

Клинические аспекты variability ритма сердца у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (обзор)

С.М. Кузнецова, О.С. Сычов, М.С. Егорова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье рассмотрены клинические аспекты variability ритма сердца у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Отмечены сложность и многофакторность патогенеза ДЭ. Акцентируется внимание на взаимосвязи между поражениями головного мозга и нарушениями ритма сердца. При этом информативным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности является анализ variability сердечного ритма (ВСР). ВСР представляет собой маркер деятельности вегетативной нервной системы, а высокочастотная, низкочастотная и очень низкочастотная составляющие ВСР имеют вегетативные корреляты и могут использоваться для количественной неинвазивной оценки разных уровней автономной регуляции у больных и здоровых. Дальнейшее изучение ВСР и роли поражения надсегментарных структур у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различных стадий открывает новые горизонты в терапии таких заболеваний.

Ключевые слова: сосудистые заболевания головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, variability сердечного ритма.

Сосудистые заболевания головного мозга — одна из главных причин смерти и инвалидизации населения в развитых странах. Согласно традиционным представлениям, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) относится к хроническим формам нарушений мозгового кровообращения. По современным представлениям, ДЭ — это синдром хронического прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, проявляющийся разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [1, 5, 14].

Патогенез ДЭ является сложным и многофакторным процессом. В основе патогенеза ДЭ лежит ишемия мозга. Ишемия сопровождается снижением уровня содержания высокоэнергетических фосфатов, увеличением возбуждающих аминокислот, накоплением

ионов кальция внутри нейронов, морфофункциональным нарушением клеточных мембран, накоплением свободных радикалов и нейромедиаторным дисбалансом [9, 22, 24]. При ДЭ наиболее часто поражаются гиппокамп, таламус, перикаллозальные области, чечевицеобразное ядро, некоторые участки теменной и височной коры, т.е. отделы мозга, которые в большей степени ответственны за формирование эмоционально-мнестических процессов и вегетативных функций [3, 4, 16].

Известно, что одними из первых работ, в которых доказали взаимосвязь между поражениями головного мозга и нарушениями ритма сердца, а также летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную сердечную смерть, стали исследования L. Reinstein, S. Lavy, J.R. Mikolich [19, 12, 21]. Установлено, что стимуляция отдельных зон гипоталамуса (преимущественно задней группы ядер) вызывает желудочковые аритмии, а стимуляция передней группы ядер гипоталамуса у кошек на фоне приема дигиталиса обладала протекторным действием [20].

© С.М. Кузнецова, О.С. Сычов, М.С. Егорова

Результаты исследований нарушений иннервации миокарда при внезапной смерти и сопоставление полученных данных с морфобioхимическими особенностями гипоталамуса, продолговатого мозга и состоянием экстракардиальных рецепторных зон подтвердили их связь с нервно-регуляторными метаболическими расстройствами. Было установлено, что после значительного истощения содержания норадреналина во внутрисердечных сплетениях, т.е. после нарастающей десимпатизации миокарда, возникает предрасположенность к развитию фибрилляции желудочков и внезапной смерти вследствие развивающейся повышенной чувствительности кардиомиоцитов к медиатору, усиленный выброс которого, возможно, связан с повышением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной нервосекреторной системы. Внезапная смерть представляет собой важнейшую медико-социальную проблему. Выявление лиц, имеющих риск этого драматического события, приобретает большое значение. У пациентов с наличием сердечно-сосудистого заболевания риск внезапной смерти повышается при уменьшении таких маркеров активности блуждающего нерва, как чувствительность барорефлекса [27], изменчивость частоты сердечных сокращений (ЧСС) [28], восстановление ЧСС после теста с физической нагрузкой [29]. Известно, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет на выживаемость после инсульта [31].

Изменение ритма сердца — это универсальная реакция целостного организма в ответ на воздействие внешней и внутренней среды, отражающая результат многочисленных регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему.

Можно выделить два уровня вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы: сегментарный (периферический) и надсегментарный (центральный) [20, 37]. Истинно вегетативные аппараты составляют сегментарную ВНС, которая в 1903 г. была разделена Ленгли (J.H. Langley) на симпатическую и парасимпатическую на основании различного положения клеточных групп в спинном мозге и стволе головного мозга, функционального антагонизма этих двух частей и различной фармакологической реакции их на адреналин, пилокарпин и атропин. Вегетативная иннервация различных отделов сердца не-

однородна и несимметрична. В частности, в узловой ткани преобладают эффекты парасимпатической нервной системы, реализуемые через блуждающий нерв, а в миокарде желудочков — эффекты симпатического отдела. В норме регуляция ритма сердца находится под доминирующим влиянием парасимпатического отдела ВНС, увеличение тонуса которого значительно уменьшает склонность миокарда нормальных и ишемизированных желудочков к развитию фибрилляции [52]. На спинальном уровне регуляция сердечного ритма представлена симпатической составляющей. У пациентов с тетраплегией вследствие поражения шейного отдела спинного мозга симпатические нервные волокна, направляющиеся к синусовому узлу, интактны, а симпатические нейроны лишены влияния супраспинальных структур. При этом присутствие низкочастотного компонента в спектре ВСР объясняют его формированием за счет барорефлекторного механизма и влияний блуждающего нерва, не требующих активации симпатических нейронов спинного мозга вышележащими структурами [53].

Образования ствола мозга обеспечивают поддержание вегетативного тонуса в условиях обычной жизнедеятельности. В продолговатом мозге афферентные нервные волокна от хеморецепторов и рецепторов растяжения миокарда, идущие в составе блуждающих нервов или симпатических нервных волокон спинного мозга, заканчиваются в ядре одиночного пучка, дорсальном ядре блуждающего нерва и вставочных нейронах бульбарного сосудодвигательного центра (СДЦ). Согласно традиционному представлению о СДЦ, замыкание большинства кардиорефлекторных дуг происходит на этом уровне, однако в настоящее время установлено, что афферентные проекции достигают гипоталамуса, лимбической коры и коры полушарий головного мозга. Поэтому СДЦ — это диффузная сеть функционально связанных нейронов, расположенных на различных уровнях ЦНС. В целом в стволе мозга выделяют два функциональных блока ядер: обеспечивающие парасимпатическую эфферентную импульсацию и катехоламиносодержащие клеточные группы [20]. В надсегментарном уровне вегетативной регуляции отсутствуют морфофункциональные особенности, характерные для ВНС, и невозможно выделить специфические вегетативные центры. Гипоталамус обеспечивает координацию

вегетативных, поведенческих, эмоциональных реакций [37]. Активность ядер передней группы гипоталамуса приводит к реакциям организма, направленным на восстановление и сохранение резервов организма; эти так называемые трофотропные функции реализуются за счет преимущественной деятельности парасимпатической нервной системы, т.е. системы ацетилхолина, а также гистамина и серотонина. Деятельность ядер задней группы обеспечивает эрготропные функции, которые определяются уровнем катехоламинов и их предшественников и реализуются симпатической частью ВНС. К эрготропным системам относят систему «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников». Лимбическая система также участвует в обеспечении вегетативно-висцеро-гормональных функций. Она включает анатомические образования головного мозга, объединенные между собой функциональными связями и участвующими в организации эмоционально-мотивационного поведения [37]. Структуры, составляющие лимбическую систему, относятся к конечному, промежуточному, среднему мозгу и мосту. Миндалины — одно из полифункциональных образований лимбической системы. Ее функции непосредственно связаны с обеспечением вегетативных эффектов и регуляцией сердечной деятельности. Кора головного мозга является высшим регуляторным центром интегративной деятельности, активируя как моторные, так и вегетативные центры. Обеспечение функций ВНС на этом уровне находится в тесной взаимосвязи с теорией функциональной межполушарной асимметрии [54, 55]. В литературе подчеркивается преимущественно правополушарное обеспечение вегетативной регуляции ритма сердца [37, 50], хотя до сих пор этот вопрос остается недостаточно изученным. Таким образом, ВСР отражает результат многоступенчатого регуляторного влияния ЦНС на работу сердца, и патологические изменения на любом из уровней (как сегментарном, так и надсегментарном) могут приводить к неблагоприятным последствиям, в том числе к внезапной смерти. Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, является наиболее ярким индикатором нарушений, возникающих в регулирующих системах. Они предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и могут быть наиболее ранними прогностическими

признаками неблагоприятного течения заболевания. Так, в эпидемиологических исследованиях установлена взаимосвязь между профилем ЧСС до и после физической нагрузки и показателями ЧСС в покое и смертностью от сердечно-сосудистых причин [29, 30].

Информативным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ ВСР представляет собой временные колебания интервалов между последовательными ударами сердца (интервалов R-R) и рассматривается как маркер активности ВНС [28, 33-36]. Ранее для оценки состояния автономной нервной системы использовались такие показатели, как ЧСС, величина артериального давления (АД), частота дыхания, вегетативный индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта, а также клинические показатели, отражающие суммарную активность ВНС [37]. Однако эти методы не позволяют оценивать вклад симпатического и парасимпатического звеньев ВНС в зависимости от особенностей адаптационной реакции организма на стрессовое воздействие [38], тогда как анализ ВСР предоставляет возможность оценки всех составляющих нейрогуморальной регуляции сердца [39, 40].

В зависимости от научных и клинических задач динамический ряд кардиоинтервалов можно анализировать на основе использования различных теоретических концепций [41]. Важным фактором влияния на ВСР является активация звеньев ВНС, модулирующих сердечную деятельность. С этой точки зрения спектральный анализ ВСР с выделением мощности основных периодов колебаний (высокочастотного, низкочастотного, очень низкочастотного) позволяет изучать активность как составляющих автономной нервной системы (парасимпатическое и симпатическое звено), так и влияние определенных мозговых структур на деятельность ВНС. Нейрогенная природа колебаний ВСР подтверждается тем, что компоненты спектра исчезают после денервации сердца, например, нет их у пациентов с трансплантированным сердцем [42] и у собак при фармакологической блокаде вегетативных влияний [43]. Высокочастотная составляющая спектра ВСР связана, по мнению многих авторов, с активностью ядра блуждающего нерва и оказываемыми влияниями на синусовый узел [39, 40, 43-45]. Кроме того, рассматривают возможный центральный

механизм формирования высокочастотных колебаний в результате прямого взаимодействия дыхательного и сосудистого центров, а также барорефлекторный механизм за счет колебаний АД [46]. В целом по значениям спектральной мощности в высокочастотном диапазоне судят о состоянии парасимпатической нервной системы, что подтверждается клиническими наблюдениями пациентов с автономными нейропатиями [20]. Природу низкочастотной составляющей ВСП ранее объясняли изменением тонуса симпатической нервной системы. В дальнейшем большинство авторов подтвердили связь низкочастотных колебаний с барорецепторной функцией регуляции АД [43, 45, 47], которая осуществляется с участием как парасимпатической (афферентное звено барорефлекса, эфферентные волокна блуждающего нерва), так и симпатической (кардиоакселераторные постганглионарные волокна) вегетативной иннервации [48]. Таким образом, этот параметр отражает суммарный эффект вегетативной регуляции ритма сердца. Формирование очень низкочастотных волн в спектре ВСП, по-видимому, обусловлено влиянием надсегментарных отделов ВНС, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел. Показано, что в спектре ВСП имеются очень низкочастотные ритмы, обусловленные секрецией ренина [43], а также связанные с колебаниями в крови уровня адреналина, норадреналина и 17-ОКС [49]. Полагают, что основной (околонулевой) пик данного диапазона связан с активностью надсегментарных (гипоталамических) эрготропных центров вегетативной регуляции [39]. Причем очень низкочастотная составляющая минимальна в спектре у здоровых людей и грубо нарушается при органических (опухоль, инсульты, паркинсонизм) поражениях правого полушария, ответственного за вегетативную регуляцию [37, 50].

Таким образом, ВСП представляет собой маркер деятельности ВНС, а высокочастотная, низкочастотная и очень низкочастотная составляющие ВСП имеют вегетативные корреляты и могут использоваться для количественной неинвазивной оценки разных уровней автономной регуляции у больных и здоровых.

Клиническое значение ВСП было впервые оценено в 1965 г., когда Ноп и Лее отметили, что развитию дистресса плода предшествовала альтернация интервалов между сердечными сокращениями, возникающая до того, как

произошли какие-либо различимые изменения собственно сердечного ритма [40]. Позднее В.М. Sayers и соавт. обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения [56]. В настоящее время наиболее широко анализ ВСП применяется при кардиоваскулярной патологии [28, 34-36, 57]. В мультицентровом исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) отмечено, что изменение ВСП придает дополнительный вес при стратификации риска у постинфарктных больных и у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 35% [58]. Было показано, что волновая структура ВСП в покое зависит от возраста, пола, времени суток, уровня физической тренированности [39]. Учитывая, что сердце находится под постоянным тоническим влиянием симпатической и парасимпатической нервной систем, которое, в свою очередь, модулируется надсегментарными структурами, можно предполагать изменение ВСП при органическом поражении ЦНС. В клинической неврологии накоплен большой материал относительно нарушений вегетативной регуляции при диабетической нейропатии, невротических расстройствах, опухолях головного мозга [37, 50, 59, 60]. Причем поражение структур правого полушария приводило к грубой недостаточности низкочастотных компонентов ВСП, что косвенно подтверждает преимущественно правостороннюю регуляцию сердечного ритма. Необходимо отметить применение исследования ВСП при дифференциации цереброгенного и кардиогенного генеза приступов потери сознания при эпилепсии, при этом анализ сердечного ритма проводят в сочетании с синхронной регистрацией электроэнцефалограммы. Преждевременные сердечные сокращения у некоторых больных были отчетливо связаны с пароксизмальными разрядами на электроэнцефалограмме, за которыми они следовали с некоторой задержкой (2-3 с). Последняя, по мнению авторов, обусловлена временем, необходимым для распространения возбуждения под влиянием пароксизмальной активности полисинаптических надсегментарных вегетативных центров к сердцу [62]. Полагают, что дисфункция вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы влияет на выживаемость после инсульта, поэтому вопросы состояния вегетативного гомеостаза у больных с ишемическим инсультом также привлекают внимание исследователей [23, 26, 55, 63-

65]. Вместе с тем исследования, отражающие динамику вегетативных изменений в остром периоде церебрального инсульта, на сегодняшний день остаются единичными. В частности, было показано, что в остром периоде церебрального инсульта (как ишемического, так и геморрагического) перераспределяется роль вегетативных механизмов регуляции с надсегментарного уровня в сторону усиления активности сегментарного аппарата. При этом тяжелая степень патологического процесса в сочетании с низкой ВСР имеет неблагоприятное значение для жизни пациента [66]. Проспективное 6-месячное наблюдение за больными с локализацией ишемического поражения в полушариях головного мозга показало снижение всех показателей ВСР по сравнению с контролем в острой стадии процесса и сохранение этой разницы спустя 1 и 6 мес. [63, 67]. При этом показатели ВСР коррелировали с тяжестью неврологического дефицита и за весь период наблюдения не было выявлено аритмий или других кардиальных изменений. В ряде работ изучался характер вегетативных изменений у больных с инсультом, их длительность, зависимость от локализации и уровня поражения головного мозга, вовлечения в область поражения коры островка. Так, в проспективном 6-месячном наблюдении за пациентами с острым ишемическим инсультом было выявлено снижение показателей ВСР в ответ на парасимпатические стимулы (по сравнению со здоровыми) в течение всего периода наблюдения, причем стволовая локализация поражения сопровождалась более выраженными изменениями [63]. Авторы предполагали повреждение кардиоингибиторных нейронов продолговатого мозга или нарушение связи с вышележащими модулирующими образованиями. Это соотносится с данными экспериментов на животных, где стимуляция кардиоингибиторных нейронов продолговатого мозга, гипоталамуса, коры островка провоцировала развитие брадикардии и артериальной гипотензии. У человека стимуляция коры правого островка связана с развитием тахикардии, а коры левого островка — с брадикардией [68]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о функциональной межполушарной асимметрии мозга. Так, нарушения сердечного ритма наиболее часто встречаются при правополушарном поражении [25, 64, 69]. При этом ведущее влияние на сердечно-сосудистую автономную регуляцию оказывают

кора островка, амигдаллярная область, латеральные ядра гипоталамуса [64]. Оценка сердечно-сосудистой автономной регуляции и риска развития аритмий при поражении правого полушария с вовлечением островка была проведена F. Colivicchi и соавт. (патологическим считается уровень SDNN менее 100 мс) [69]. Наблюдение проводилось в течение года после инсульта, и первичной конечной точкой была возможная смерть пациента за этот период. На основании полученных результатов авторы считают, что возраст, тяжесть инсульта на момент поступления пациента в стационар, наличие поражения правого островка, а также низкие значения SDNN и наличие желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге можно считать независимыми предикторами смертельного исхода в течение первого года после инсульта. В другом исследовании, напротив, поражение левого островка было сопряжено с неблагоприятным кардиальным прогнозом [70]. Таким образом, изучение ВСР в клинической практике и научных исследованиях в неврологии широко распространено. Вегетативная дисфункция, проявляющаяся в изменениях ВСР, при ишемическом поражении головного мозга имеет большое значение в прогнозировании исхода заболевания и оказывает влияние на течение постинсультного периода. Однако стоит отметить некоторую противоречивость полученных данных, а также наличие жестких критериев отбора пациентов для исследований, исключающих любые сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на ВНС [63, 64, 69]. Это позволяет выявлять изменения ВСР, зависящие непосредственно от инсульта. Однако у большинства пациентов с ишемическим поражением головного мозга выявляется сопутствующая кардиальная патология, которая может влиять на течение постинсультного периода и выживаемость больных. Необходимо отметить, что лишь в одной работе [63] изучали состояние очень низкочастотного компонента ВСР как показателя активности надсегментарных структур, тогда как в других работах [64, 69] анализировали только параметры мощности в области высокочастотного и низкочастотного диапазонов.

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ВСР и роли поражения надсегментарных структур у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различных стадий.

Список использованной литературы

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга // *Очерки ангионеврологии* / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 66-81.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // *Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium medicum)*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 3-10.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
4. Silver F.L., Norris J.W., Lewis A.J. et al. Early mortality following stroke: a prospective review // *Stroke*. — 1984. — Vol. 15, No 3. — P. 492-496.
5. Vernino S., Brown R.D., James J.S. et al. Cause-specific mortality after first cerebral infarction (a population-based study) // *Ibid.* — 2003. — Vol. 34. — P. 1828.
6. European Stroke Prevention Study. ESPS Group // *Ibid.* — 1990. — Vol. 21, No 8. — P. 1122-1130.
7. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group // *Lancet*. — 1991. — Vol. 338, No 8779. — P. 1345-1349.
8. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. — СПб: ИНКАРТ, 2005. — 224 с.
9. Rokey R., Rolak L.A., Harati Y. et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study // *Ann. Neurol.* — 1984. — Vol. 16, No 1. — P. 50-53.
10. Bartko D., Dukat A., Janco S. et al. The heart and the brain. Aspects of their interrelations // *Vnitr. Lek.* — 1996. — Vol. 42, No 7. — P. 482-489.
11. Усман В.Б. Изменения миокарда в острой стадии мозгового инсульта (клинико-электрокардиографическое исследование). — М., 1973.
12. Lavy S., Yaar I., Melamed E. et al. The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit // *Stroke*. — 1974. — Vol. 5. — P. 775-780.
13. Bozluolcay M., Ince B., Celik Y. et al. Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke // *Neurol. India*. — 2003. — Vol. 51, No 4. — P. 500-502.
14. Neil-Dwyer G., Walter P., Cruickshank J.M. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid hemorrhage // *Brit. Med. J.* — 1978. — Vol. 2. — P. 990-992.
15. Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88. — P. 180-185.
16. Algra A., Gates P.C., Fox A.J. et al. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34, No 12. — P. 2871-2875.
17. Anderson K.P., DeCamilla J., Moss A.J. Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction // *Circulation*. — 1978. — Vol. 57, No 5. — P. 890-897.
18. Schwartz P.J., Zaza A., Locati E. et al. Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome // *Ibid.* — 1991. — Vol. 83, No 4 (Suppl.). — P. II71-II80.
19. Reinstein L., Gracey J.G., Kline J.A. Cardiac monitoring of the acute stroke patient // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1872. — Vol. 53. — P. 311-314.
20. Natelson B.H. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s // *Arch. Neurol.* — 1985. — Vol. 42, No 2. — P. 178-184.
21. Mikolich J.R., Jacobs W.C., Fletcher G.F. Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents // *JAMA*. — 1981. — Vol. 246. — P. 1314-1317.
22. Швалев В.Н., Стропус Р.А., Абрайтис Р.И. и др. Нейрогуморальные нарушения в сердце и его интра- и экстраорганные нарушения в нервном аппарате при внезапной сердечной смерти в сопоставлении с возрастным содержанием в этих отделах медиаторов нервной системы // *Материалы 2-го советско-американского симпозиума по вопросам внезапной смерти.* — Индианаполис, 1979.
23. Долгов А.М. Церебро-кардиальный синдром при ишемическом инсульте (часть 2) // *Вестн. интенсивной терапии.* — 1995. — № 2. — С. 15-18.
24. Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death // *Arch. Neurol.* — 1990. — Vol. 47, No 5. — P. 513-519.
25. Lane R.D., Wallace J.D., Petrosky P.P. et al. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes // *Stroke*. — 1992. — Vol. 23, No 3. — P. 362-366.
26. Barron S.A., Rogovski Z., Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction // *Ibid.* — 1994. — Vol. 25. — P. 113-116.
27. Schwartz P.J. The autonomic nervous system and sudden death // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19 (Suppl F.). — P. F72-F80.
28. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. et al. Multicenter post-infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 256-262.
29. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, No 19. — P. 1951-1958.
30. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, No 17. — P. 2024-2028.
31. Dutsch M., Burger M., Dorfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // *Neurology*. — 2007. — Vol. 69, No 24. — P. 2249-2255.
32. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study // *Amer. Heart J.* — 1991. — Vol. 121, No 1 (Pt. 1). — P. 172-177.
33. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. — М.: Оверлей, 2001. — 200 с.
34. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T. et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68, No 5. — P. 434-439.
35. Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // *Circulation*. — 1992. — Vol. 85, No 1. — P. 164-171.
36. Nolan J., Batin P.D., Andrews R. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart) // *Ibid.* — 1998. — Vol. 98, No 15. — P. 1510-1516.

37. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 752 с.
38. Поздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. — Ленинград: Наука, 1983. — 296 с.
39. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. — 236 с.
40. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology) // *Europ. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.
41. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. — М., 2000.
42. Fallen E.L., Kamath M.V., Ghista D.N. et al. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1988. — Vol. 23, No 3. — P. 199-206.
43. Akselrod S.D., Gordon D., Ubel F.A. Power spectrum analysis of the heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // *Science.* — 1981. — Vol. 213. — P. 220-222.
44. Maliani A. Физиологическая интерпретация спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма (HRV). Пер. с англ. // *Вестн. аритмол.* — 1998. — № 9. — С. 47-56.
45. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. Haemodynamic regulation: investigation by spectral analyses // *Amer. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 249. — P. 867-875.
46. Taylor E.W., Jordan D., Coote J.H. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79, No 3. — P. 855-916.
47. Karemaker J.M. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability. — Boston: Little Brown and Co., 1993. — P. 315-330.
48. Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери // *Бюллетень СО РАМН.* — 2006. — № 3 (121). — С. 52-59.
49. Навакатилян А.О., Крыжановская В.В. Возрастная работоспособность умственного труда. — К.: Здоровье, 1979. — 207 с.
50. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 48 с.
51. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. — М.: БИНОМ-ПРЕСС, 2003. — 856 с.
52. Kolman B.S., Verrier R.L., Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions // *Circulation.* — 1975. — Vol. 52, No 4. — P. 578-585.
53. Koh J., Brown T.E., Beightol L.A. et al. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects // *J. Physiol.* — 1994. — Vol. 474, No 3. — P. 483-495.
54. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональная асимметрия человека. — М.: Медицина, 1981. — 288 с.
55. Гафуров Б. Межполушарные взаимоотношения и неспецифические системы мозга при церебральном инсульте (клинико-электрофизиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук — Ташкент, 1987. — 34 с.
56. Sayers B.M. Analysis of heart rate variability // *Ergonomics.* — 1973. — Vol. 16, No 1. — P. 17-32.
57. Makikallio T.H., Huikuri H.V., Hintze U. et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 87, No 2. — P. 178-182.
58. Schwartz P.J., La Rovere M.T. ATRAMI: a mark in the quest for the prognostic value of autonomic markers. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19, No 11. — P. 1593-1595.
59. Земсков А.П. Роль функциональных состояний мозга в вегетативной регуляции ритма сердца у здоровых и больных с очаговой церебральной патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 19 с.
60. Давыденко В.Ю. Клинико-нейрофизиологические особенности вегетативных расстройств при опухолях головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2001.
61. Голубев В.Л., Левин Я.И. Вегетативные расстройства при паркинсонизме // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1989. — Т. 89, № 10. — С. 35-38.
62. Шпрах В.В., Синьков А.В., Синькова Г.М. Церебральные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией // *Там же.* — 2000. — № 9. — С. 16-20.
63. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V. et al. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27, No 11. — P. 2059-2063.
64. Tokgozoglul S.L., Batur M.K., Topcuoglu M.A. et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death // *Ibid.* — 1999. — Vol. 30, No 7. — P. 1307-1311.
65. Arad M., Abboud S., Radai M.M. et al. Heart rate variability parameters correlate with functional independence measures in ischemic stroke patients // *J. Electrocardiol.* — 2002. — Vol. 35 (Suppl.). — P. 243-246.
66. Каргин М.В. Течение церебрального инсульта: неврологические, вегетативные и гемодинамические изменения в остром периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2000. — 24 с.
67. Lakusic N., Mahovic D., Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke // *Acta Neurol. Belg.* — 2005. — Vol. 105, No 1. — P. 39-42.
68. Oppenheimer S.M., Gelb A., Girvin J.P. et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation // *Neurology.* — 1992. — Vol. 42, No 9. — P. 1727-1732.
69. Colivicchi F., Bassi A., Santini M. et al. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, No 8. — P. 1710-1715.
70. Laowattana S., Zeger S.L., Lima J.A. et al. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66, No 4. — P. 477-483 (discussion 463).

Надійшла до редакції 27.03.2017 р.