

Акгул Ф.¹, Батыралиев Т. А.², Фетцер Д. В.³, Сейфели Э.⁴,
Арыстан А. Ж.⁵, Сейдалиева Т.⁴, Гали Э.⁶, Ялцин Ф.⁴, Сидоренко Б. А.⁷

¹ Университет Бюлент Эджевит, Зонгулдак, Турция

² Университет Санко, Газиантеп, Турция

³ ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ Университет Мустафы Кемаля, Антакья, Турция

⁵ Больница Медицинского центра УД Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан

⁶ Государственная больница Антакья, Антакья, Турция

⁷ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

СНИЖЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: серповидно-клеточная анемия, легочная гипертензия, вариабельность ритма сердца.

Ссылка для цитирования: Акгул Ф., Батыралиев Т. А., Фетцер Д. В., Сейфели Э., Арыстан А. Ж., Сейдалиева Т., Гали Э., Ялцин Ф., Сидоренко Б. А. Снижение вариабельности ритма сердца у больных с серповидно-клеточной анемией при легочной артериальной гипертензии. Кардиология. 2019;59(4):39–44.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с серповидно-клеточной анемией (СКА) и оценка влияния легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на ВРС. *Материалы и методы.* Проведены исследование ВРС и эхокардиографическая доплеровская оценка систолического легочного артериального давления у 61 находящегося в стабильном состоянии пациента с СКА и 24 здоровых человек. *Результаты.* Низкочастотный компонент ВРС (LFP) и высокочастотный компонент ВРС (HFP) были снижены у пациентов с СКА по сравнению с таковыми у здоровых субъектов. У пациентов с СКА и ЛАГ были более низкие LFP и HFP, чем у пациентов без ЛАГ. У пациентов с СКА систолическое давление в легочной артерии проявляло статистически значимую отрицательную корреляцию с LFP и HFP. *Заключение.* ВРС значительно снижается у пациентов с СКА, особенно у пациентов с ЛАГ. Оценка ВРС может быть наиболее полезна при раннем выявлении пациентов с ЛАГ, которые могут иметь худший прогноз и более высокую смертность.

Akgul F.¹, Batyraliev T. A.², Fettser D. V.³, Seyfeli E.⁴,
Arystan A. G.⁵, Seydaliyeva T.⁴, Gali E.⁶, Yalcin F.⁴, Sidorenko B. A.⁷

¹ Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

² Sanko University, Gaziantep, Turkey

³ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

⁴ Mustafa Kemal University, Antakya, Turkey

⁵ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the RK, Astana, Kazakhstan

⁶ Antakya State Hospital, Antakya, Turkey

⁷ Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

DECREASED HEART RATE VARIABILITY IN SICKLE CELL ANEMIA AS EFFECT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: Sickle cell anemia; pulmonary hypertension; heart rate variability

For citation: Akgul F., Batyraliev T. A., Fettser D. V., Seyfeli E., Arystan A. G., Seydaliyeva T., Gali E., Yalcin F., Sidorenko B. A. Decreased Heart Rate Variability in Sickle Cell Anemia as Effect Pulmonary Arterial Hypertension. 2019;59(4):39–44.

SUMMARY

Decreased heart rate variability (HRV) is associated with increased mortality risk in various diseases. *The objective of this investigation:* to study HRV in patients with sickle cell anemia (SCA) and to assess the effect of pulmonary arterial hypertension (PAH) on HRV in these patients. *Materials and methods.* HRV registration and Doppler echocardiographic assessment of systolic pulmonary arterial pressure (PAP) was carried out in 61 stable patients with SCA and 24 healthy subjects. *Results.* Low frequency power (LFP) and high frequency power (HFP) were decreased in SCA patients compared to healthy subjects. Among SCA patients, PAH patients had lower

LFP and HFP than patients without PAH. In SCA patients, systolic PAP showed significant negative correlation with LFP and HFP. *Conclusion.* HRV is significantly decreased in SCA patients, especially in those with PAH. HRV may be particularly useful in early detection of PAH patients who may have worse prognosis and higher mortality risk.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) является генетическим заболеванием, развивающимся в результате мутации гемоглобина А в гемоглобин S. Пациенты с гомозиготной мутацией (генотипа SS гемоглобина) восприимчивы к гемолитической анемии и вазоокклюзионным осложнениям, которые приводят к повреждению тканей во многих органах, включая легкие [1]. При СКА часто развивается поражение легких, характеризующееся легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [2], при этом заболеваемость и смертность у пациентов с ЛАГ выше, чем у пациентов с СКА без ЛАГ [3].

У пациентов с ЛАГ сердечно-сосудистые вегетативные функции зачастую нарушены [4]. Компьютеризированный анализ variability ритма сердца (ВРС) является практичным неинвазивным методом исследования автономной функции сердца [5]. Следует отметить, что ВРС служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза в общей популяции, а снижение ВРС связано с повышенным риском смерти у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [6, 7].

Было сделано предположение, что у пациентов с СКА, особенно с ЛАГ, могут выявляться изменения активности вегетативной нервной системы, которые способствуют увеличению риска смерти при СКА.

Цель исследования состояла в изучении ВРС у пациентов с СКА и оценке влияния ЛАГ на параметры ВРС.

Материалы и методы

В исследование был включен 61 пациент с СКА. Все пациенты регулярно посещали гематолога, и были включены вне обострения, т.е. в фазу ремиссии. Критерии не включения пациентов в исследование: «кризис серповидных клеток»; острый коронарный синдром или переливание крови в течение предыдущих 6 нед; прием сердечно-сосудистых препаратов, которые могут влиять на ВРС, в течение последних 3 мес (например, диуретики, β -адреноблокаторы, антидепрессанты); ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек или беременность.

Контрольная группа состояла из 24 здоровых участников с нормальным уровнем гемоглобина.

Все участники исследования прошли стандартную электрокардиографию в 12 отведениях. Стационарные 15-минутные сегменты электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировали у всех пациентов в положении лежа на спине при нормальном дыхании. Анализ ВРС проводили с использованием программного обеспечения ВРС

(версия 4.2.0, Norav Medical Ltd). Определяли спектр мощности в заранее заданных полосах частот: общий (0–0,4 Гц), очень низкий (0,04 Гц), низкий (0,04–0,15 Гц) и высокочастотные (0,14–0,4 Гц) компоненты, отображенные в абсолютных значениях мощности (m^2).

Трансторакальную эхокардиографию проводили у всех пациентов с СКА и лиц контрольной группы на аппарате System Five («GE Vingmed Ultrasound», Норвегия). Все измерения осуществлял один и тот же кардиолог. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по методу Quinones [8]. Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux [9]. Систолическое давление в легочной артерии (sPAP) рассчитывали путем добавления градиента давления, полученного по уравнению Бернулли (при трикуспидальном потоке регургитации), к оценочному среднему давлению в правом предсердии [10, 11]. ЛАГ констатировали в случае, если sPAP превышало верхние пределы контрольных диапазонов [12].

Насыщение артериальной крови кислородом измеряли методом чрескожной пульсовой оксиметрии (Planar PL 1500, «Beaverton», США) в положении пациента сидя с использованием датчика насыщения кислородом на правом указательном пальце.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, информированное согласие было получено от всех пациентов до включения их в исследование.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия ЛАГ: 22 пациента с ЛАГ и 39 пациентов без ЛАГ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ SPSS версии 11.0. Статистический анализ проводили с применением критерия Стьюдента, критерия U Манна–Уитни и теста χ^2 . Непрерывные переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Корреляцию Пирсона использовали для оценки взаимосвязи между переменными. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Пациенты с СКА и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ритму сердца, систолическому и диастолическому артериальному давлению – АД (табл. 1). Однако у пациентов с СКА по сравнению с лицами контрольной группы частота дыхания была выше, а уровни гемоглобина и гематокрит – ниже ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с СКА по сравне-

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с СКА и контрольной группы

Показатель	Все пациенты с СКА (n=61)	Контрольная группа (n=24)	P	Группа СКА без ЛАГ (n=39)	Группа СКА с ЛАГ (n=22)	P
Возраст, годы	20,5±9,2	21,8±8,6	нд	20,1±8,5	21,2±8,9	нд
Мужчины/женщины	38/23	15/9	нд	23/16	15/7	нд
ИМТ, кг/м ²	20,3±2,6	19,8±2,9	нд	20,6±2,8	19,7±2,4	нд
САД, мм рт. ст.	102,4±9,6	105,4±9,2	нд	103,2±9,3	101,0±9,8	нд
ДАД, мм рт. ст.	63,4±10,7	64,6±9,2	нд	63,6±10,5	63,1±11,4	нд
ЧСС, уд/мин	78,2±14,6	76,2±10,5	нд	76,9±13,9	80,5±15,2	нд
ЧД в 1 мин	21,7±2,6	17,4±2,3	0,010	21,4±2,5	22,1±2,8	нд
Терапия гидроксимочевинной, %	65,6	-	-	64,1	68,2	нд
Гемоглобин, г/дл	8,6±1,6	13,4±1,6	<0,001	8,7±1,5	8,4±1,9	нд
Гематокрит, %	24,7±3,2	39,6±2,4	<0,001	24,9±2,4	24,3±3,7	нд
Гемоглобин F, %	9,6±7,2	-	-	10,2±7,5	8,5±6,3	нд
ЛП, см	3,4±0,6	2,9±0,4	<0,001	3,3±0,4	3,5±0,6	нд
Толщина МЖП, см	0,83±0,3	0,70±0,2	0,032	0,75±0,2	0,88±0,3	0,072
КДР ЛЖ, см	4,9±0,6	4,5±0,5	0,004	4,7±0,5	5,1±0,6	0,007
КСР ЛЖ, см	3,0±0,4	2,7±0,3	0,001	2,9±0,4	3,2±0,5	0,012
ФВ ЛЖ, %	72,3±5,6	73,6±4,7	нд	72,7±5,8	71,3±6,3	нд
ИММЛЖ, г/м ²	82,9±21,7	54,5±18,9	<0,001	65,2±20,6	87,8±23,5	<0,001
sPAP, мм рт. ст.	31,3±8,9	22,1±5,5	<0,001	25,4±5,6	41,5±6,1	<0,001
Насыщение кислородом, %	93,5±1,8	97,4±1,1	<0,001	94,6±1,7	92,5±1,8	<0,001

Здесь и в табл. 2, 3: СКА – серповидноклеточная анемия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – число дыханий; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; sPAP – систолическое давление в легочной артерии; нд – недостоверно.

Таблица 2. Параметры ВРС у пациентов с СКА и контрольной группы

Параметр	Все пациенты с СКА (n=61)	Контрольная группа (n=24)	p
TP, мс ²	817,6±414,3	1180,8±551,8	0,004
VLFP, мс ²	364,5±209,4	462,2±236,6	0,087
LFP, мс ²	259,1±157,3	420,1±239,4	0,005
HFP, мс ²	156,1±106,3	238,3±144,2	0,009
LFP/HFP	2,24±1,8	2,25±1,9	0,903

Здесь и в табл. 3: ВРС – вариабельность ритма сердца; TP – общая мощность спектра; VLFP – очень низкочастотный компонент ВРС; LFP – низкочастотный компонент ВРС; HFP – высокочастотный компонент ВРС.

нию с лицами контрольной группы были больше ($p<0,05$) размер левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и sPAP. Статистически значимые различия при оценке ФВ ЛЖ между группами сравнения не выявлены. Уровень насыщения кислородом артериальной крови у пациентов с СКА был ниже, чем у лиц контрольной группы ($p<0,001$).

Между группами пациентов с СКА и ЛАГ и с СКА без ЛАГ не было статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений, частоте дыхания, проценту потребления гидроксимочевинной, диаметру ЛП, ФВ ЛЖ, содержанию гемоглобина, гематокрита и концентрации гемоглобина F (см. табл. 1).

Однако у пациентов с СКА с ЛАГ по сравнению с группой пациентов с СКА без ЛАГ толщина МЖП, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, индекс ММЛЖ и sPAP были выше, а уровни насыщения кислородом артериальной крови – ниже ($p<0,05$).

Результаты анализа ВРС у пациентов с СКА и контрольной группы представлены в табл. 2 и 3. Общая мощность спектра (TP), низкочастотный компонент ВРС (LFP) и высокочастотный компонент ВРС (HFP) были снижены у пациентов с СКА по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p<0,01$; см. табл. 2). В то же время статистически значимых различий по очень низкочастотному компоненту ВРС (VLFP) и отношению LFP/HFP между пациентами с СКА и контрольной группой установлено не было.

Двухмерный корреляционный анализ у пациентов с СКА (без ЛАГ и с ЛАГ) показал, что sPAP отрица-

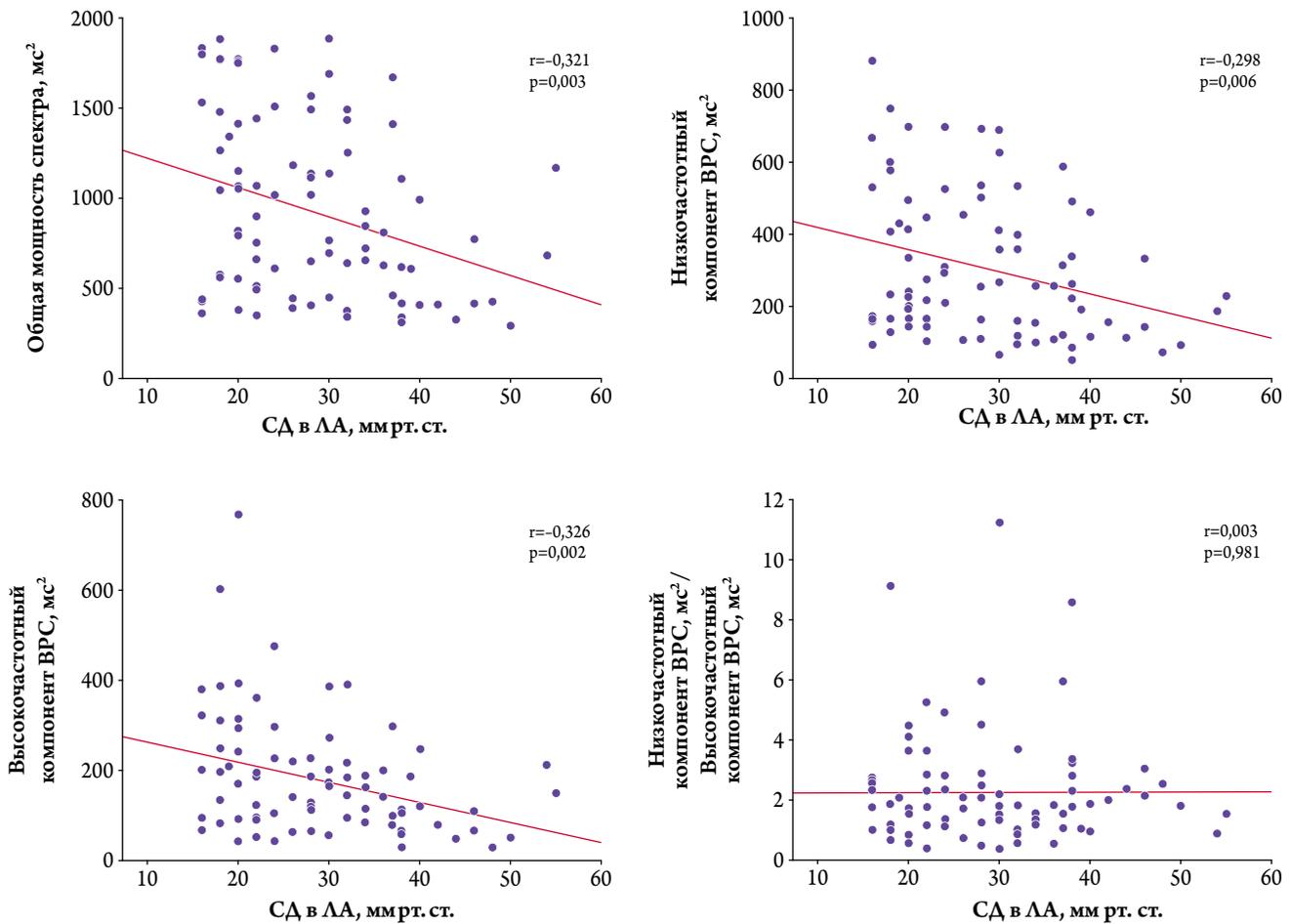


Рис. 1. Соотношение ВРС и систолическое давление в легочной артерии у больных с СКА.

Таблица 3. ВРС у пациентов с СКА

Параметр	СКА без ЛАГ (n=39)	СКА с ЛАГ (n=22)	Р
TP, мс ²	924,8±428,5	627,6±315,7	0,006
VLFP, мс ²	397,6±221,5	306,0±175,9	0,126
LFP, мс ²	291,3±166,4	201,9±123,2	0,029
HFP, мс ²	180,1±129,2	113,5±74,4	0,014
LFP/HFP	2,26±1,9	2,19±1,7	0,610

тельно коррелировало с TP ($r=-0,321$; $p=0,003$), LFP ($r=-0,298$; $p=0,006$) и HFP ($r=-0,326$; $p=0,002$; см. рисунок 1). При этом sPAR не коррелировало с отношением LFP/HFP ($r=0,003$; $p=0,981$).

У пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами с СКА без ЛАГ были снижены TP, LFP и HFP ($p<0,05$; см. табл. 3). Статистически значимые различия VLFP и LFP/HFP между группами пациентов с СКА без ЛАГ и с ЛАГ не выявлены.

Обсуждение

В настоящем исследовании LFP и HFP были значительно снижены у пациентов с СКА, особенно у пациентов с ЛАГ. У пациентов с СКА была установлена отрицательная связь между sPAR и параметрами ВРС.

Оценка ВРС – практичный и неинвазивный метод исследования симпатических и парасимпатических функций вегетативной нервной системы [5]. Известно, что ВРС состоит из нескольких разных компонентов. Так, LFP отражает модуляцию симпатического и парасимпатического тонусов, тогда как HFP – парасимпатический тонус [5]. Хотя точное физиологическое значение VLFP не до конца изучено, было высказано предположение, что на VLFP влияют терморегуляция, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и периферический вазомоторный тонус [5]. Снижение ВРС было признано маркером неблагоприятного прогноза при некоторых заболеваниях, а также в общей популяции [6, 7].

В настоящее время доступны довольно ограниченные данные по ВРС при СКА [13, 14]. J. C. Romero Mestre и соавт. сообщили, что у 58,3% пациентов с СКА отмечена сниженная автономная сердечно-сосудистая функция; это установлено, по меньшей мере, по двум аномальным значениям сердечно-сосудистых вегетативных функциональных теста, включая ВРС [13]. В другом исследовании, проведенном P. Coppes и соавт., сообщается, что по сравнению с контрольной группой носители серповидных клеток имели сниженную ВРС [14]. Полученные нами данными подтверждают эти сообщения: в проведенном исследовании обнаружено снижение ВРС у пациентов с СКА.

Более низкие LFP и HFP в нашем исследовании у пациентов с СКА по сравнению с контрольной группой могут предполагать снижение как симпатической, так и вагусной активности при СКА. Точный механизм, ответственный за снижение ВРС, пока неизвестен. Считается, что существует несколько возможных патофизиологических изменений, связанных с СКА, которые могут быть причиной снижения ВРС. При СКА капилляры часто заполняются серповидными эритроцитами, что приводит к микроциркуляторным изменениям и ишемии миокарда [15]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований перфузии миокарда, которые показали высокую частоту перфузионных аномалий у пациентов с СКА [16]. В другом исследовании было установлено, что ВРС нарушена в случае ишемии миокарда [17]. Таким образом, связанная с СКА ишемия миокарда может вызвать снижение ВРС. Другим возможным механизмом снижения ВРС у пациентов с СКА может быть субклиническая окклюзия капилляров серповидными клетками, которая может возникать в любой части нервной системы. Эта окклюзия капилляров также может вызвать вегетативную дисфункцию у пациентов с СКА. Кроме того, гипоксия может вызвать нарушение электрофизиологической функции нервов [18]. Поскольку насыщение кислородом артериальной крови у пациентов с СКА было значительно ниже, чем у испытуемых в контрольной группе, можно допустить, что хроническая гипоксия может вызвать гипоксическое повреждение нерва, а это приводит к снижению симпатической и вагусной активности сердца при СКА. В предыдущем исследовании, проведенном А. G. Stewart и соавт., было показано, что субклиническая парасимпатическая вегетативная нейропатия является признаком гипоксической хронической обструктивной болезни легких, а степень парасимпатической вегетативной дисфункции коррелирует с парциальным давлением O_2 в артериальной крови [18].

Исследования ВРС у пациентов с гипертрофией миокарда показали, что параметры ВРС связаны с массой миокарда ЛЖ [19, 20]. Поскольку у обследованных

нами пациентов с СКА масса миокарда ЛЖ была больше, чем у здоровых испытуемых из контрольной группы, снижение ВРС у пациентов может быть частично обусловлено увеличением массы миокарда ЛЖ. Магнитно-резонансная томография сердца и аутопсия показали диффузный фиброз миокарда и дегенеративные изменения в проводящей системе сердца при СКА [21, 22]. Эти дегенеративные изменения могут влиять на ВРС, как и в случае острого инфаркта миокарда [23].

Известно, что ЛАГ является частым осложнением СКА [2]. По сравнению с пациентами без ЛАГ у пациентов с ЛАГ гораздо выше смертность [3, 24]. Полученные в настоящем исследовании результаты в виде снижения LFP и HFP у пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами без ЛАГ подтверждают данные предыдущих исследований, в которых была установлена более высокая смертность при ЛАГ [3, 24]. Автономная дисфункция у пациентов с ЛАГ может способствовать развитию аритмий и, таким образом, увеличению смертности [25].

В настоящее время неизвестны точные механизмы, ответственные за снижение ВРС у пациентов с ЛАГ по сравнению с пациентами без ЛАГ. Предполагаем, что патофизиологические изменения, которые снижают ВРС, могут быть более выраженными у пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами с СКА без ЛАГ.

Заключение

Вариабельность ритма сердца значительно снижается у пациентов с серповидноклеточной анемией на доклинической стадии заболеваний сердца, преимущественно у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Оценка вариабельности ритма сердца может быть особенно полезна при раннем выявлении легочной артериальной гипертензии и пациентов с повышенным риском неблагоприятного прогноза и риском смерти. Дальнейшие исследования должны быть проведены с целью уточнения механизмов снижения вариабельности ритма сердца при серповидноклеточной анемии, особенно у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Information about the author:

Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

Cardiology Department

Akgul Ferit – MD, professor.

E-mail: ferit326@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Touré Fall AO, Thiam D, Diakhaté L. Homozygous sickle cell disease in patients above 20 years of age: follow-up of 108 patients in Dakar. *La Revue De Medecine Interne*. 2003;24(11):711–5. PMID: 14604747
2. Akgül F, Yalçın F, Babayigit C, Seyfeli E, Seydaliyeva T, Gali E. Right Ventricular and Pulmonary Function in Sickle Cell Disease Patients with Pulmonary Hypertension. *Pediatric Cardiology*. 2006;27(4):440–6. DOI: 10.1007/s00246-006-1257-8

3. Castro O. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood*. 2003;101(4):1257–61. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0948
4. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;934:9–22. DOI: 10.1007/5584_2016_18
5. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*. 2016;35(1):22. DOI: 10.1186/s40101-016-0113-7
6. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *Journal of Internal Medicine*. 2006;260(4):377–87. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x
7. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793–8. PMID: 11574444
8. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1981;64(4):744–53. PMID: 7273375
9. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1987;9(2 Pt 2):II19-26. PMID: 2948914
10. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6(4):750–6. PMID: 4031289
11. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66(4):493–6. PMID: 2386120
12. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104(23):2797–802. PMID: 11733397
13. Romero Mestre JC, Hernández A, Agramonte O, Hernández P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 1997;7(3):121–5. PMID: 9232355
14. Connes P, Martin C, Barthelemy J-C, Monchanin G, Atchou G, Forsuh A et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2006;26(2):87–91. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2006.00655.x
15. Sarelius IH. Invited editorial on “Effect of RBC shape and deformability on pulmonary O₂ diffusing capacity and resistance to flow in rabbit lungs”. *Journal of Applied Physiology*. 1995;78(3):763–4. DOI: 10.1152/jappl.1995.78.3.763
16. Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y. Abnormalities of myocardial perfusion in sickle cell disease in childhood: a study of myocardial scintigraphy. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. 2003;96(5):507–10. PMID: 12838842
17. Manfredini O, Pizzi C, Trerè D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2003;24(17):1560–6. PMID: 12927191
18. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *The European Respiratory Journal*. 1991;4(10):1207–14. PMID: 1804668
19. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy – Relation to left ventricular mass and etiology. *American Heart Journal*. 2006;151(4):829–36. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.016
20. Stolarz K, Olszanecka A, Rajzer M, Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K. Heart rate variability in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Przełąd Lekarski*. 2002;59(9):703–5. PMID: 12632890
21. Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P, Towbin JA et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood*. 2017;130(2):205–13. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767624
22. James TN, Riddick L, Massing GK. Sickle cells and sudden death: morphologic abnormalities of the cardiac conduction system. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1994;124(4):507–20. PMID: 7930876
23. Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LEB, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*. 2012;45(5):450–8. PMID: 22370707
24. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(9):886–95. DOI: 10.1056/NEJMoa035477
25. Cannillo M, Grosso Marra W, Gili S, D’Ascenzo F, Morello M, Mercante L et al. Supraventricular Arrhythmias in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(12):1883–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.039

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)