

**Никоненко Андрій Олександрович**, доктор медичних наук, професор, кафедра госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

**Матвєєв Сергій Олександрович**, аспірант, кафедра госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

**Осауленко Вячеслав Валерійович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра трансплантації, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096

**Наконечний Сергій Юрійович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра променевої діагностики, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096

УДК 616.248+616.24-007.272-036.12:616.12-008.318-07

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.113513

## ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СПОЛУЧЕНУ ПАТОЛОГІЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

© К. В. Назаренко

*В статті представлені дані про особливості порушень варіабельності та ритму серця хворих на сполучену патологію бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, а також проведений порівняльний аналіз вказаних параметрів із такими хворих на бронхообструктивні захворювання без ознак сполучення*

**Ключові слова:** *сполучена патологія бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, порушення ритму, варіабельність серцевого ритму*

### 1. Вступ

Число хворих на бронхообструктивні захворювання в світі та в Україні невпинно зростає, також збільшується і кількість хворих, що мають сполучену бронхообструктивну та серцево-судинну патологію [1]. Спільні фактори ризику для бронхообструктивних та серцево-судинних хвороб – тютюнопаління, гіподинамія, нераціональне харчування, тощо створюють передумови для поєданого перебігу цих патологічних станів [2, 3]. Супутні захворювання значимо впливають на стан хворих, обтяжуючи перебіг основного захворювання, їх наявність може впливати на прогноз захворювання [4].

Сполучення бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) (так званий астма-ХОЗЛ перехрест – АХП) є важливою клінічною проблемою, оскільки його наявність характеризується зниженням якості життя, швидким падінням легеневої функції, більш частими загостреннями та підвищеним використанням ресурсів системи охорони здоров'я порівняно із БА та ХОЗЛ поодиноці [5].

### 2. Обґрунтування дослідження

ХОЗЛ – захворювання, яке можна попередити та лікувати, що характеризується персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, викликаним порушеннями у бронхах та/або альвеолах, за-

звичай спричиненими впливом шкідливих часток та газів [6]. У його визначенні основний акцент робиться на бронхолегеневих проявах. Однак в останні роки все частіше обговорюються нелегеневі прояви ХОЗЛ, такі як системне запалення, дисфункція скелетних м'язів, серцево-судинні захворювання, остеопороз, анемія [7].

Великі епідеміологічні дослідження продемонстрували, що провідною причиною летальності хворих на ХОЗЛ легкого та середньотяжкого перебігу є не дихальна недостатність, як традиційно прийнято вважати, а серцево-судинна патологія – ішемічна хвороба серця (ІХС) і серцева недостатність (СН) [8, 9], також у цих пацієнтів ризик серцево-судинної смерті підвищений в 2–3 рази і становить близько 50 % від загальної кількості смертельних випадків [10].

Дані метааналізу продемонстрували підвищений серцево-судинний та загальний ризик у хворих на БА [11]. В попередніх роботах було показано тісний зв'язок БА та ІХС, особливо виражений у жінок з початком БА у дорослому віці [12]. За даними метааналізу наявність АХП асоціювалась із високим серцево-судинним ризиком навіть за відсутності коморбідних захворювань [13]. Дані попередніх досліджень твердять, що порушення функції зовнішнього дихання асоціюється зі збільшенням ризику розвитку інфаркту міокарду та порушень ритму серця [14, 15].

В сучасній літературі приділяється значна увага порушенням серцевого ритму при бронхообструктивних захворюваннях, їх впливу на протікання та прогноз основного захворювання. Серед можливих причин розвитку порушень ритму у хворих на бронхообструктивні захворювання: супутня ІХС, загострення основного захворювання, вплив медикаментозної терапії, зміни нейрогуморальної регуляції організму, порушення балансу симпатичної та парасимпатичної активності нервової системи [16, 17].

Найбільш інформативним методом діагностики порушень серцевого ритму на сьогодні є Холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ). Обмеженість в літературі даних про особливості порушень серцевого ритму у хворих на сполучену бронхообструктивну патологію обумовило виконання даної роботи.

### 3. Мета дослідження

Виявлення особливостей порушень серцевого ритму у хворих на сполучену патологію бронхіальної астми та ХОЗЛ, оцінка коморбідних серцево-судинних захворювань та ступеню кардіоваскулярного ризику.

### 4. Матеріали та методи

Дослідження було узгоджено із локальним комітетом з медичної етики ДУ «Національного інституту фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМН). Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України на базі НІФП НАМН. Період проведення дослідження 2015–2017 роки.

В дослідження були включені пацієнти з ознаками АХП (n=140, середнього віку 58,56±0,81 років). Діагноз виставлявся за критеріями наведеними в GINA та GOLD [6, 18]. Стан хворих був стабільний, відсутні загострення за 2 місяці до початку дослідження.

При дослідженні функції зовнішнього дихання (ФЗД) у всіх хворих визначались ознаки бронхіальної зворотності – приріст об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) на 200 мл та 12 % і більше після застосування бронходилататора (400 мкгсальбутамолу), ознаки наявності фіксованої бронхообструкції – співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) <70 % після бронходилататора. Також у дослідження було включено хворих на БА (n=34, середній вік 50,76±1,5 років) та ХОЗЛ (n=17, середній вік 67,36±2,27 років).

Серед усіх 3 груп хворих серцево-судинні захворювання були найчастішою коморбідною патологією (65 % хворих на БА, 82 % хворих на ХОЗЛ та 70 % хворих на сполучену патологію мали супутні серцево-судинні захворювання). Всі коморбідні стани були

стабільні, за 6 місяців до включення у дослідження відсутніми були гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, стенокардія напруги IV функціонального класу, нестабільна стенокардія, оперативні втручання, хронічні захворювання в стадії декомпенсації, гострі інфекційні захворювання. Серед найбільш розповсюджених коморбідних станів у хворих на АХП виявлялась гіпертонічна хвороба (ГХ) (у 65 %), ІХС (у 37 %), цукровий діабет (у 12 %) та хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (у 19 %). Характеристика хворих наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих

Показники	БА (n=34)	ХОЗЛ (n=17)	БА+ХОЗЛ (n=140)
Стать, (n)	27 жінок, 7 чоловіків	7 жінок, 10 чоловіків	74 жінки, 66 чоловіків
Вік, роки	50,76±1,5	67,36±2,27	58,56±0,81
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,64±1,39	30,02±1,46	28,82±0,43
Супутня патологія			
Серцево-судинна, (%)	65	82	70
Ендокринна, (%)	12	6	10
Гастроентерологічна, (%)	21	6	19
Ступінь тяжкості БА			
легка, (%)	32		6
середньої тяжкості, (%)	59		79
тяжка, (%)	9		15
Групи хворих на ХОЗЛ			
A (%)		18	13
B (%)		11	21
C (%)		18	20
D (%)		53	46
Ступінь GOLD			
1, (%)		29	29
2, (%)		29	58
3, (%)		36	11
4, (%)		6	2
Терапія до включення в дослідження			
β2 агоністи короткої дії при потребі, (%)	100	100	100
Інгаляційні кортикостероїди (ІКС), (%)	15	12	9
ІКС/β2 агоністи тривалої дії, (%)	85	88	63
тіотропію бромід, (%)	0	12	9
ІКС/β2 агоністи тривалої дії, тіотропію бромід, (%)			2
Кількість загострень за попередній рік (n)	2,42±0,23	1,82±0,18	2,55±0,15
Кількість госпіталізацій за попередній рік (n)	0,76±0,17	0,94±0,16	1,06±0,09
Кількість курсів системних кортикостероїдів за попередній рік (n)	1,15±0,19	1,12±0,2	1,32±0,1
Кількість курсів антибіотикотерапії за попередній рік (n)	0,53±0,13	1,0±0,15	0,94±0,06

Всім пацієнтам проводилося загальноклінічне обстеження, вимірювання маси тіла та зросту, спірометрія, Холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографія та контурний аналіз пульсової хвилі для оцінки показників гемодинаміки.

Для підтвердження діагнозу, визначення ступеня та зворотності бронхообструкції усім хворим проводилась спірометрія з аналізом кривої «потік-об'єм» форсованого видиху на комплекті для дослідження респіраторної системи «MasterScreenPneumo», виробництва «CardinalHealth» (Німеччина).

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили на портативному апараті ЕС-3Н/АВР (Labtech, Угорщина). Добове моніторування проведено безперервно протягом доби. За 24 г до дослідження хворі утримувались від вживання кави, алкоголю та лікарських засобів, що можуть вплинути на структуру варіабельності ритму серця (ВРС). Визначали кількість пацієнтів в кожній групі, що мали шлуночкові та суправентрикулярні порушення ритму різних градацій, частоту шлуночкових (ШЕС) та суправентрикулярних екстрасистол (СВЕ). При аналізі даних ХМ ЕКГ визначали часові показники ВРС: середнє значення всіх п'ятихвилинних інтервалів RR на протязі доби (midNN), частоту послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищувала 50 мс (pNN50) та середнє значення стандартних відхилень всіх п'ятихвилинних інтервалів RR на протязі доби (SDNNi).

Швидкість розповсюдження пульсової хвилі та параметри центрального артеріального тиску визначались на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor-MedicalPtyLtd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз пульсової хвилі.

Морфофункціональні параметри серця вивчали за допомогою ехокардіографічного дослідження в В- і М-режимах за стандартною методикою на апараті VIVID E9 фірми GeneralElectric (США).

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2007, ліцензія RussianAcademic OPEN NoLevel № 43437596. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel, а також додаткових статистичних функцій, в [19]. Параметри, що вивчалися в дослідженні, оцінювалися за допомогою визначення середньої величини (M), похибки середньої величини (m), критерію достовірності (t), рівню значимості (p), з подальшим порівнянням з використанням t-критерію Ст'юдента та U-критерію Манна-Уїтні в залежності від виду розподілення отриманих даних. Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона та непараметричної кореляції Спірмена з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Ст'юдента. Перевірка числових рядів на відповідність нормальному розподіленню здійснювалась за допомогою спеціальної функції NORMSAMP\_1, розробленої для програми Excel.

## 5. Результати дослідження

Аналіз даних добового моніторування ЕКГ вказує на високу розповсюдженість порушень ритму серця у хворих на бронхообструктивну патологію. Частота виявлення парних, групових, частих, а також загальне число суправентрикулярних екстрасистол були дещо вищими у групі хворих на ХОЗЛ, в порівнянні із такими хворих на БА та сполучену патологію. Така ж картина спостерігалася при виявленні шлуночкових порушень ритму серця. У хворих на ХОЗЛ та сполучену патологію спостерігалася зменшення індексу SDNN та pNN50, які були у цих групах хворих достовірно меншими, що свідчить про більший ступінь негативного впливу вегетативної нервової системи на діяльність серця саме у цих категоріях хворих порівняно з хворими на БА. Дані наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Характер та частота реєстрації порушень ритму серця за даними добового моніторування ЕКГ в залежності від основного захворювання

Показники	БА (n=34)	ХОЗЛ (n=17)	АХП (n=140)
СВЕ парні, %	65	82	64
СВЕ групові, %	15	29	10
СВЕ часті, %	3	29	8
СВЕ поодинокі, %	97	94	98
СВЕ, загальна кількість, n	64,71± ±15,55	856,18± ±568,9	255,9± ±98,9
ШЕС парні, %	15	41	11
ШЕС групові, %	18	24	15
ШЕС часті, %	9	18	6
ШЕС поодинокі, %	29	76	32
ШЕС, загальна кількість, n	155,8± ±74,66	387,8± ±187,3	163,2± ±76,1
midNN, мс	804,24± ±24,44	766,8± ±35,3	835,0± ±58,6
pNN50, %	17,41±2,54	12,6±3,5*	12,4±1,3*
SDNNi, мс	73,65±15,93	47,9±4,9*	49,8±2,6*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  в порівнянні з БА

Одним із завдань роботи було визначення характеру порушень ритму серця у хворих на АХП в залежності від ступеню бронхообструкції. При посиленні бронхообструкції реєструвалася дещо більша абсолютна кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу (у хворих із підгрупи GOLD2), однак статистичної достовірності між підгрупами хворих не було досягнуто. Загальна кількість ШЕС також була дещо вищою в підгрупі GOLD2, але також без статистично достовірної різниці показника. У хворих на АХП із важкою бронхообструкцією (ОФВ1 < 50 % – GOLD 3,4) спостерігалася достовірно зменшення індексу SDNN в порівнянні з таким інших підгруп, тобто більша активація симпатичного впливу. Дані наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Характер та частота реєстрації порушень ритму серця за даними добового моніторингу ЕКГ хворих на АХП в залежності від ступеню бронхообструкції

Показники	GOLD 1 (n=41)	GOLD 2 (n=81)	GOLD 3,4 (n=18)
СВЕ парні, %	61	70	39
СВЕ групові, %	2	15	6
СВЕ часті, %	2	11	6
СВЕ поодинокі, %	100	96	100
СВЕ, загальна кількість, n	51,12±15,1	401,2±169,6	68,44±37,1
ШЕС парні, %	10	12	6
ШЕС групові, %	17	16	6
ШЕС часті, %	10	6	0
ШЕС поодинокі, %	34	30	39
ШЕС, загальна кількість, n	82,1±35,2	234,7±130,4	26,7±13,2
midNN, мс	990,6±199,8	767,9±12,5	782,3±18,7
pNN50, %	13,3±1,9	12,5±1,9	9,8±1,3
SDNNi, мс	51,3±3,3	51,1±4,1	40,2±2,9*β

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; в порівнянні з GOLD 1; β –  $p < 0,05$ ; в порівнянні з GOLD 2

Наступним завданням дослідження було визначення особливостей порушень ритму серця хворих на АХП в залежності від ступеню вираженості симптомів та частоти загострень основного бронхообструктивного захворювання. У хворих на АХП із більш вираженими симптомами захворювання (клінічні групи В та D) – (задишка, кашель, виділення мокротиння, обмеження активності, погіршення сну, тощо – які відображені в інтегральних показниках клінічної оцінки – тесті оцінки ХОЗЛ та модифікованій шкалі задишки mMRC) та високою частотою загострень, в тому числі тяжких, реєструвалася тенденція до збільшення загальної кількості СВЕ, більша частота виявлення частих СВЕ, парних та групових ШЕС, а також загальна кількість ШЕС. Дані наведено в табл. 4.

Для визначення ступеню впливу серцево-судинної патології на частоту та ступінь виявлення ЕКГ-порушень було проведено аналіз даних ХМ у хворих на АХП в залежності від наявності або відсутності супутніх серцево-судинних захворювань. Серед найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань у хворих на АХП були гіпертонічна хвороба та ІХС. У хворих на АХП із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі частіше виявлялися парні, групові та часті СВЕ, групові та поодинокі ШЕС, недостовірно вищою була також загальна кількість СВЕ та ШЕС. Також у хворих на АХП із супутньою кардіальною патологією спостерігалася тенденція до зниження часових показників варіабельності ритму серця (pNN50 та SDNNi).

Таблиця 4

Характер та частота реєстрації порушень ритму серця за даними добового моніторингу ЕКГ хворих на АХП в залежності від клінічної групи ХОЗЛ

Показники	A, C (n=46)	B, D (n=94)
СВЕ, парні, %	65	63
СВЕ, групові, %	11	10
СВЕ, часті, %	4	10
СВЕ, поодинокі, %	100	97
СВЕ, загальна кількість, n	71,8±22,4	346,0±146,5
ШЕС, парні, %	9	12
ШЕС, групові, %	13	16
ШЕС, часті, %	7	6
ШЕС, поодинокі, %	33	32
ШЕС, загальна кількість, n	57,2±25,7	215,1±112,6
midNN, мс	970,4±177,8	768,7±11,3
pNN50, %	12,0±1,8	12,6±1,7
SDNNi, мс	50,3±3,6	49,5±3,4

Однак у достатньо великій частині хворих на АХП без супутніх серцево-судинних захворювань в анамнезі також реєструвалися парні, групові, часті СВЕ та ШЕС, тож у лікарів при веденні хворих на АХП без серцево-судинних захворювань в анамнезі повинна бути настороженість в плані виявлення підвищеного серцево-судинного ризику в цій категорії хворих. Дані наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Характер та частота реєстрації порушень ритму серця за даними добового моніторингу ЕКГ хворих на АХП в залежності від наявності супутніх серцево-судинних захворювань

Показники	Без серцево-судинних захворювань в анамнезі (n=42)	Наявні серцево-судинні захворювання в анамнезі (n=98)
СВЕ, парні, %	57	66
СВЕ, групові, %	5	12
СВЕ, часті, %	2	10
СВЕ, поодинокі, %	100	97
СВЕ, загальна кількість, n	39,5±13,6	348,6±140,5
ШЕС, парні, %	10	11
ШЕС, групові, %	7	18
ШЕС, часті, %	5	7
ШЕС, поодинокі, %	26	35
ШЕС, загальна кількість, n	51,2±27,7	211,3±108,0
midNN, мс	805,7±17,9	847,5±83,6
pNN50, %	15,2±2,4	11,2±1,5
SDNNi, мс	54,9±3,9	47,6±3,3



На останньому етапі роботи було проведено кореляційний аналіз у хворих на АХП та було виявлено наявність статично значимих ( $p < 0,05$ ) кореляційних зв'язків між показниками ВСР та гемодинамічними показниками у цій категорії хворих. Так показник SDNNi позитивно корелював із показником SEVR, який відображує стан субендокардіальної життєздатності серця ( $r = 0,28$ ). Чим більшою була ВСР тим меншою була вірогідність розвитку субендокардіальної ішемії у хворих на АХП (рис. 1).

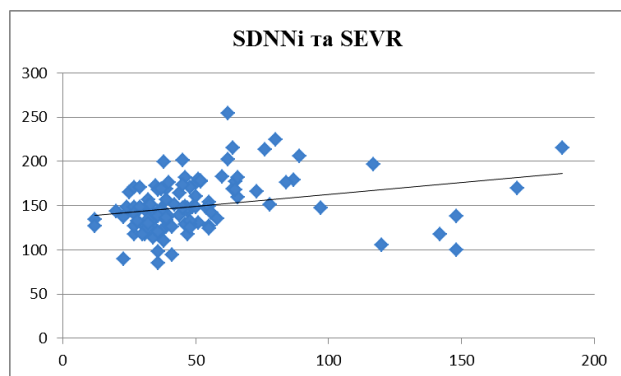


Рис. 1. Взаємозв'язок ВСР з рівнем субендокардіальної життєздатності в обстежених хворих на АХП ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,5$ )

Показник pNN50 позитивно корелював із співвідношенням швидкостей раннього діастолічного наповнення і наповнення в систолу передсердь (Е/А), що характеризує стан діастолічної функції лівого шлуночка ( $r = 0,45$ ) (рис. 2). Чим більшою була ВСР тим меншим було порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих.

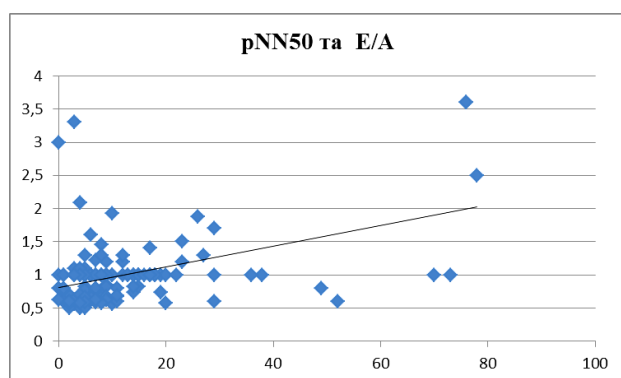


Рис. 2. Взаємозв'язок ВСР з Е/А в обстежених хворих на АХП ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,5$ )

## 6. Обговорення результатів дослідження

За даними добового моніторингу ЕКГ виявлено високу частоту реєстрації порушень ритму серця у хворих на бронхообструктивні захворювання, особливо часто шлуночкові та суправентрикулярні порушення ритму серця виявлялись у хворих на ХОЗЛ та АХП. При аналізі варіабельності серцевого ритму були визначені статистично значимо більш низькі часові показники у хворих на ХОЗЛ та АХП в порівнянні із такими хворих на БА. Ще більш негативні зміни зазначених показників серцевого ритму та варіабельності виявлялись у хворих на АХП із високим ступенем бронхообструкції, при виражених симптомах основного захворювання, та при супутній серцево-судинній патології.

У хворих на АХП було виявлено значимі статистично достовірні зв'язки між показниками варіабельності серцевого ритму та гемодинамічними параметрами.

Переважаюча симпатичної активності характерно для стану стресу організму та негативно впливає на діяльність серцево-судинної системи, призводить до розвитку тахікардії, порушень ритму, ішемії міокарду та підвищення артеріального тиску. В попередніх роботах встановлений взаємозв'язок між станом вегетативної нервової системи та смертністю від серцево-судинних захворювань, тож виявлені негативні зміни у окремих категоріях хворих на бронхообструктивні захворювання можуть вносити значний вклад у прогноз захворювання та виживаність цих пацієнтів [20,21].

## 7. Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ та сполучену бронхообструктивну патологію, відзначаються більш виражені зміни показників варіабельності серцевого ритму порівняно із хворими на БА.

2. Більш виражені негативні зміни ВСР виявлено у хворих на АХП із виразною симптоматикою та високим ступенем бронхообструкції. У цих категоріях хворих відзначається зниження впливу парасимпатичного відділу з переважанням впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що може бути однією із причин великої частоти виявлення порушень ритму серця.

3. Виявлено достовірні зв'язки варіабельності серцевого ритму та гемодинамічних показників у хворих на сполучену бронхообструктивну патологію.

## Література

1. Фещенко, Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії [Текст] / Ю. І. Фещенко // Астма та алергія. – 2015. – № 4. – С. 38–42.
2. Ячник, А. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності [Текст] / А. Ячник, А. Свінцицький, С. Шупер // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 38–42.
3. Мостовой, Ю. М. Бронхіальна астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання [Текст] / Ю. М. Мостовой // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (256). – С. 30–31.
4. Hillas, G. Managing comorbidities in COPD [Text] / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, N. Tzanakis // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – Vol. 10. – P. 95–109. doi: 10.2147/copd.s54473

5. Hines, K. L. Management of the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS): a Review of the Evidence [Text] / K. L. Hines, R. S. Peebles // Current Allergy and Asthma Reports. – 2017. – Vol. 17, Issue 3. – P. 15. doi: 10.1007/s11882-017-0683-4
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Electronic resource]. – GOLD, 2017. – Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
7. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes, P. G. J. Burney, E. K. Silverman, B. R. Celli, J. Vestbo, J. A. Wedzicha, E. F. M. Wouters // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 150–176. doi: 10.1038/nrdp.2015.76
8. Campo, G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management [Text] / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagu, S. Mascetti, S. Biscaglia, C. Ceconi et. al. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2015. – Vol. 29, Issue 2. – P. 147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
9. De Miguel-Diez, J. The association between COPD and heart failure risk: a review [Text] / J. De Miguel-Diez, J. Chancafe Morgan, R. Jimenez-Garcia // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – Vol. 8. – P. 305–312. doi: 10.2147/copd.s31236
10. Divo, M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres, C. Casanova, J. M. Marin et. al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 186, Issue 2. – P. 155–161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034oc
11. Xu, M. Asthma and Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality: A Meta-Analysis [Text] / M. Xu, J. Xu, X. Yang // Annals of Saudi Medicine. – 2017. – Vol. 37, Issue 2. – P. 99–105. doi: 10.5144/0256-4947.2017.99
12. Wang, L. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials [Text] / Wang, L., Gao, S., Yu, M., Sheng, Z., Tan, W. // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, Issue 6. – P. e0179335. doi: 10.1371/journal.pone.0179335
13. Yeh, J.-J. Association of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study [Text] / J.-J. Yeh, Y.-F. Wei, C.-L. Lin, W.-H. Hsu // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, Issue 10. – P. e017657. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017657
14. Ebi-Kryston, K. L. Breathlessness, Chronic Bronchitis and Reduced Pulmonary Function as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality among Men in England, Scotland and the United States [Text] / K. L. Ebi-Kryston, V. M. Hawthorne, G. Rose, M. J. Shipley, C. R. Gillis, D. J. Hole et. al. // International Journal of Epidemiology. – 1989. – Vol. 18, Issue 1. – P. 84–88. doi: 10.1093/ije/18.1.84
15. Yanbaeva, D. G. Systemic Effects of Smoking [Text] / D. G. Yanbaeva, M. A. Dentener, E. C. Creutzberg, G. Wesseling, E. F. M. Wouters // Chest. – 2007. – Vol. 131, Issue 5. – P. 1557–1566. doi: 10.1378/chest.06-2179
16. Rusinowicz, T. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD [Text] / T. Rusinowicz, T. M. Zielonka, K. Zycinska // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – P. 1–10. doi: 10.1007/5584\_2017\_41
17. Warnier, M. J. Cardiac Arrhythmias in Adult Patients with Asthma [Text] / M. J. Warnier, F. H. Rutten, J. A. Kors, J. W. J. Lammers, A. de Boer, A. W. Hoes, M. L. de Bruin // Journal of Asthma. – 2012. – Vol. 49, Issue 9. – P. 942–946. doi: 10.3109/02770903.2012.724132
18. Global initiative for asthma [Electronic resource]. – 2016. – Available at: <http://ginasthma.org/>
19. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
20. Thayer, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors [Text] / J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, J. F. Brosschot // International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 141, Issue 2. – P. 122–131. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543
21. Hillebrand, S. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression [Text] / S. Hillebrand, K. B. Gast, R. de Mutsert, C. A. Swenne, J. W. Jukema, S. Middeldorp et. al. // EP Europace. – 2013. – Vol. 15, Issue 5. – P. 742–749. doi: 10.1093/europace/eus341

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Яшина Л. О.  
Дата надходження рукопису 17.08.2017*

**Назаренко Ксенія Володимирівна**, кандидат медичних наук, відділення пульмонології, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського», вул. М. Амосова 10, м. Київ, Україна, 03680  
E-mail: k.nazarenko123@gmail.com