

УДК 612.172.2-07:616.12-009.72:616.127-005.4

**Д.Р. ТАВКАЕВА, С.Д. МАЯНСКАЯ**

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевого ишемии миокарда

**Тавкаева Дилара Равильевна** — аспирант кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, тел. +7-905-317-81-30, e-mail: dylyara@mail.ru

**Маянская Светлана Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, тел. +7-905-316-99-66, e-mail: Smayanskaya@mail.ru

*Целью работы явилось исследование показателей вариабельности суточного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с эпизодами безболевого ишемии миокарда (ББИМ). Для этого было обследовано 66 пациентов и выделены две группы: с типичными приступами стабильной стенокардии и с чередованием болевых и безболевого эпизодов ишемии миокарда по данным амбулаторного 24-часового ЭКГ. Оценивались временные значения вариабельности ритма сердца (ВРС): SDNN, SADNN, rMSSD, pNN50 и спектральные показатели: высокочастотные (HF), низкочастотные (LF) и очень низкочастотные (VLF) колебания, а также соотношение симпатических и парасимпатических влияний — LF/HF. Анализ результатов показал, что у пациентов с эпизодами ББИМ наблюдается снижение ВРС, что характеризуется уменьшением временных показателей и сдвигом баланса в сторону низкочастотного компонента при спектральном анализе сердечного ритма. Доминирование низкочастотного компонента отражает превалирование симпатической активности вегетативной нервной системы при смешанной ишемии миокарда (стабильной стенокардии с эпизодами асимптомной ишемии), что, по-видимому, отражается на частоте аритмий у этой группы пациентов. Полученные данные об особенностях ВРС при ББИМ имеют прогностическую ценность и позволяют подбирать соответствующую терапию.*

**Ключевые слова:** безболевого ишемия миокарда, вариабельность ритма сердца, временной и спектральный анализ вариабельности ритма, вегетативная нервная система.

**D.R. TAVKAEVA, S.D. MAYANSKAYA**

Kazan State Medical Academy, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Features of heart rate variability in patients with stable angina and episodes of silent myocardial ischemia

**Tavkaeva D.R.** — postgraduate student of the Department of cardiology, X-ray endovascular and cardiovascular surgery, tel. +7-905-317-81-30, e-mail: dylyara@mail.ru

**Mayanskaya S.D.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of cardiology, X-ray endovascular and cardiovascular surgery, tel. +7-905-316-99-66, e-mail: Smayanskaya@mail.ru

*The aim of the work was to study the circadian rhythm variability indicators in patients with coronary heart disease (CHD) with episodes of silent myocardial ischemia (SMI). For this purpose 66 patients were examined and two groups were identified: patients with typical stable angina attacks and patients with alternating pain and with silent myocardial ischemia according to the 24-hour ambulatory ECG. The temporary values of heart rate variability (HRV): SDNN, SADNN, rMSSD, pNN50 and spectral characteristics: high-frequency (HF), low frequency (LF) and very low frequency (VLF) fluctuations were estimated, as well as the ratio of sympathetic and parasympathetic influences — LF/HF. Analysis of the results showed that in patients with SMI episodes the decrease of HRV is observed, which is characterized by a decrease of the temporal parameters and balance shift toward the low-frequency component in the spectral analysis of heart rate. The dominance of low-frequency component reflects the predominance of sympathetic activity of the autonomic nervous system in case of mixed myocardial ischemia (stable angina with episodes of asymptomatic ischemia), which seems to be reflected in the frequency of arrhythmias in this group of patients. The obtained data on the peculiarities of HRV in case of SMI has as the predictive value and allows you to select the appropriate therapy, for example using beta-blockers.*

**Key words:** silent myocardial ischemia, heart rate variability, temporary and spectral values of rate variability, vegetative nervous system.



Как известно, за последние два десятилетия выявлены существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Получены экспериментальные подтверждения тесной связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической и пониженной вагусной активности. Это способствовало развитию учения о вариабельности ритма сердца (ВРС), как о новом маркере вегетативной дисфункции у больных с повышенным риском ССЗ и смертности. Согласно рекомендациям Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996) снижение ВРС рассматривается как показатель возрастной инволюции вегетативной нервной системы, а также в качестве предиктора жизнеугрожающих желудочковых аритмий, внезапной смерти у постинфарктных больных, как фактор неблагоприятного прогноза у пациентов с систолической формой хронической сердечной недостаточности и как ранний маркер диабетической нейропатии [3-6]. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), значения среднеквадратичного отклонения (SDNN) ниже 50 мсек или значение триангулярного индекса (HRV) ниже 15 ед., признаются прогностически неблагоприятными и свидетельствуют о высоком риске возникновения опасных аритмий и внезапной коронарной смерти [3].

Коронарный кровоток регулируется ВНС в первую очередь. При этом вегетативно-рефлекторные изменения предшествуют гемодинамическим, метаболическим и энергетическим, в связи с чем по праву могут считаться наиболее ранними прогностическими признаками функциональных нарушений при коронарной патологии. Сердечный ритм служит индикатором этих изменений и определяется динамическим взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов ВНС через их влияние на функцию синусового узла как в покое, так и при физической нагрузке [7, 8].

Для сопоставления состояния коронарного русла и показателей ВРС отдается предпочтение методике спектрального (или частотного) анализа ВРС на коротких участках ЭКГ [7]. При этом анализируются быстрые, или высокочастотные колебания (HF-компонент), отражающие влияние преимущественно парасимпатического отдела ВНС на модуляцию сердечного ритма; медленные, или низкочастотные колебания (LF-компонент), отражающие преимущественно влияние симпатико-адреналовой системы; очень медленные колебания, или очень низкочастотные колебания (VLF-компонент) [9].

Особый интерес представляют исследования ВРС во время эпизодов безболевой ишемии при холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ. Так, при изучении активности ВНС методом спектрального анализа сердечного ритма перед и во время ишемии миокарда было установлено, что большинству эпизодов ишемии предшествовали значимые изменения тонуса ВНС [10]. Было установлено, что повышение активности симпатической нервной системы достоверно уменьшает продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) и увеличивает длительность приступов стенокардии. Другие авторы наоборот считают, что развитие ишемии происходит вследствие снижения тонуса парасимпатической ВНС [11]. Ими было обнаружено, что перед ишемией снижается не только высоко-, но и низкочастотное воздействие на ритм

сердца, при этом низкие значения спектральных показателей ВРС сохраняются во время эпизода ишемии и в течение 20 мин. после его окончания. Противоречивость взглядов на механизмы ВРС у пациентов с ССЗ требует проведения дополнительных исследований, так как до сих пор в литературе не реализованы потенциальные возможности анализа состояния ВНС в зависимости от степени ишемии миокарда в целом и ББИМ в частности. Все это обосновывает актуальность изучаемой проблемы.

**Цель настоящего исследования** — сравнить показатели вариабельности суточного ритма у пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией без ББИМ и с чередованием болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда (ББИМ II типа) по данным ХМ ЭКГ.

#### Материал и методы

Обследовано 66 человек в возрасте 42-60 лет со стенокардией напряжения (СН) различного функционального класса (ФК), из них 36 человек с типичным болевым синдромом и эпизодами ББИМ (мужчин — 25, женщин — 11) и 30 человек (мужчин — 18, женщин — 12) с типичным болевым синдромом, без эпизодов ББИМ.

Критерии исключения пациентов из исследования: постоянная форма фибрилляции предсердий; полная атриовентрикулярная (а-в) блокада, полная блокада левой ножки пучка Гиса, технические причины ложно-негативной или ложно-позитивной детекции при идентификации ишемии миокарда (рекомендации по Холтеру), жизнеугрожающие аритмии, острое нарушение мозгового кровообращения, опухоли, анемия тяжелой степени, патология щитовидной железы в стадии декомпенсации, отсутствие информированного согласия пациента, невозможность проведения нагрузочных проб, сомнительные результаты нагрузочных тестов и ХМ ЭКГ.

Диагноз ставился с учетом клинических, анамнестических, инструментальных методов исследования. Верификация диагноза осуществлялась с помощью проб с физической нагрузкой (велозерометрия (ВЭМ) или стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ)). Всем больных проводилось ХМ ЭКГ. За 5 дней до и на время проведения исследования пациентам отменялись бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

Для проведения ВЭМ и стресс-ЭхоКГ использовался велозерометр Siemens-Elma. Стресс-ЭхоКГ проводилась с использованием программного модуля Stress-12-Cardio автоматизированной системы для регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях (производитель ЗАО «Диамант», г. Санкт-Петербург). Интерпретация изменений ST-сегмента основывалась на общепринятых критериях ишемической реакции на нагрузку [12]. Использовался протокол пороговой мощности нагрузки со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин. до достижения ЭКГ- и/или ЭхоКГ-критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС).

ХМ ЭКГ проводилось на аппарате. В определении эпизодов ишемии миокарда использовались критерии Kodama [9]: горизонтальное или нисходящее снижение ST-сегмента на 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мсек от точки J и длящееся не менее 1 минуты; элевация ST-сегмента на 0,1 мВ длительностью 80 мсек от точки J; эпизоды элевации ST и депрессии ST-сегмента; индекс ST/ЧСС, равный 1,4 мВ/уд/мин. В ходе исследования в группу со смешанной

**Таблица 1.**  
**Характеристика групп пациентов с ИБС, стабильной стенокардией\***

Признаки	Пациенты с эпизодами ББИМ n=36		Пациенты без эпизодов ББИМ n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
СН ФК 1	4	11,1	5	16,6
СН ФК 2	14	38,9	13	43,3
СН ФК 3	17	47,2	10	33,3
СН ФК 4	4	11,1	2	6,6
ПИКС	16	44,4	13	43,3
ГБ	17	47,2	15	50,0
ГМЛЖ	10	27,8	6	20,0
ФВ>50%	21	58,4	20	66,6
ФВ<50%	15	41,6	10	33,3
СД 2-го типа	4	11,1	3	10,0
Дислипидемия	12	33,3	13	43,3
Курение	16	44,4	15	50,0
ИМТ>30	6	16,6	5	16,6

Примечание: \* — данные представлены как абсолютное число больных (%); ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ГБ — гипертоническая болезнь; ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; СД — сахарный диабет; ИМТ — избыточная масса тела

**Таблица 2.**  
**Частота сердечных сокращений в группах пациентов со стабильной стенокардией (M±m)**

Параметр	СН с эпизодами ББИМ n=36	СН без эпизодов ББИМ n=30
ЧСС среднее	76±8,5	70±6,7
ЧСС максимальное	134±2,4	118±2,6
ЧСС минимальное	51±2,1	52±2,5
ЦИ	1,18±0,02	1,2±0,09

Примечание: ЦИ — циркадный индекс; норма ЦИ у здоровых 1,22-1,45

клиникой отбирались пациенты, у которых количество бессимптомных эпизодов ишемии миокарда составляла не менее 50% от общего числа эпизодов ишемии. Определялась среднесуточная, максимальная и минимальная ЧСС, а также циркадный индекс (ЦИ), который рассчитывался как отношение дневной ЧСС к ночной. Кроме того исследовались временные (time domain) и спектральные (частотные) показатели (frequency domain) ВРС в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов [3]. Определялись следующие временные показатели ВРС: стандартное отклонение длительности интервалов RR между синусовыми сокращениями — SDNN, мсек; стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения — SDANN, мсек, среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов RR — rMSSD, мсек, процент соседних интервалов RR, различающихся более чем на 50 мсек, — pNN50, %. При частотном анализе учитывались следующие спектральные показатели: высокочастотные колебания (HF — high frequency) — колебания ЧСС при частоте 0,15-0,40 Гц, отражающие вагусный контроль сердечного ритма (колебания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы); низкочастотные колебания (LF — low frequency) — часть спектра в

диапазоне 0,04-0,15 Гц (на мощность в этом диапазоне оказывают влияние изменения тонуса симпатического (преимущественно), так и парасимпатического отдела ВНС; очень низкочастотные колебания (VLF — very low frequency) — диапазон частот менее 0,04 Гц; соотношение или баланс симпатических и парасимпатических влияний — LF/HF.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS v11.5.0. с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. В случае нормального распределения вычислялись средняя арифметическая величина (M), ошибка средней арифметической (m), в отсутствие нормального распределения вычислялась медиана (Me) и межквартильные размахи. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### Результаты

В табл. 1 представлена характеристика групп исследуемых больных с ИБС и стабильной стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов ББИМ.

Хотя пациенты и были сопоставимы по тяжести стенокардии, количеству больных с перенесенным



**Таблица 3.**  
**Нарушения ритма у обследуемых пациентов со стабильной стенокардией\***

Нарушения ритма	СН с эпизодами ББИМ (1) Абс. (%); n=36	СН без эпизодов ББИМ (2) Абс. (%); n=30	P <sub>(1,2)</sub>
Наджелудочковая экстрасистолия >1000/24 ч.	15 (42,2%)	3 (11,4%)	0,001
Наджелудочковая тахикардия	3 (7,6%)	1 (3,8%)	0,09
Желудочковая экстрасистолия >1000/24 ч.	20 (56,8%)	7 (24,2%)	0,007
Неустойчивая Желудочковая тахикардия	1 (3,8%)	0	0,000
а-в блокада 1-й степени	1 (3,8%)	2 (6,2%)	0,14
Миграция водителя ритма	6 (16,6%)	2 (6,2%)	0,04
Сочетанные нарушения ритма	19 (51,8%)	4 (12,4%)	0,008

Примечание: \* — данные представлены как абсолютное число больных (%); Me, квартили распределения (25p; 75p)

**Таблица 4.**  
**Параметры временного (time domain) анализа при 24-часовом ХМ ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией (M±m)**

Параметр	СН с эпизодами ББИМ n=36	СН без эпизодов ББИМ n=30
SDNN (мсек)	104,9±3,2*	132±2,1
SDANN (мсек)	91,83±3,2*	105,2±2,2
rMSSD (мсек)	24,7±5,6*	76,5±3,9
pNN50 (%)	5,7±3,8	6,4±2,5

Примечание: SDNN — стандартное отклонение длительности интервалов RR между синусовыми сокращениями; SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения; rMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов RR; pNN50 — процент соседних интервалов RR, различающихся более чем на 50 мсек;

\* — достоверность показателей между группами; p<0,05

инфарктом миокарда, факторам риска и сопутствующей патологии, необходимо отметить, что в группе со СН и эпизодами ББИМ больные с высоким ФК стенокардии (3-4) встречались несколько чаще, чем в группе без ББИМ (табл. 1).

При анализе частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах обследуемых пациентов достоверных различий выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к учащению ритма у больных с эпизодами ББИМ (табл. 2). При этом в обеих группах, независимо от наличия эпизодов ББИМ отмечалось уменьшение ЦИ по сравнению со здоровыми, что, по-видимому, свидетельствует об общей тенденции к ригидности суточного циркадного профиля ЧСС при ИБС.

Анализ структуры нарушений ритма двух групп пациентов показал, что суммарная эктопическая активность в группе пациентов с ББИМ — выше более чем в 2 раза по сравнению с группой сравнения (табл. 3). Среди преобладающих нарушений ритма отмечалась частая наджелудочковая и желудочко-

вая экстрасистолия. Эпизоды желудочковой тахикардии были отмечены у одного пациента с ББИМ. Встречаемость сочетания нескольких видов нарушений ритма у больных с безболевыми эпизодами ишемии миокарда в 3 раза превышала аналогичный показатель в группе с типичным болевым синдромом.

Таким образом, высокий уровень аритмий, в том числе желудочковых, зарегистрированный у пациентов с эпизодами ББИИ при суточном мониторинге ЭКГ, свидетельствовал о том, что наличие безболевой ишемии — важный фактор риска развития внезапной аритмической смерти у больных с ИБС.

По данным ХМ, ЭКГ временные показатели суточной ВРС (SDNN, SDANN, rMSSD) достоверно различались в группах пациентов с ББИМ и без нее (табл. 4).

Так, по общему мнению, SDNN и SDANN являются интегральными показателями общей оценки наличия волновой структуры синусового ритма сердца. Их снижение обычно свидетельствует об

Таблица 5.

Параметры спектрального (frequency domain) анализа при 24-часовом ХМ ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией ( $M \pm m$ )

Параметр	СН с эпизодами ББИМ n=36	СН без эпизодов ББИМ n=30
HF (мсек <sup>2</sup> )	6,87±2,3*	11,95±3,2
LF (мсек <sup>2</sup> )	17±0,16	18,34±0,14
VLF (мсек <sup>2</sup> )	27±0,18	30,12±0,16
LF/HF	1,74±0,04*	1,53±0,02

Примечание: HF — высокочастотные колебания; LF — низкочастотные колебания; VLF — очень низкочастотные колебания;

\* — достоверность показателей между группами;  $p < 0,05$

увеличении числа однотипных интервалов в интервалограмме, то есть усилении симпатической активности и ослаблении вагусных эффектов, относительной инертности со стороны центрального звена регуляции [3]. Несмотря на то, что данные показатели в целом сохранялись на уровне, превышающем 50 мсек, а следовательно, риск внезапной смерти был невысоким [13], при сравнении пациентов со стабильной стенокардией, наличие эпизодов ББИМ способствовало достоверному снижению SDNN и SDANN и тем самым увеличению симпатикотонических влияний ВНР.

Показатель rMSSD обычно применяется для оценки коротковолновых колебаний и коррелирует с мощностью высоких частот. Его можно рассматривать, как способность синусового узла к концентрации ритма сердца, регулируемой переходом функции основного водителя ритма к различным отделам синоатриального узла или других водителей ритма, имеющим различный уровень синхронизации возбудимости и автоматизма. При повышении ЧСС на фоне усиления симпатических влияний отмечается уменьшение показателя rMSSD, т.е. усиление концентрации, наоборот, при нарастании брадикардии, на фоне усиления тонуса вагуса, концентрация ритма снижается [9]. В нашем исследовании снижение rMSSD соответствовало уменьшению значений высокочастотных колебаний (HF) и увеличению баланса в сторону симпатических влияний у больных с эпизодами ББИМ (табл. 5).

Так, из таблицы видно достоверное снижение быстрых, высокочастотных волн, что отражает уменьшение парасимпатических влияний на ВРС у больных с ББИМ. Причем, несмотря на то, что значения низкочастотных колебаний не отличались в сравниваемых группах, выявленное достоверное увеличение соотношения LF/HF свидетельствовало о повышении симпатической активности в целом у пациентов с болевой и ББИМ (табл. 5).

### Обсуждение

Актуальность проблемы «немой» ишемии миокарда очевидна. В частности она может быть одним из объяснений внезапной коронарной смерти, которая у многих больных зачастую оказывается не первым эпизодом коронарной недостаточности. Это не только распространенный феномен, который встречается у 2-5% всего населения, а среди лиц, имеющих факторы риска ИБС в 15-20% случаев, но и доказанный, прогностически неблагоприятный фактор, повышающий риск коронарогенных осложнений, в том числе и жизнеугрожающих аритмий [14]. Неслучайно, что в данном исследовании,

суммарное количество нарушений ритма встречалось гораздо чаще именно в группе пациентов, сочетающих болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда. Известно, что при ишемии миокарда болевые импульсы переносятся симпатическими нервными волокнами, расположенными в периваскулярной и параваскулярной сети вблизи коронарных артерий, по сердечным нервам к паравerteбральной цепочке шейных и грудных ганглиев, по спиноталамическому тракту спинного мозга и, наконец, в заднебоковые и передние ядра таламуса [15]. Когда отсутствует клиника боли как таковой, оценка состояния ВНР с помощью ее маркера ВРС может помочь не только в диагностике ББИМ, но и имеет высокую прогностическую ценность. Так, наблюдавшееся нами снижение временных значений ВРС, таких как SDNN, SDANN и rMSSD у больных с эпизодами ББИМ по сравнению с соответствующими данными у больных без эпизодов ББИМ может служить негативным прогностическим критерием развития сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение ВРС по временным показателям у пациентов с ББИМ дополнялось соответствующими спектральными значениями: прежде всего снижением парасимпатического (высокочастотного) компонента и сдвига баланса в сторону симпатического (низкочастотного). Полученные нами данные близки к результатам других авторов, которые при проведении амбулаторной 24-часовой ЭКГ проанализировали изменчивость частотного спектра волн ритма сердца во время «немых» эпизодов ишемии миокарда и выявили, что безболевой период ишемии характеризуется не только снижением ВРС, но и доминированием низкочастотного компонента, что соответствует росту симпатической активности ВНС во время эпизода ББИМ [16]. Тенденция к смещению баланса в сторону низкочастотного компонента сердечного ритма при ББИМ, вероятно, объясняется пониженным порогом чувствительности к боли у данной категории больных, что связано с нарушением высвобождения медиаторов боли в достаточном количестве или (что крайне важно для клиники и диагностики), если имеются нарушения в нервной системе, как это бывает, например, при сахарном диабете или неспособности раздражения таламуса квалифицировать данное состояние как проявление боли [17].

### Выводы

У пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами ББИМ наблюдается снижение ВРС, что характеризуется уменьшением временных показателей по данным суточного мониториру-



вания ЭКГ и сдвигом баланса в сторону низкочастотного компонента при спектральном анализе сердечного ритма. Доминирование низкочастотного компонента отражает преобладание симпатической активности ВНС во время ББИМ, что, по-видимому, отражается на частоте аритмий у этой группы больных. Полученные данные об особенностях ВРС при ББИМ имеет и прогностическую ценность, и позволяет подбирать соответствующую тера-

пию, например с помощью бета-адреноблокаторов.

Таким образом, оценка показателей ВРС у пациентов со стабильной стенокардией и ББИМ открывает новые возможности использования данной методики для интерпретации состояния ВНС в сложных условиях нарушения перфузии, метаболизма и электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shvaley V.N. Pathological changes in the sympathetic division of the autonomic nervous system and cardiovascular disease // *Arhiv patologii*. — 1999. — Vol. 3. — P. 5052. (Швалев В.Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология // *Архив патологии*. — 1999. — №3. — С. 50-52).

2. Schwartz P.J., De Ferrari G.M. Sympathetic — parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure // *Heart Fail Rev*. — 2011. — Vol. 16(2). — P. 101-107. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 354-381.

3. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death // *J Am Coll Cardiol*. — 2008. — Vol. 52. — P. 1179-1199.

4. Billman G.E. Heart rate variability — a historical perspective // *Front Physiol*. — 2011. — Vol. 2. — P. 86.

5. Muharyamova R.R., Mayanskaya S.D., Valeeva F.V. et al. Diagnostic of heart rate variability in patients with Type 1 diabetes // *Prakticheskaya meditsina*. — 2014. — №4 (80). — Vol. 1. — P. 83-87. (Мухарьямова Р.Р., Маянская С.Д., Валеева Ф.В. и др. Диагностика нарушений вариабельности сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа // *Практическая медицина*. — 2014. — №4 (80). — Т.1. — С.83-87).

6. Baevskiy R.M., Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications // *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. — 2001. — №3. — P.108-127. (Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2001. — №3. — С. 108-127).

7. Makarov L.M. Holter monitoring // *M.: Medpraktika-M.*, 2008. — 456 p. (Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика-М., 2008. — 456 с.).

8. National guidelines on the application of the methodology Holter monitoring in clinical practice // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. — 2014. — №2 (106). — P. 6-71. (Национальные рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — №2 (106). — С. 6-71).

9. Dzizinskiy A.A., Smirnova Yu.Yu., Belyalov F.I. Evaluation of the activity of the autonomic nervous system ischemia attack by investigating rate variability // *Kardiologia*. — 1999. — Vol. 1. — P. 34-37. (Дзизинский А.А., Смирнова Ю.Ю., Белялов Ф.И. Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования вариабельности ритма // *Кардиология*. — 1999. — №1. — С. 34-37).

10. Stryuk R.I. Especially the appearance of episodes of a sharp decline in heart rate variability in patients with coronary heart disease and healthy individuals with physical activity // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* — 2005. — Vol. 3 (2). — P. 31-35. (Стрюк Р.И. Особенности появления эпизодов резкого снижения вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца и практически здоровых людей при физической нагрузке // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2005. — №3 (2). — С. 31-35).

11. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal Advance Access published August 30*. — 2013. — P. 1-62.

12. Bigger J.T., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Prediction mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy // *Am J Cardiol*. — 1994. — Vol. 23. — P. 733-740.

13. Cohn P.F., Fox K.M. et al. Silent myocardial ischemia // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 12.

14. Abdrahmanova A.I., Mayanskaya S.D., Serdyuk I.L. Silent myocardial ischemia, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis // *Prakticheskaya meditsina*. — 2011. — Vol. 52 — P. 9-13. (Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердюк И.Л. и др. Безболевая ишемия миокарда, патогенез, диагностика, лечение, прогноз // *Практическая медицина*. — 2011. — № 52. — С. 9-13).

15. Goseki Y., Matsubara T., Takahashi N. et al. Heart rate variability before the occurrence of silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring // *Am J Cardiol*. — 1994. — Vol. 73 (12). — P. 845-849.

16. Yamada T., Yoshitama T., Makino K. et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (3). — P. 724-726.