВ_1$ та показниками VLF, вказуючи на можливість застосування параметрів BCP як додаткового маркеру визначення важкості ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, BCP, адаптивні механізми, коморбідність, серцево-судинні захворювання.

Heart rate variability as a method of assessing adaptive mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Lendel R.V., Rostoka-Reznikova M.V., Durunda M.I., Tovt-Korshynska M.I., Chincheva V.V., Petryk K.Y.

Abstract. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease, which, in addition to affecting the respiratory system, also contributes to the emergence of complications, not only from the respiratory side but also from other body systems, primarily cardiovascular, musculoskeletal and endocrine, which affects the psycho-emotional state and quality of life of patients. Among patients with COPD, the most common comorbid pathology of the cardiovascular system is ischemic heart disease, heart failure, hypertension, and heart rhythm disorders. In addition, the course of COPD often leads to psycho-emotional disorders, such as depression or anxiety, which in turn can affect the effectiveness of treatment and quality of life. For an integral assessment of the state of vegetative regulation of the cardiovascular system and the body as a whole, among patients with COPD, the method of determining heart rate variability (HRV) was used, with the aim of identifying the possible diagnostic and prognostic value of this method in the context of both comorbidity and psychosomatic relationships.

The purpose of the study. is to analyze the features of HRV indicators in patients with COPD compared to healthy people.

Materials and methods. The research design is case-control. 2 samples were formed for the study: a control group (K) of 25 healthy volunteers, among whom were 16 men and 9 women, whose average age was 53.2 ± 9.7 years, and an experimental group (D) of patients with an established diagnosis GOLD 2-3 stage COPD, group B, and C, who were treated at the pulmonology department of the Uzhgorod Central City Clinical Hospital, of which 16 were men and 9 were women, the average age of the patients was 56.9 ± 11.4 years. Anthropometric indicators were measured, spirometry was performed, and ECG and HRV were recorded in all the examined persons. Mann-Whitney T-test was used for statistical data processing. Calculations were made in MS Excel and Jamovi programs.

Results. In the statistical processing of the data, it was found that in the group of patients with COPD, the HRV indicators in general had a greater amplitude compared to the control group, together with the indicators of the standard deviation of the N-N-intervals (SDNN) ($p=0.0042$), and very low frequencies of the HRV spectrum (VLF) were significantly lower ($p<0.001$). A decrease in SDNN may indicate the exhaustion of the adaptive capabilities of the body as a whole, and a lower VLF value is obviously associated with a chronic inflammatory process and may lead to the occurrence and more severe course of cardiovascular diseases, such as arterial hypertension, coronary heart disease, and heart rhythm disorders. A correlation was found between FEV1 in the patients of the study group and the VLF indicator, and a positive relationship of medium strength was found ($\rho=0.523$, $p<0.001$), i.e., lower VLF values were observed in COPD patients with more pronounced obstructive changes and a more severe course.

Conclusion. Thus, in patients with COPD, compared to healthy people, a probable decrease in some indicators of HRV, namely, SDNN and VLF, was found, which may be associated with chronic inflammation and indicate exhaustion of the body's adaptive capabilities and so may lead to the occurrence and more severe course of cardiovascular diseases. A positive correlation was found between FEV1 values and VLF indicators, indicating the possibility of using HRV parameters as an additional marker for determining the severity of COPD.

Key words: COPD, HRV, adaptive mechanisms, comorbidity, cardiovascular diseases.

Вступ

ХОЗЛ як і будь-яка інша хронічна патологія вимагає від організму ввімкнення адаптивних механізмів, включаючи активізацію нейрогуморальної адаптації для підтримки гомеостазу, роками виснажуючи ці ресурси, що призводить до виникнення коморбідних розладів, в першу чергу до серцево-судинної патології [1], негативно впливаючи на якість життя пацієнтів. Серед хворих на ХОЗЛ найбільш частою коморбідною патологією зі сторони серцево-судинної системи є ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба та порушення серцевого ритму [2, 3]. Окрім того, перебіг ХОЗЛ нерідко призводить

до психоемоційних розладів, таких як депресія чи тривожність, що в свою чергу може впливати на ефективність лікування і якість життя.

Для оцінки адаптивних можливостей організму та особливостей автономної регуляції застосовується оцінка варіабельності серцевого ритму. Цей метод діагностики дозволяє оцінити функціональний стан організму на основі визначення параметрів вегетативного балансу і нейрогуморальної регуляції; виміряти вираженість адаптаційної відповіді організму на вплив різних стресових факторів; визначити стан вегетативної регуляції окремих ланок кровообігу; розробити прогностичні висновки на основі



оцінки поточного функціонального стану організму, вираженості його адаптаційних відповідей і стану окремих ланок регуляторного механізму [4].

Враховуючи ці особливості перебігу захворювання, було припущено, що показники ВСР у пацієнтів із ХОЗЛ будуть суттєво відрізнятися від результатів у здорових осіб, так як в них наявне постійне задіяння адаптивних механізмів, що з плином часу виснажує компенсаторні можливості організму і може мати відображення у кардіоінтервалограмі

ВСР – це природні зміни інтервалів між серцевими скороченнями (тривалості кардіоциклів) нормального синусового ритму серця. Їх називають NN-інтервалами (Normal to Normal). Послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторний вплив на синусний вузол серця вегетативної нервової системи і різних гуморальних факторів [5, 6, 7]. Тому аналіз структури ВСР надає важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому. Також відомо, про зміни ВСР у людей з деякими серцево-судинними захворюваннями [8, 9]. Даний діагностичний метод є недорогим, неінвазійним, швидким у застосуванні і, разом з тим, є інформативним. Водночас його застосування є обмеженим, цей метод мало досліджувався як в діагностичному, так і в прогностичному плані при ХОЗЛ [10, 11], незважаючи на тісний зв'язок між дихальною та серцево-судинною системами.

Мета дослідження

Проаналізувати особливості показників ВСР у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно зі здоровими людьми.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження випадок-контроль. Було сформовано 2 вибірки по 25 добровольців, у кожній з яких було по 16 чоловіків та 9 жінок. Перша група – контрольна (К), де були здорові люди, середній вік яких становив $53,2 \pm 9,7$ року, без наявних хронічних захворювань та без патології серцево-судинної системи та ХОЗЛ в анамнезі. Друга група дослідна (Д) – пацієнти пульмонологічного від-

ділення КНП «Ужгородська центральна міська клінічна лікарня» зі встановленим діагнозом ХОЗЛ GOLD 2–3 ст., група В, С [12] у стадії загострення. Середній вік пацієнтів склав $56,9 \pm 11,4$ року. У всіх було зібрано антропометричні дані, показники АТ, ЧСС, знята ЕКГ, після чого проведено вимірювання ВСР протягом 5 хвилин і проаналізовано часові та спектральні показники:

1. SDNN (стандартне відхилення N-N-інтервалів) – відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу.

2. RMSSD – стандартне (середнє-квадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N-N – відображає фізіологічні відновні можливості організму.

3. pNN50 – частка суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс-показник ступеня переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною.

4. VLF (дуже низькі частоти в діапазоні $<0,04$ Гц – низькочастотна складова спектру) – Гуморальна регуляція (ренін-ангіотензин тощо).

5. LF (низькі частоти в діапазоні $0,04-0,15$ Гц) – характеризує симпатичний тонус.

6. HF відображає високочастотну складову, що характеризує парасимпатичний тонус.

7. LF/HF відображає симпато-парасимпатичний баланс.

Визначені показники були систематизовані, проаналізовані, сформовані таблиці в програмі Microsoft Excel, та проведений статистичний аналіз даних за допомогою програми Jamovi. Відмінність між групами оцінювалася за допомогою Т-тесту за Манном-Уїтні.

Результати досліджень

Проаналізувавши отримані дані було виявлено, що показники, які відповідають за автономну нервову регуляцію серед хворих на ХОЗЛ були близькі до нормальних, разом із тим у досліджуваній групі параметри ВСР мали значно більший діапазон значень в порівнянні з контрольною групою, а сумарна ВСР була достовірно нижчою, що свідчить про зниження адаптивних можливостей організму на фоні загострення захворювання. Отримані значення представлені в таблиці 1.



Таблиця 1

Показники ВСР в обстежуваних осіб

	Група	SDNN мс	RMSSD мс	pNN50 %	VLF мс2	LF мс2	HF мс2	LF/HF
Середня величина	К	48,4	27,4	6,84	1380	606	325	1,83
	Д	41,3	30,6	12,2	943	725	443	2,58
Медіана	К	50	27	6	1444	688	362	1,87
	Д	34	23	4	421	414	207	1,96
Стандартне відхилення	К	5,74	2,22	5,30	224	160	114	0,159
	Д	24,7	26,6	19,4	1261	1164	597	2,17
Амплітуда	К	21	11	27	747	482	599	0,670
	Д	108	112	69	5058	5909	2739	9,31
Мінімум	К	41	24	4	1094	399	2	1,36
	Д	13	6	0	36	41	7	0,460
Максимум	К	62	35	31	1841	881	601	2,03
	Д	121	118	69	5094	5950	2746	9,77

Примітка: К - контрольна група, Д - дослідна група.

При аналізі отриманих даних було виявлене достовірне зниження двох параметрів ВСР: SDNN ($p=0,0042$), який в цілому характеризує ВСР, та VLF ($p<0,001$) (табл. 2). Виявлені нами результати не суперечать даним літератури, згідно яких зниження параметра SDNN може спостерігатися при ХОЗЛ, апное уві сні та деяких захворюваннях серцево-судинної системи. Показник VLF, який відображає активність гормональної регуляції ВСР має високу статистичну до-

стовірність, це дозволяє нам запідозрити вагоме значення саме цієї частини спектру ВСР, яка асоціюється з такими гормонами, як ренін та ангіотензин, вони в свою чергу можуть призвести до виникнення, чи погіршення перебігу артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних патологій. Також зміни показників VLF пов'язані з гіршим перебігом серцево-судинних захворювань, що може мати важливе прогностичне значення і для пацієнтів з ХОЗЛ.

Таблиця 2

Статистичний аналіз відмінності показників ВСР між групами

Показник	Статистичний показник	p
SDNN, мс	208	0.042*
RMSSD, мс	253	0.247
pNN50%	237	0.140
VLF, мс2	124	<.001***
LF, мс2	239	0.154
HF, мс2	251	0.233
LF-norm %	275	0.473
HF-norm %	282	0.560
LF/HF	296	0.749

Примітка: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – статистично-достовірні показники.

Для перевірки зв'язку між важкістю ХОЗЛ та рівнем дуже низьких частот була обчислена кореляція між ОФВ₁ у пацієнтів досліджуваної групи та показником VLF, виявлений позитивний зв'язок середньої сили ($p=0,523$, $p<0,001$), тобто у пацієнтів з більш вираженими обструктивними змінами та важчим пере-

бігом ХОЗЛ спостерігалися менші значення VLF, можливо як результат тривалої гіпоксії.

Був також оцінений можливий вплив інших факторів на ритмограму, таких як: стать, вік, індекс маси тіла, тривалість захворювання на ХОЗЛ, але достовірного впливу цих чинників нами не було виявлено.



Виразених змін інших показників ВСР серед пацієнтів із ХОЗЛ у доступній літературі не виявлено [13], разом з тим деякі дослідження вказують на зниження активності парасимпатичної нервової системи у вигляді зменшення показника HF, що веде до збільшення LF/HF індексу, на початку загострення захворювання, і нормалізацію HF після лікування [14, 15]. У нашому дослідженні не було зафіксовано таких змін у симпатичній та парасимпатичній активності нервової системи, що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів і потребує подальшого вивчення показників ВСР серед хворих на ХОЗЛ, їх діагностичного та прогностичного значення.

Висновки

1. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ виявлено вірогідне зниження, порівняно зі здоровими людьми, деяких показників ВСР, а саме – SDNN і VLF, що може бути асоційоване з хронічним запальним процесом і свідчить про виснаження адаптивних можливостей організму й може призвести до виникнення та важчого перебігу серцево-судинних захворювань.

2. Серед хворих на ХОЗЛ спостерігалася позитивна кореляція між значеннями ОФВ₁ та показниками VLF, вказуючи на можливість застосування параметрів ВСР як додаткового маркеру визначення важкості ХОЗЛ та підбору нових терапевтичних стратегій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163-1178. doi: 10.1378/chest.12-2847. PMID: 23722528
2. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
3. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, Kalman JM, Heidbuchel H, Nattel S, Wesseling G, Schotten U, van Gelder IC, Franssen FME, Sanders P, Crijns HJGM, Linz D. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532-540. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa822. PMID: 33206945.
4. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'une BPCO [Cardiovascular manifestations in patients with COPD]. *Rev Mal Respir*. 2008 Jun;25(6):663-73. French. doi: 10.1016/s0761-8425(08)73796-3. PMID: 18772824.
5. Baevskiy R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoretycheskie aspekty i vozmozhnostony klynycheskoho prymereneniya. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Medytyna, 2000. 295.
6. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
7. Bilge AR., Jobin E., Jerard et al. (1998) Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 19 (Suppl.): 369
8. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. (1999) Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 117.
9. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26208998.
10. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611. PMID: 28806776; PMCID: PMC5555691.
11. Wang, X., Liu, Y., Zhang, H., & Li, Y. (2018). Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(2), 335-342.
12. Dominguez, J.A., Alba, E., Pons, J., & Agusti, A. (2010). Heart rate variability in COPD: A marker of disease severity. *Chest*, 137(4), 822-828.
13. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41
14. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior AD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.



14. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Health Care*. 2014;22(1):91-8. doi: 10.3233/THC-140777. PMID: 24561881.
15. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DH. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan;81(1):47-52. doi: 10.1016/j.jcma.2017.10.003. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254670.

REFERENCES

1. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163-1178. doi: 10.1378/chest.12-2847. PMID: 23722528
- Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
2. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, Kalman JM, Heidbuchel H, Nattel S, Wesseling G, Schotten U, van Gelder IC, Franssen FME, Sanders P, Crijns HJGM, Linz D. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532-540. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa822. PMID: 33206945.
3. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'une BPCO [Cardiovascular manifestations in patients with COPD]. *Rev Mal Respir*. 2008 Jun;25(6):663-73. French. doi: 10.1016/s0761-8425(08)73796-3. PMID: 18772824.
4. Baevskyi R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoretycheskie aspekty i vozmozhnosty klynycheskoho prymerenyia. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Medytyna, 2000. 295.
5. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
6. Bilge AR., Jobin E., Jerard et al. (1998) Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 19 (Suppl.): 369
7. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. (1999) Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 117.
8. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26208998.
9. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611. PMID: 28806776; PMCID: PMC5555691.
10. Wang, X., Liu, Y., Zhang, H., & Li, Y. (2018). Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(2), 335-342.
11. Dominguez, J.A., Alba, E., Pons, J., & Agusti, A. (2010). Heart rate variability in COPD: A marker of disease severity. *Chest*, 137(4), 822-828.
12. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41
13. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior AD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.
14. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Health Care*. 2014;22(1):91-8. doi: 10.3233/THC-140777. PMID: 24561881.
15. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DH. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan;81(1):47-52. doi: 10.1016/j.jcma.2017.10.003. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254670.

Отримано 05.12.2022 р.