

УДК 616.831-005.4-002.2:616.12-073.97

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНІСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЧАТКОВИМИ ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

© М. А. Тріщинська

На тлі підвищення загального тону парасимпатичної ланки автономної нервової системи (АНС) у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку та ознаками легкої церебральної атрофії, за умов розвитку судиннорухової дисфункції ендотелію (переважно вазоконстрикторної ланки) спостерігалось збільшення активності симпатичних впливів АНС

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, початкові прояви, варіабельність ритму серця, ендотеліальна дисфункція

*We carried out the research, aimed at the assessment of the features of vegetative balance state and of the character of interconnection with endothelial function in patients with primary manifestations of chronic cerebral ischemia (CCI).*

**Material and methods.** There were examined 108 persons with primary manifestations of CCI. Patients were divided in two groups depending on presence of neuroimaging changes in brain of probably vascular origin, and patient of 2 group were divided in two subgroups (A and B) according to absence and presence of cerebral atrophy. All patients underwent generally clinical, clinical-neurological, clinical-instrumental and clinical-laboratory examinations. For the study of the heart rhythm variability (HRV) the Holter monitoring of ECG was carried out. The vasomotor function of endothelium was assessed by the content of endothelin-1 (ET-1) and nitrite in blood plasma.

**Results and discussion.** In persons of all groups the increase of value of HRV parameters were observed reliably more often than their decrease ( $p < 0,05$ ) that could testify to the higher activity of parasympathetic link of regulation. The reverse moderate correlation was revealed between SDNN index and ET-1 level ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,018$ ).

The increase of intima-media complex (IMC) thickness was associated with index SDNN ( $\chi^2_{(2)} = 6,5$ ;  $V$  Cramer = 0,358,  $p = 0,038$ ) and index SDANN ( $\chi^2_{(2)} = 5,85$ ;  $V$  Cramer = 0,339,  $p = 0,05$ ).

**Conclusions.** On the background of increase of the general tone of parasympathetic link in persons with primary manifestations of CC, the signs of decrease of brain and vasomotor dysfunction, an increase of activity of ANS sympathetic link was observed

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, primary manifestations, heart rhythm variability, endothelial dysfunction

### 1. Вступ

Хронічна ішемія мозку займає провідні позиції у структурі причин інвалідизації населення у нашій країні та у всьому світі [1]. Одним із найбільш значущих судинних факторів ризику (СФР) церебро-васкулярної патології є артеріальна гіпертензія (АГ), для якої характерним є переважне поступове ураження дрібних судин головного мозку, результатом чого є дрібно вогнище дифузне ураження головного мозку і навіть розвиток німих інфарктів [2, 3].

При хронічній ішемії мозку розповсюдженим є ураження гіпокампу, таламусу, перикальозних ділянок, базальних гангліїв та глибинних відділів скроневих і тім'яних часток, іншими словами, ділянок мозку які приймають участь у регуляції вегетативних функцій. Вважається, що ураження цих ділянок відповідальне за формування надсегментарних перманентних або пароксизмальних вегетативних порушень, досить характерних для клінічних проявів цереброваскулярної недостатності [4].

Відомо, що зміна серцевого циклу від скорочення до скорочення відображає баланс впливу симпатичної і парасимпатичної ланок автономної нервової системи (АНС) [5]. Іншими словами, одним

із універсальних критеріїв оцінки впливів АНС є варіабельність ритму серця (ВРС) – вираженість коливань частоти ритму серця відносно її середнього рівня [6].

### 2. Обґрунтування дослідження

Є данні, що порушення ВРС може бути предиктором серцево-судинних ускладнень [5, 7]. Зміни у ВРС описані у пацієнтів з органічною патологією головного мозку, в тому числі при дисциркуляторній енцефалопатії [8]. Однак, дані відносно характеру вегетативних порушень на різних стадіях ХІМ, особливо на початкових етапах розвитку патологічного процесу, висвітлені недостатньо. Данні відносно характеру змін ВРС при початкових проявах ХІМ могли б мати клініко-діагностичне значення для вибору тактики лікування пацієнтів з СФР.

Слід зазначити, що одним із початкових етапів реалізації негативного впливу СФР є ендотеліальна дисфункція, тому визначення характеру взаємозв'язків судиннорухової функції ендотелію з вегетативним балансом АНС може мати клініко-прогностичне значення для своєчасного виявлення початкових проявів ХІМ [2, 9, 10].

### 3. Мета дослідження

Нами було проведено дослідження, метою якого була оцінка особливостей стану вегетативного балансу та характеру взаємозв'язку з ендотеліальною функцією у пацієнтів з початковими проявами ХІМ.

### 4. Матеріал і методи дослідження

В ході дослідження було обстежено 108 осіб (33 чоловіки та 75 жінок) середнього віку  $49,5 \pm 8,2$  років з судинними факторами ризику (СФР) і відповідними клінічними проявами початкових проявів ХІМ, які знаходилися на лікуванні у Київській міській клінічній лікарні № 9.

Всім пацієнтам проводилися загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні обстеження. У дослідження включалися особи без змін на МРТ головного мозку, а також пацієнти з криблорами, поодинокими вогнищами ймовірно судинного походження, діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв, допускалася наявність локального лейкоареозису навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків, легкий ступінь церебральної атрофії. Пацієнти з відповідними клінічними проявами, СФР та без ознак ураження головного мозку ймовірно судинного генезу за даними МРТ склали групу 1 ( $n=48$ ), з медіаною віку 47,0 (41,0–51,0) років. Хворі з початковими клінічними проявами ХІМ та ознаками легкого ураження головного мозку ймовірно судинного генезу за даними МРТ відносили у групу 2: групу 2А ( $n=43$ ) склали пацієнти без ознак зменшення маси мозку з медіаною віку 54,5 (49,3–57,0) років, тоді як у групу 2Б ( $n=17$ ) ввійшли особи з ознаками легкої церебральної і/або кіркової атрофії з медіаною віку 56,1 років (51,0–61,3). У дослідження не включалися пацієнти з гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, АГ III стадії або ступеня.

Варіабельність серцевого ритму (ВРС) оцінювали за даними Холтерівського 24-годинного моніторингу (ХМ) ЕКГ [2, 11]. Оцінка ВРС проводилася за умови збереженого синусового ритму та провідності серця. Під час аналізу результатів ХМ, виділялися дві основні функції ВРС: розбросу і концентрації, які характеризували основний рівень функціонування синусового вузла [12].

Функцію розбросу відображали показники стандартного відхилення розподілу RR інтервалів (SDNN, індекс SDNN і індекс SDANN). Показник SDNN використовували для оцінки більш повільних коливань ЧСС, який залежав від активності парасимпатичного і симпатичного відділів АНС і характеризував вегетативний баланс загалом. Оцінка SDNN, як і SDANN та iSDNN не дозволяла диференціювати вплив окремих ланок АНС [6].

Показник rMSSD у класичній інтерпретації розглядався, як властивість синусового вузла до концентрації ритму серця. При підвищенні ЧСС (підвищення основного рівня функціонування синусового вузла) на тлі посилення симпатичних впливів відмічалось зменшення показника rMSSD, тобто посилення концентрації. І навпаки, при наростанні брадикардії, на

тлі посилення тону вагусу, концентрація ритму знижувалася, а показник rMSSD відповідно зростав [13].

Відповідно до рекомендацій експертів American College Cardiology та American Heart Association аналіз ВРС за даними ХМ проводили часовим методом (time domain), як методу з більш відпрацьованими клінічними інтерпретаціями і який менше залежав від технічних аспектів проведення дослідження [14]. Основою часового аналізу ВРС була статистична оцінка змін тривалості послідовних інтервалів R-R, які відбувалися протягом різних проміжків часу [6].

Часові показники, які аналізувалися включали наступні: (1) SDNN – стандартне відхилення всіх нормальних синусових інтервалів R-R за весь період вимірювання, де NN значило ряд нормальних інтервалів («normal to normal») за виключенням екстрасистол. Нормальне значення SDNN знаходилося в межах  $144 \pm 39$  мс, але існують вікові і статеві особливості [15, 16]. Ріст SDNN вказував на посилення автономної регуляції, тобто вплив парасимпатичної ланки, що частіше спостерігалось під час сну. Зменшення SDNN вказувало на посилення симпатичної регуляції, яка пригнічує активність автономного контуру. (2) SDANN – стандартне відхилення (SDNN) середніх нормальних синусових інтервалів R-R всіх 5-хвилинних періодів за весь час спостереження (в нормі –  $127 \pm 35$  мс). (3) Індекс SDANN – середня від всіх стандартних відхилень всіх нормальних інтервалів R-R для всіх 5-хвилинних сегментів запису за весь час спостереження. (4) Індекс SDNN, мс – середнє значення стандартних відхилень від середніх тривалостей синусових інтервалів RR, розрахованих на всіх 5-хвилинних ділянках ЕКГ-запису. Ступінь коливань ЧСС протягом невеликих проміжків часу краще було оцінювати за показниками rMSSD та pNN50, які переважно визначали активність парасимпатичного відділу АНС (5) rMSSD – корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів R-R. В нормі значення цього показника знаходиться в межах  $27 \pm 12$  мсек. (6) pNN50 – відсоток сусідніх інтервалів R-R, які розрізняються більше, ніж на 50 мсек, показник переважання парасимпатичного впливу над симпатичною регуляцією.

Визначення рівня ендотеліну – 1 (ЕТ-1) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG Instruments Inc., (США). Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA), точніше, ферментний імуносорбентний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) – імунологічний метод для кількісного визначення наявності певних антигенів (ЕТ-1), шляхом реакції антиген-антитіло. Чутливість методу складала 0,06 нг/мл. Діапазон чутливості складав від 0 до 25 нг/мл.

Оскільки оксид азоту представляє собою вільний радикал з коротким періодом напівжиття (близько 5 с), його рівень оцінювали опосередковано за вмістом стабільного метаболіту – нітриту (мкмоль/л). Визначення нітритів проводилося за допомогою фотометричного

методу та реактиву Грісса (Sigma-Alorich). Використовувався спектрофотометр із зеленим світлофільтром оптичної густини 520 нм. За допомогою калібрувального графіку встановлювався вміст нітрит-іонів, які найбільш точно відображали рівень оксиду азоту.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми SPSS 20.0. Використовувалися непараметричні методи статистики, в зв'язку з відмінним від нормального розподілом отриманих даних. Критерій U Манна Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмана. Значення рівня істотності різниці становив  $p < 0,05$  при порівнянні двох груп і  $p < 0,017$  при порівнянні трьох груп.

### 5. Результати дослідження

Проведення ХМ шляхом аналізу ВРС дозволило оцінити стан балансу між симпатичною та парасимпатичною ланками АНС у пацієнтів з початковими проявами ХІМ.

Розподіл показників ВРС серед обстежених пацієнтів в залежності від ступеня структурного ураження головного мозку наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл показників ВРС у пацієнтів різних груп з початковими проявами ХІМ

Показник	Група 1 (n=48)	Група 2А (n=43)	Група 2Б (n=17)
	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
SDNN, мс	151,0 (125,0-175,0)	147,0 (116,0-167,0)	132,0 (106,5-153,5)
iSDANN, мс	130,5 (100,5-162,8)	137,0 (108,0-151,0)	114,0 (97,5-136,5)
iSDNN, мс	59,0* (48,3-76,3)	58,0 (46,0-66,0)	47,0 (41,5-53,0)
rMSSD, мс	36,0* (25,3-50,3)	36,0 (24,0-55,0)	27,0 (21,5-45,5)
pNN50, %	7,7* (3,4-13,5)	4,9 (2,7-12,8)	2,6 (1,0-4,2)

Значення рівня істотності  $p < 0,05$  (\* –  $p < 0,017$ ) для критерію Манна-Уїтні за відповідним показником: \* – при порівнянні осіб групи 1 та групи 2Б.

Звернувши увагу на значну варіабельність значень показників ВРС (як вище, так і нижче нормативних значень) був проведений аналіз частоти відхилення даних, який наведений у табл. 2.

При порівнянні пацієнтів груп, різниці за зустрічаємністю показників ВРС відповідно вище або нижче нормативних значень виявлено не було.

В ході порівняльного аналізу було виявлено, що пацієнти груп відрізнялися за рівнем деяких лабораторних показників. А саме, пацієнти груп з початковими проявами ХІМ відрізнялися за рівнем нітриту та ET-1. Нижче наведені данні, щодо зіставлення біохімічних показників та показників коагулограми у пацієнтів груп (табл. 3).

Таблиця 2  
Розповсюдженість відхилень відповідних показників ВРС (% (n)) за даними ХМ серед пацієнтів з початковими проявами ХІМ різних груп

Показник	Група 1 (n=48)		Група 2А (n=43)		Група 2Б (n=17)	
	Вище норми	Нижче норми	Вище норми	Нижче норми	Вище норми	Нижче норми
SDNN, мс	39,6 % (19)	8,3 % (4)	41,9 % (18)	9,3 % (4)	23,5 % (4)	5,9 % (1)
iSDANN, мс	29,2 % (14)	8,3 % (4)	41,9 % (18)	7,0 % (3)	17,6 % (3)	5,9 % (1)
iSDNN, мс	25,0 % (12)	6,4 % (3)	27,9 % (12)	9,3 % (4)	23,5 % (4)	–
rMSSD, мс	45,8 % (22)	8,3 % (4)	50,0 % (21)	4,8 % (2)	23,5 % (4)	5,9 % (1)
pNN50, %	19,1 % (9)	12,8 % (6)	25,6 % (11)	4,7 % (2)	17,6 % (3)	23,5 % (4)

Таблиця 3

Зіставлення показників коагулограми та біохімічного дослідження крові у пацієнтів груп з початковими проявами ХІМ

Показник	Група 1	Група 2А	Група 2Б
	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,0 (3,2-4,3)	3,6 (3,3-4,3)	3,7 (3,2-4,5)
ПТІ, %	100,0 (96,5-102,8)	100,0 (99,0-102,0)	102,0 (99,0-103,0)
ПЧ, с	15,0 (14,0-16,3)	15,0 (15,0-16,0)	15,0 (14,0-16,0)
Нітрит, мкмоль/л	5,2* (4,8-6,8)	3,6 (2,4-4,2)	2,3# (1,8-4,2)
ET-1, нг/мл	0,2* (0,16-0,4)	0,5** (0,3-1,4)	2,0# (0,6-2,5)

Примітка: значення рівня істотності  $p < 0,05$  для критерію U Манна-Уїтні за дослідним показником: \* – при порівнянні пацієнтів груп 1 і 2А; # – при порівнянні пацієнтів груп 1 і 2Б; \*\* – при порівнянні пацієнтів груп 2А і 2Б

Хотілось би окремо відмітити ряд асоціативних зв'язків між показниками ВРС та даними біохімічного аналізу крові і коагулограми через достатньо високу щільність зв'язків. А саме, був виявлений статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ та показником SDNN ( $r=0,446$ ,  $p=0,015$ )). Показник протромбінового індексу (ПТІ) корелював з SDNN ( $r=-0,468$ ,  $p=0,043$ ) та індексом SDANN ( $r=-0,528$ ,  $p=0,02$ ). Протромбіновий час (ПЧ) корелював з показником SDNN ( $r=0,523$ ,  $p=0,031$ ), індексом SDANN ( $r=0,604$ ,  $p=0,01$ ).

Збільшення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) у внутрішніх сонних артеріях асоціювалося із показником SDNN ( $\chi^2_{(2)} = 6,5$ ; V Крамера=0,358,  $p=0,038$ ) та з індексом SDANN ( $\chi^2_{(2)} = 5,85$ ; V Крамера=0,339,  $p=0,05$ ).

Статистична обробка отриманих в ході 24-годинного ХМ даних щодо ВРС показала наявність

ряду кореляційних зв'язків з біохімічними показниками ендотеліальної функції. На тлі відсутності зв'язків показників ВРС з рівнем нітриту, був виявлений статистично значущий зворотній, помірної щільності кореляційний зв'язок між індексом SDNN та рівнем ET-1 ( $r=-0,352$ ,  $p=0,018$ ).

Відхилення рівня нітриту (як підвищення, так і зниження відносно нормативних значень) статистично значущо асоціювалося із відхиленням індексу SDNN ( $\chi^2_{(2)} = 5,96$ ;  $V$  Крамера= $0,303$ ,  $p=0,05$ ), що вказувало на наявність помірної щільності зв'язку вже при патологічному стані.

### 6. Обговорення результатів дослідження

При аналізі даних, наведених у табл. 1, була виявлена статистично значуща різниця лише за показником pNN50 між пацієнтами без ознак ураження головного мозку та хворими з структурними змінами у головному мозку, включаючи початкові прояви церебральної атрофії, що свідчило про значущо більшу активність симпатичної ланки АНС у осіб групи 2Б.

Був виявлений помірний, зворотній кореляційний зв'язок між судиноруховою функцією ендотелію (а саме її вазоконстрикторною ланкою) та показником балансу впливів симпатичної і парасимпатичної ланок АНС. Зворотній напрямок зв'язку дозволяє припустити наявність тенденції до зниження показника iSDNN, тобто збільшення активності симпатичної ланки по мірі збільшення рівня ET-1 і розвитку ендотеліальної дисфункції, але із значною варіабельністю зв'язку, оскільки доля прогнозованої дисперсії була незначна – 12,39 %.

У осіб всіх груп достовірно ( $p<0,05$ ) частіше спостерігалось збільшення значення показників ВРС ніж їх зниження, що могло відображати тенденцію до посилення ролі у вегетативній регуляції парасимпатичних впливів (SDNN, індекс SDANN). На вищу активність парасимпатичної ланки регуляції вказувала і статистично значущо більша доля пацієнтів з підвищеними показниками концентрації серцевого ритму, які відображали активність вегетативного контуру регуляції (табл. 2).

Був встановлений статистично значущий помірний асоціативний зв'язок між маркером атеросклеротичного процесу (потовщення КІМ) та порушенням вегетативного балансу (відхилення показників SDNN та індексу SDANN).

Було виявлено, що відхилення рівня нітриту супроводжувалося порушенням балансу впливів різних ланок АНС у пацієнтів з початковими проявами ХІМ.

Враховуючи наявність статистично значущих зв'язків біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію з індексом SDNN, можна припустити, що судинорухова ЕД мала вплив і на порушення автономного кола регуляції функції серця та баланс АНС взагалі. Оскільки напрямок зв'язку був встановлений лише з рівнем ET-1, вірогідно, що по мірі збільшення рівня ET-1, а відповідно розвитку судинорухової ендотеліальної дисфункції спостерігалася тенденція

до зниження індексу SDNN – відповідно пригнічення активності автономного контуру, що зазвичай супроводжувалося посиленням симпатичних впливів.

### 7. Висновки

У пацієнтів з початковими проявами ХІМ та ознаками ураження головного мозку, включаючи помірне зменшення маси мозку, а також на тлі ендотеліальної дисфункції (на тлі підвищення рівня ET-1 спостерігалася тенденція до зниження індексу SDNN) була виявлена значущо більша активність симпатичної ланки АНС (Ме показника pNN50 склала 2,6 %) у порівнянні з особами без ураження головного мозку (Ме показника pNN50 склала 7,7 %).

В той же час у осіб всіх трьох груп достовірно частіше спостерігалось збільшення показників ВРС (а саме показників розсіяння SDNN (23,5–41,9 %) та індекс SDANN (17,6–41,9 %) ніж їх зниження (5,9–9,3 % та 5,9–8,3 % відповідно), що могло свідчити про тенденцію до переважання парасимпатичних впливів. На вищу активність парасимпатичної ланки регуляції вказувало і статистично значущо більша доля пацієнтів з підвищеними показниками концентрації серцевого ритму (rMSSD (23,5–50,0 %) та pNN50 (19,1–25,6).

### Література

1. Мищенко, Т. С. Хроническая ишемия мозга (критерии диагностики, новые возможности лечения) [Текст] / Т. С. Мищенко, И. А. Лапшина, В. Н. Мищенко // Украинский медицинский часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 101–104.
2. Goff, D. C. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk [Text] / D. C. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady, R. B. D'Agostino, R. Gibbons et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 129, Issue 25. – P. S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
3. Kokubo, Y. Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases. Comparison of Lifestyle Factors in Westerners and East Asians [Text] / Y. Kokubo // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, Issue 4. – P. 655–660. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.00543
4. Смышляева, О. М. Вариабельность ритма сердца у больных дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / О. М. Смышляева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 800–803.
5. Heart Rate Variability: Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use [Text] // Circulation. – 1996. – Vol. 93, Issue 5. – P. 1043–1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043
6. Жарінов, О. Й. Холтерівське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання [Текст] / О. Й. Жарінов, М. С. Сороківський, У. П. Черняга-Ройко // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 122–132.
7. Котельников, С. А. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах [Текст] / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак и др. // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
8. Татаренко, С. А. Вегетативная дисрегуляция в группах больных опухолью головного мозга в сравнении с дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / С. А. Татаренко, Б. Н. Бейн // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1 (2). – С. 83–87.

9. Aird, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms [Text] / W. C. Aird // Circulation Research. – 2007. – Vol. 100, Issue 2. – P. 158–173. doi: 10.1161/01.res.0000255691.76142.4a

10. Rajendran, P. The Vascular Endothelium and Human Diseases [Text] / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki, D. Sakthisekaran, G. Sethi, I. Nishigaki // International Journal of Biological Sciences. – 2013. – Vol. 9, Issue 10. – P. 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502

11. Нечесова, Т. А. Метод профилактики эссенциальной артериальной гипертензии, основанный на ранней диагностике и комплексном лечении стресс-индуцированной гипертензии [Текст] / Т. А. Нечесова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко и др. – Минск, 2013. – 7 с.

12. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца [Текст] / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова; под ред. А. В. Ардашева // Клиническая аритмология. – М.: Медпрактика, 2009. – С. 119–156.

13. Бобров, В. О. Амбулаторне монітування ЕКГ [Текст]: метод. пос. / В. О. Бобров, О. Й. Жарінов, В. О. Куц та ін. – К., 2004. – 67 с.

14. Crawford, H. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) Developed in Collaboration With the North American Society for Pacing and Electrophysiology [Text] / M. H. Crawford, S. J. Bernstein, P. C. Deedwania, J. P. DiMarco, K. J. Ferrick, A. Garson et. al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100, Issue 8. – P. 886–893. doi: 10.1161/01.cir.100.8.886

15. Stein, P. K. Differing effects of age on heart rate variability in men and women [Text] / P. K. Stein, R. E. Kleiger, J. N. Rottman // The American Journal of Cardiology. – 1997. – Vol. 80, Issue 3. – P. 302–305. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00350-0

16. Umetani, K. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades [Text] / K. Umetani, D. H. Singer, R. McCraty, M. Atkinson // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31, Issue 3. – P. 593–601. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00554-8

## References

1. Mischenko, T. S., Lapshina, I. A., Mischenko, V. N. (2010). Hronicheskaya ishemiya mozga (kriterii diagnostiki, novye vozmozhnosti lecheniya). Ukrayinskiy medichniy chasopis, 6 (80), 101–104.

2. Goff, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R. et. al. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Circulation, 129 (25), S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98

3. Kokubo, Y. (2014). Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases. Hypertension, 63 (4), 655–660. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.00543

4. Smyshlyaeva, O. M. (2010). Variabelnost ritma serdtsa u bolnykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal, 6 (4), 800–803.

5. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use (1996). Circulation, 93 (5), 1043–1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043

6. Zharinov, O. Y., Sorokivskiy, M. S., Chernyaga-Royko, U. P. (2004). Holterivske monitoruvannya elektrokardiogrami: evolyutsiya klinichnogo zastosuvannya, diagnostichni mozhlyvosti, pokazannya. Ukrayinskiy kardIologichniy zhurnal, 1, 122–132.

7. Kotelnikov, S. A., Nozdrachev, A. D., Odinak, M. M. et. al. (2002). Variabelnost ritma serdtsa: predstavleniya o mehanizmah. Fiziologiya cheloveka, 28 (1), 130–143.

8. Tatarenko, S. A., Beyn, B. N. (2009). Vegetativnaya disregulyatsiya v gruppah bolnykh opuholyu golovnoy mozga v sravnenii s distsirkulyatornoy entsefalopatiey. Byulleten sibirskoy meditsiny, 1 (2), 83–87.

9. Aird, W. C. (2007). Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms. Circulation Research, 100 (2), 158–173. doi: 10.1161/01.res.0000255691.76142.4a

10. Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. International Journal of Biological Sciences, 9 (10), 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502

11. Nечесова, Т. А., Ливенцева, М. М., Коробко, И. Ю. et. al. (2013). Метод профілактики ессенціальної артеріальної гіпертензії, оснований на ранній діагностиці і комплексному ліченні стресс-індуцированої гіпертензії. Мінськ, 7.

12. Makarov, L. M., Komolyatova, V. N.; Ardashev, A. V. (Ed.) (2009). Holterovskoe monitorirovanie v obsledovanii bolnykh s narusheniyami ritma serdtsa. Klinicheskaya aritmologiya. Moscow: Medpraktika, 119–156.

13. Bobrov, V. O., Zharinov, O. Y., Kuts, V. O. et. al. (2004). Ambolatorne monitoruvannya EKG. Kyiv, 67.

14. Crawford, M. H., Bernstein, S. J., Deedwania, P. C., DiMarco, J. P., Ferrick, K. J., Garson, A. et. al. (1999). ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) Developed in Collaboration With the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Circulation, 100 (8), 886–893. doi: 10.1161/01.cir.100.8.886

15. Stein, P. K., Kleiger, R. E., Rottman, J. N. (1997). Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women. The American Journal of Cardiology, 80 (3), 302–305. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00350-0

16. Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. Journal of the American College of Cardiology, 31 (3), 593–601. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00554-8

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Головченко Ю. І.  
Дата надходження рукопису 25.05.2016*

**Трищинська Марина Анатоліївна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112  
E-mail: docmarina99@gmail.com