

Получена: 25 июля 2021 / Принята: 27 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.013

УДК 616.12-009.72-071+612.171

РОЛЬ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В ДИАГНОСТИКЕ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Асель А. Чиныбаева

Республиканский клиничко-диагностический центр корпоративный фонд «University medical center», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение: Холтеровское мониторирование (ХМ) применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время среди исследователей нет единого мнения по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС и оценке феномена ишемического прекондиционирования (ИП).

Цель: Анализ литературы по состоянию вопроса, на текущий момент о роли холтеровского мониторирования в диагностике феномена ишемического прекондиционирования и оценке эффективности антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate) и в электронной научной библиотеке (CyberLeninka). *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные исследования на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты: ХМ дает возможность выявить эпизоды ишемии, либо вызываемые увеличением потребности миокарда в кислороде при увеличении ЧСС, либо зависящие от нарушения коронарного кровообращения без увеличения ЧСС, либо и то и другое одновременно. Нагрузочное тестирование оценивает увеличение потребности в кислороде лишь при увеличении ЧСС. Впервые холтеровское мониторирование ЭКГ для исследования ишемического прекондиционирования (ИП) осуществили 1995 г. D. Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan. Временная зависимость феномена ИП, была показана как в экспериментальных так и в клинических исследованиях, как адаптивная защита миокарда. В настоящее время ХМ применяется не только для уточнения диагноза ИБС, но и для контроля лечения. Для оценки динамики заболевания обычно используются не только характеристики отдельных эпизодов ишемии (число, длительность, выраженность изменений ЭКГ), но и интегральный показатель как "суммарная длительность ишемии за сутки". Индивидуальный подбор антиангинальной терапии, можно осуществить с помощью ХМ ЭКГ.

Выводы: Метод ХМ позволяет диагностировать феномен ИП. Наличие феномена адаптационной защиты существенно влияет на уровень коронарного резерва и характеризуется снижением длительности эпизодов ишемии, суммарного индекса ишемии, повышением толерантности к физической нагрузке. Многосуточное ХМ обеспечивает возможность эффективного подбора антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией с феноменом ИП.

Ключевые слова: ишемическое прекондиционирование, холтеровское мониторирование ЭКГ, антиангинальная терапия, стабильная стенокардия.

Abstract

THE ROLE OF HOLTER ECG MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF THE PHENOMENON OF ISCHEMIC PRECONDITIONING AND EVALUATION OF EFFECTIVENESS ANTIANGINAL THERAPY. REVIEW

Assel A. Chinybaeva

Republican Clinical and Diagnostic Center Corporative Fund "University Medical Center", Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Holter monitoring (HM) is used not only to detect rhythm and conduction disturbances of the heart, but also to assess episodes of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (IHD). At present, there is no consensus among researchers even on the issue of the diagnostic value of HM. A number of authors, revealing the high sensitivity and specificity of the method, consider; it is one of the main methods in confirming the diagnosis of coronary artery disease and evaluation of the IP phenomenon.

Objective: To analyze the literature sources on the current state of issue of the role of ECG Holter monitoring in the diagnosis and phenomenon of ischemic preconditioning and evaluating the effectiveness of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris.

Search strategy: research publications were searched in databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate and electronic scientific library (CyberLeninka). *Inclusion criteria were:* reports about randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original studies in English and Russian, search depth 20 years (2001-2021).

Results: HM makes it possible to identify episodes of ischemia, either caused by an increase in myocardial oxygen demand with an increase in heart rate, or dependent on a violation of coronary circulation without an increase in heart rate, or both at the same time. Exercise testing assesses the increase in oxygen demand only when the heart rate increases. For the first time ECG Holter monitoring for the study of ischemic preconditioning (IP) was carried out by D.Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan. The time dependence of the IP phenomenon has been shown in experimental and clinical studies as protection of the myocardium due to IP. Currently, Holter monitoring is used not only to clarify the diagnosis of coronary heart disease, but also to control the treatment of patients with coronary artery disease, allowing you to get objective information about how much the episodes of myocardial ischemia in the patient's normal life have decreased under the influence of the prescribed therapy. To assess the dynamics of the disease, not only the characteristics of individual episodes of ischemia (number, duration, severity of ECG changes) are usually used, but also integral indicators, the most commonly used of which is the "total duration of ischemia per day", which is the sum of the duration of all episodes. Selection of antianginal therapy is possible with the help of HM ECG.

Conclusions: The HM method allows diagnosing the IP phenomenon. The presence of the phenomenon of adaptive protection significantly affects the level of coronary reserve and is characterized by a decrease in the duration of ischemia episodes, the total ischemia index, and an increase in exercise tolerance. Multi-day HM provides the possibility of effective selection of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris with the PV phenomenon.

Key words: *ischemic preconditioning, Holter ECG monitoring, antianginal therapy, stable steocardia.*

Түйіндеме

ИШЕМИЯЛЫҚ АЛДЫН АЛА КОНДИЦИЯЛАУ ФЕНОМЕНІН ДИАГНОСТИКАЛАУДА ЖӘНЕ АНТИАНГИНАЛЬДІ ЕМНІҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУДА ЭКГ ХОЛТЕР МОНИТОРЛАУЫНЫҢ РӨЛІ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Асель А. Чиныбаева

Республикалық клиникалық-диагностикалық орталық "Universyту medical center" корпоративтік қоры, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Холтер мониторлауы (ХМ) жүректің ырғағы мен өткізгіштігінің бұзылуын анықтау үшін ғана емес, жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар науқастарда миокард ишемиясының эпизодтарын бағалау үшін де қолданылады. Қазіргі уақытта зерттеушілер арасында ХМ диагностикалық құндылығы туралы бірыңғай пікір жоқ. Бірқатар авторлар әдістің жоғары сезімталдығы мен ерекшелігін анықтай отырып; бұл ЖИА диагнозын растаудағы негізгі әдістердің бірі ретінде қарастырады.

Мақсаты: Қазіргі кездегі холтер мониторлауының диагностикадағы рөлі және ишемиялық алдын-ала кондициялау құбылысы және тұрақты стенокардиямен ауыратын науқастарда антиангинальды терапияның тиімділігін бағалау туралы әдеби дереккөздерді талдау.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицинаның деректер базасында (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, the Cochrane Library) ғылыми жарияланымдарға іздеу жүргізілді. SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate) және электрондық ғылыми кітапханада (CyberLeninka). *Қосу критерийлері:* үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқалық зерттеулер. Іздеу тереңдігі 20 жыл (2001-2021).

Нәтижелер: ХМ жүрек соғу жиілігінің жоғарылауына байланысты миокардтың оттегіге қажеттілігінің артуымен шақырылатын немесе жүрек соғу жиілігінің жоғарылауынсыз коронарлық қан айналымының бұзылуына тәуелді ишемия эпизодтарын анықтауға мүмкіндік береді. Жүктеме сынағы жүрек соғу жиілігінің жоғарылауымен ғана оттегіге қажеттіліктің жоғарылауын бағалайды. Алғаш рет ишемиялық алдын ала кондициялауды (ИК) зерттеу үшін ЭКГ Холтер мониторлауын 1995 ж D. Tzivoni, S. Maybaum, N. Bloch, M. Ilan жүзеге асырды. ИК құбылысының уақытша тәуелділігі эксперименттік және клиникалық зерттеулерде миокардтың адаптивті қорғанысы ретінде көрсетілген. Қазіргі уақытта ХМ ЖИА диагнозын нақтылау үшін ғана емес, емдеуді бақылау үшін де қолданылады. Аурудың динамикасын бағалау үшін әдетте ишемияның жеке эпизодтарының сипаттамалары ғана емес (саны, ұзақтығы, ЭКГ өзгеруінің ауырлығы), сонымен қатар "ишемияның бір күндегі жалпы ұзақтығы" ретінде интегралды көрсеткіш қолданылады. Антиангинальды терапияны жеке таңдау ЭКГ ХМ көмегімен жүзеге асырылуы мүмкін.

Қорытынды: ХМ әдісі ИК феноменін диагностикалауға мүмкіндік береді. Адаптациялық қорғаныс феноменінің болуы коронарлық резерв деңгейіне айтарлықтай әсер етеді және ишемия эпизодтарының ұзақтығының төмендеуімен, ишемияның жалпы индексімен, физикалық белсенділікке төзімділіктің жоғарылауымен сипатталады. Көп тәуелділік ХМ ИК феномені бар тұрақты стенокардиясы бар науқастарда антиангинальді терапияны тиімді таңдау мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: *ишемиялық алдын ала кондициялау, холтер монитору ЭКГ, антиангинальді терапия, тұрақты стенокардия.*

Библиографическая ссылка:

Чиньбаева А.А. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике феномена ишемического preconditionирования и оценке эффективности антиангинальной терапии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1 (Т.24). С. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Chinybaeva A.A. The role of Holter ECG monitoring in the diagnosis of the phenomenon of ischemic preconditioning and evaluation of effectiveness antianginal therapy. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Чиньбаева А.А. Ишемиялық алдын ала кондициялау феноменін диагностикалауда және антиангинальді емнің тиімділігін бағалауда ЭКГ Холтер мониторлауының рөлі. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 108-116. doi 10.34689/SH.2022.24.1.013

Введение: Холтеровское мониторирование (ХМ) применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время среди исследователей нет единого мнения по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС и оценки феномена ИП.

Цель: Анализ литературы по состоянию вопроса, на текущий момент о роли холтеровского мониторирования в диагностике феномена ишемического preconditionирования и оценке эффективности антиангинальной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), ResearchGate и в электронной научной библиотеке (CyberLeninka) *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные исследования на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты и обсуждение.

Холтеровское мониторирование в диагностике стенокардии и контроле антиангинальной терапии.

С середины семидесятых годов ХМ применяется не только для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, но и для оценки эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС [62,55,39].

За это время метод прочно вошел в клиническую практику и стал одним из обязательных в обследовании пациентов со стенокардией. Тем не менее, в настоящее время среди исследователей нет единого мнения даже по вопросу о диагностической ценности ХМ. Ряд авторов, выявляя высокую чувствительность и специфичность метода, считают его одним из основных методов при подтверждении диагноза ИБС, стенокардия [30,52]. Некоторые исследователи обнаруживают невысокую чувствительность и специфичность ХМ и рекомендуют применять его при подтверждении диагноза только некоторых форм стенокардии, таких как стенокардия покоя (СП), нестабильная стенокардия [1,9,14]. В течение последнего десятилетия ХМ все шире используется для обнаружения ишемии миокарда. В прошлом имелось

множество технических ограничений, которые приводили к неадекватной и ненадежной оценке сегмента ST. Внедрение в практику 12-канального ХМ обеспечивает значительно более точную и клинически значимую информацию об ишемии миокарда у пациентов с ИБС. В ряде хорошо организованных клинических исследований была проведена оценка тяжести и прогностической значимости ишемии миокарда, выявленной при ХМ [40,41,67,65,42].

Согласно Фремингемскому исследованию при изменениях конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ покоя наблюдается ухудшение показателей выживаемости. Не менее тяжелые последствия оказываются у людей, имеющих депрессию сегмента при физической нагрузке. Существует два приема выявления этих изменений: длительное мониторирование ЭКГ в условиях обычной жизнедеятельности и проведение нагрузочного тестирования (НТ). При этом ХМ дает возможность выявить эпизоды ишемии, либо вызываемые увеличением потребности миокарда в кислороде при увеличении ЧСС, либо зависящие от нарушения коронарного кровообращения без увеличения ЧСС, либо и то и другое одновременно. Нагрузочное тестирование оценивает увеличение потребности в кислороде лишь при увеличении ЧСС [3]. В Американском и Европейском Руководствах по ведению больных с подозрением на ишемию миокарда предлагается проводить нагрузочное тестирование [26]. Лишь в случаях, когда оно невозможно (из-за болезни ног, сразу после операции и т.п.) рекомендуется воспользоваться ХМ. Все возражения о низкой специфичности к ишемии изменений ST в равной степени относятся не только к оценке результатов ХМ ЭКГ, но и к оценке результатов НТ [37,74,71]. Сопоставление данных ХМ и ЭКГ при НТ с результатами коронарографии у больных ИБС [49,39], а также с уровнем гипоксии миокарда у больных острым инфарктом миокарда [76] послужили поводом к признанию оценки динамики ST в этих случаях, как отражению ишемии миокарда (таблица 1).

Есть пациенты, которым противопоказаны любые провокационные пробы, и ХМ, по сути, является единственным методом диагностики. Это, прежде всего больные нестабильной стенокардией (НС), включая впервые возникшую стенокардию, раннюю постинфарктную стенокардию, появление на фоне имеющейся стенокардии напряжения стенокардии покоя (СП) [1]. При ХМ вероятность зарегистрировать данные аритмии значительно выше, из-за того, что за сутки у большинства пациентов наблюдаются более

чем один приступ стенокардии. Наличие «ишемических аритмий» значительно ухудшает прогноз стенокардии –

относительный риск данных аритмий достигает величины 6–10 [40].

Таблица 1.

Прогностическое значение выявления ишемии миокарда при ХМ у больных со стабильной стенокардией.

Авторы	Кол-во больных	% выявления ишемии при ХМ	Исходы заболевания	Время наблюдения (мес)	Частота событий в разных группах больных		P
					Ишемия при ХМ	нет ишемии при ХМ	
Rocco M.B. et al. [67]	86	57%	С, ИМ, НС, р	12,5	40%	3%	0,003
Tzivoni D. et al. [74]	118	33%	С, ИМ, НС, р	28	51%	20%	<0,001
Deedwania P.C. et al. [40]	107	43%	СС	23	24%	8%	0,02
Raby K.E. et al. [65]	176	18%	СС, ИМ	20	38%	7%	<0,0001
Deedwania P.C. et al. [41]	86	45%	СС	24	23%	4%	<0,008
deMarchena E. et al. [42]	50	32%	С, ИМ, НС, р	10	56%	21%	<0,02

Условные обозначения: С - смерть; СС - сердечная смерть; ИМ - инфаркт миокарда; НС - нестабильная стенокардия; Р – реваскуляризация.

Еще одна группа больных, у которых не применяются провокационные пробы, это больные с вазоспастической стенокардией. Методом «выбора» является ХМ, что отмечено еще в 1999г [26,1].

ХМ является у них единственным методом объективного подтверждения диагноза, то очевидно, что правильнее считать это показанием I класса. Лишь 20-25% эпизодов ишемии приходятся на болевую форму, а 75-80% на безболевого формы ишемии [74].

В течение суток выявляются периоды увеличения частоты эпизодов ишемии миокарда, которые коррелируют по времени с развитием инфаркта миокарда, внезапной смертью и (в меньшей степени) с желудочковыми аритмиями. Наиболее часто немая ишемия миокарда, как и развитие острой коронарной недостаточности, повлекшей за собой некроз миокарда, наблюдается с 7 до 10 часов утра и в 17 часов [64]. Часто безболевого ишемия миокарда сочетается с приступами болевой ишемии. Характеристики изменений ST при ХМ позволяет сориентироваться относительно прогноза заболевания этих больных [2,64].

Объективный контроль динамики заболевания с помощью ХМ проводится у пациентов со стенокардией, особенно вазоспастической стенокардией. У этих пациентов данные мониторинга дополняют клинические данные, позволяя врачу делать более обоснованные выводы, а также выявлять возможные побочные действия назначенной терапии.

Особой группой больных, которым целесообразно проводить ХМ, а не нагрузочные тесты (НТ), являются пожилые люди. Как правило, уровень субмаксимальной нагрузки у них оказывается недостижим из-за усталости, и НТ оказываются неинформативными. По данным Roger V.L. и соавт. [69,68] неинформативные пробы имеют самый непредсказуемый прогноз. При положительных результатах пробы летальность составляет 15,8%. при отрицательных - 2,8%, а при неинформативных - 26%. Хорошо известна малая информативность НТ у женщин. Около 40% женщин с положительным НТ не имеют ангиографического подтверждения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [2].

По данным Y.Kwok и соавт. [54] при НТ 3721 женщин чувствительность НТ оказалась 61% при специфичности 70%. Лицам, имеющим нарушения микроциркуляции, у которых ответ на нагрузку может

быть неспецифичным, также можно рекомендовать проведение ХМ, так как известно, что у них с клиническими проявлениями ИБС при НТ болезнь диагностируется лишь в 10-20% случаев [58].

Чувствительность и специфичность велоэргометрии (ВЭМ) по данным разных авторов составляет в среднем 75±13%; при ХМ те же показатели находятся по чувствительности в пределах 72±22% и соответственно специфичности - 78±11% [2,37,74,73].

Активно используемыми методами лечения ишемии миокарда вследствие стенозов коронарных артерий является чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [13,45] и коронарное шунтирование (КШ). В отличие от нагрузочных тестов, ХМ можно использовать как во время ЧКВ, сразу после ЧКВ и КШ, так и в любые сроки позже.

Показания к применению ХМ при ИБС:

- Подозрение на вазоспастическую стенокардию, так как провокационные пробы у этих больных неинформативны;
- Нестабильная стенокардия и стенокардия покоя, при которых провокационные пробы противопоказаны;
- Стенокардия, сопровождающаяся нарушениями ритма, так как провокационные пробы могут быть опасны и неинформативны;
- Пациенты с безболевого ишемией миокарда для диагностики и в динамике для контроля лечения;
- Случаи, когда нагрузочное тестирование противопоказано либо невозможно: больные с сахарным диабетом с подозрением на ИБС;
- Больные с жалобами на боль в сердце при аортальных и субаортальных пороках сердца, пожилые пациенты с подозрением на ИБС, так как нагрузочное тестирование часто оказывается неинформативным из-за усталости;
- Для оценки эффективности и безопасности лечения, включая консервативное и хирургическое;
- Женщины, с подозрением на стенокардию напряжения, вследствие низкой специфичности ЭКГ-признаков ишемии миокарда в данной группе больных;
- Больные с болями в грудной клетке, которым не может быть проведена проба с физической нагрузкой в связи с анамnestическими указаниями на перенесенное нарушение мозгового кровообращения, лихорадку, тахикардию;
- Для оценки прогноза заболевания после операций КШ и ЧКВ;

• Больные с установленной ишемической болезнью сердца и атипичными болями в грудной клетке.

В настоящее время Холтеровское мониторирование применяется не только для уточнения диагноза, но и для контроля лечения больных ИБС, стенокардией, позволяя получить, объективную информацию о том, насколько уменьшились эпизоды ишемии миокарда в обычной жизни больного под влиянием назначенной терапии [26,3].

Для оценки динамики заболевания обычно используются не только характеристики отдельных эпизодов ишемии (число, длительность, выраженность изменений ЭКГ), но и интегральные показатели, наиболее часто применяемым из которых является "суммарная длительность ишемии за сутки", представляющая собой сумму продолжительности всех эпизодов [22,23,7].

При стенокардии такой подбор производится чаще всего с помощью метода ВЭМ, что позволяет быстро протестировать ряд препаратов и выбрать наиболее эффективный [24].

Недостатками метода ВЭМ является значительное число противопоказаний к их применению, а также тот факт, что увеличение толерантности к нагрузкам в условиях ВЭМ не всегда коррелирует с таковым в обычной жизни больного [5,22,12,8].

Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы по данным вариабельности сердечного ритма (ВСР) и β -адренореактивности (β -АРМ) у больных ИБС

На функциональное состояние миокарда у больных, перенесших ИМ, существенное влияние оказывает уровень активности ВНС. При этом в литературе прослеживается несколько моментов, характеризующих взаимосвязи функционирования всей сердечно-сосудистой системы и отдельных ветвей ВНС. В частности, ряд исследователей считают весьма неблагоприятным повышение симпатического тонуса, в том числе рассматривая роль гипериннервации сердца [25].

Однако гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) связана с повышенной трудовой деятельностью и различается в отдельные периоды суток [35], а так же существенно отличается у мужчин и женщин и связана с возрастом больных и здоровых [46]. Кроме того имеются сообщения о том, что стимуляция СНС может приводить к дилатации коронарных артерий и увеличению кровотока. В этой связи роль изолированной гиперактивации СНС не совсем понятна. Вследствие этого ряд исследователей считают более значимым определение дисбаланса СНС-ПСНС [33, 43].

Основным методом, характеризующим состояние ВНС, большинство исследователей считают вариабельность сердечного ритма (ВСР), показатели которого имеют как диагностическое, так и прогностическое значение [44]. Так, снижение активности СНС по уровню показателя SDNN при лечении 22 больных в течение 6 мес коррелировало с нормализацией функции ЛЖ [57]. При этом наиболее неблагоприятным считается SDNN меньше 50 мс [27,31]. А низкая ВСР ассоциируется с выраженной дисфункцией ЛЖ и признается фактором риска смертельного исхода [26,1], в том числе от возникновения опасных для жизни аритмий и развития

электрической нестабильности миокарда [34] или прогрессирования СН [36]. Однако последние взаимосвязи не совсем понятны, тем более что имеются сообщения о существенном прогностическом значении низкой ВСР у больных с СН II ФК и отсутствием таковой при IV ФК [47].

В то же время показатели ВСР подвержены существенной динамике в ходе лечения, в частности отмечено увеличение активности СНС и снижение тонуса вагуса при применении нитратов [59] или повышение ВСР при лечении больных с СН карведилолом [50].

Роль Холтеровского мониторирования в оценке феномена ИП.

Впервые холтеровское мониторирование ЭКГ для исследования ИП осуществили *D.Tzivoni, S.Maybaum, N.Bloch, M.Ilan* (1995) [73]. Они обследовали 23 пациента со стенокардией напряжения, у которых при холтеровском мониторировании ЭКГ были зарегистрированы эпизоды ишемии во время физической нагрузки. Все пациенты выполняли однотипную нагрузку, при которой возникала ишемия миокарда, продолжительностью 15 минут трижды с фиксированными периодами отдыха. При этом изучали продолжительность ишемии и оценивали уровень максимальной депрессии сегмента ST во время каждого ишемического эпизода. Полученные авторами данные показали, что уменьшались сроки ишемии (с 514 секунд при первой нагрузке, до 228 и 253 секунд при 2-й и 3-й нагрузке, соответственно ($p < 0,003$)) и максимальная депрессия сегмента ST (с 2,21 мм до 1,61 и 1,43 мм, соответственно ($p < 0,001$)). Максимальная ЧСС не менялась (113, 112, 113 ударов в минуту, соответственно). Таким образом, уменьшение ишемических параметров во время второй и третьей нагрузки авторы объясняли феноменом ИП, регистрация которого возможна методом холтеровского мониторирования ЭКГ [73]. В известной литературе также имеются работы, показывающие возможность использования серийных нагрузочных проб в качестве модели ИП у больных со стенокардией напряжения [6,11].

Даже имея такое небольшое количество работ, посвященных данной проблеме, можно видеть, что оценка ишемических эпизодов, выявленных, при мониторировании ЭКГ, может применяться для выявления феномена ИП у больных ИБС.

Парные нагрузочные тесты в изучении феномена ишемического прекодиционирования

На XVII Европейском конгрессе кардиологов *S. Maybaum, H. Han, J. Mogilevsky u dr.* (1996) [60] представили данные нагрузочных тестов, проводившихся трехкратно в виде нагрузки на тредмиле с 30 минутными интервалами у 26 пациентов ИБС. Первый тест был исходным, по второму и третьему оценивали ИП. В сравнении с первым тестом отмечалось улучшение некоторых ишемических параметров при проведении второго и третьего тестов.

При этом общее ишемическое время сократилось с 633 до 399 секунд ($p = 0,0001$), а время восстановления гемодинамических и ЭКГ параметров - с 259 до 126 секунд ($p = 0,0001$). Время до смещения сегмента ST на 0,1 мВ² удлинилось с 487 до 539 секунд ($p = 0,004$), ДП увеличилось с 20322 до 22325 ($p = 0,008$), указывая на повышение ишемического порога. Во время третьего

теста дальнейшего улучшения не было отмечено. Изменение показателей на 10% и более авторы расценивали как проявление феномена ИП. Так, у 25 из 26 пациентов ИП проявлялось по одному параметру, у 76% - по двум и более ишемическим параметрам. Феномен «прохождения через боль» авторы также объяснили с позиций ИП [60]. В 1995 году другие авторы с помощью функциональных нагрузочных тестов изучали механизмы феномена «разминки» у 15 пациентов со стабильной стенокардией, выполнявших три последовательных тредмил-теста. Интервал времени между первым и вторым тестом составил 2 часа. Авторы констатировали, что время до развития депрессии сегмента ST на 1,5 мм и время до начала ангинозной боли было больше при втором и третьем тестах, по сравнению с первым ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных стабильной стенокардией, выполняющих три последовательных нагрузочных теста отмечается:

1) статистически достоверное увеличение ишемического порога и времени до начала ишемии при втором тесте, выполненном в ближайшие минуты после первого, что все авторы объясняют адаптацией миокарда к ишемии;

2) потеря повышения ишемического порога при третьем тесте, выполненном через 2 часа после второго подтверждается наличием «первого» защитного окна. Отмеченная временная зависимость феномена ИП, была показана в экспериментальных исследованиях на различных видах животных и при коронарной ангиопластике, когда защита миокарда, обусловленная ИП, не превышала 60 минут [56,28].

3) нарастание производительности сердца при третьем тесте, ряд авторов объясняют эффектом тренировки с включением периферических механизмов [72].

Выводы: Метод ХМ позволяет диагностировать феномен ИП. Наличие феномена адаптационной защиты существенно влияет на уровень коронарного резерва и характеризуется снижением длительности эпизодов ишемии, суммарного индекса ишемии, повышением толерантности к физической нагрузке. Многосуточное ХМ обеспечивает возможность эффективного подбора антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией с феноменом ИП.

Финансирование – При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Алмазов В.А., Ермилов Л.П., Кулешова Э.В. Нестабильная стенокардия: вопросы диагностики, патогенеза и врачебной тактики // Кардиология. 1984. 24(10):5-11.
2. Аншелевич И.В., Соминский В.Н., Окунь К.В. Определение чувствительности β -адренорецепторов у пациентов с ОИМ // Кардиология. 1983. Т.23, №9. С.59-62.
3. Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спирина Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт

и перспективы применения в программах кардиореабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426

4. Длусская И.Г., Бобровицкий И.П., Стрюк Р.И. Адренореактивность клеточных мембран как один из критериев профессионального здоровья у летного состава // Медицина труда и пром. экол., 1995. № 9, С.43-46.

5. Карпов Р. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. 2004. 220с.

6. Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1998. Т.9. С. 4-6.

7. Куличенко Л.Л. и др. Холтеровское мониторирование экг в практике врача амбулаторно-поликлинической службы // Вестник аритмологии. 2003. №32. С. 49.

8. Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб // РМЖ. 2004. №.12. С.718-20.

9. Макаров Л.М., Белозеров Ю.М. Артефакты при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1989. 7:100-102.

10. Национальные клинические рекомендации. Раздел II. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК, М.: Силиция-Полиграф. 2008. С.60 – 110.

11. Нохрина О.Ю. и др. Влияние феномена «разминки» на показатели ритмокардиографии высокого разрешения у больных со стенокардией напряжения // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009. Т.24. №. 2-1. С.28-32

12. Орлова А.Ф., Лейтес И.В., Черникова И.В. Пробы с физической нагрузкой // Методическое пособие по велоэргометрии. 2002. С.80-87

13. Самко А.Н. Рентгенэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: MEDIA MEDICA; 2007. 27 с.

14. Сидоренко Г.И., Космачев А.А. Безболевая ишемия миокарда // Кардиология. 1989. 29(4): 5-11.

15. Соминский В.Н., Бердушева Л.В., Блум Р.К. и соавт. Эритроциты как модель адренорецепторного аппарата // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 1989, Т.75, №2, С.189-193.

16. Соминский В.Н., Окунь К.В., Аншелевич И.В. Количественная оценка антигемолитического эффекта пропранолола на мембраны эритроцитов // Журнал Космической биологической Авиокосмической медицины. 1988. Mar-Apr, vol. 22. N 2. С.67-69.

17. Соминский В.Н., Аншелевич И.В., Окунь К.В. Использование антигемолитического теста для определения активности бетарецепторов у больных с инфарктом миокарда // Кардиология. 1990. Т. 30, №5, С. 24-28.

18. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Метод оценки адренореактивности организма по величине бета-адренорецепции клеточных мембран // Методические рекомендации. М. 2000. С. 3-9.

19. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-

адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1997. №8, С. 10-13.

20. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая патология. М. Медицина. 2003. 160 с.

21. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. и соавт. О механизме возникновения синдрома ранней реполяризации левого желудочка при гипертонической болезни // Кардиология. 1996. № 3, С. 79-83.

22. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В. Определение вазоспастического генеза приступов стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология. 1989. №1. С.52-56.

23. Тихоненко В.М. Подбор и контроль антиангинальной терапии с помощью холтеровского мониторирования // Вестник аритмологии. 2002. №26. С. 31-34.

24. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. СПб: Инкарт. 2000. 128 с.

25. Тихоненко В.М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты). СПб.: ИНКАРТ, 2006. 48 с.

26. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations. Circulation 1999. 893p.

27. Agostini D., Belin A., Amar M.H. et al. Improvement of cardiac neuronal function after carvedinol treatment in dilated cardiomyopathy: a 1231-MIBG scintigraphic study // J.Nucl.Med. 2000. 41. 5. 845-851.

28. Alkhulaifi A.M., Yellon D.M., Pugsley W.B. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery // European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1993. Т.8. №.5. С.270-5.

29. Allen J.A., Roddie C. The role of circulating catecholamines in sweat production in man // J Physiol. 1972. Dec; vol. 227, N.3, pp.801-814.

30. Andrews T.C., Fenton T., Toyosaki N., et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity: circadian distribution and response to anti-ischemic medication: the Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS) // Circulation 1993. 88:92-100.

31. Aronson D., Horton D., Burger A. Nesiritide improves heart rate variability in patients with decompensated heart failure // J. Am. Coll. Cfrdiol. 2002. 39. (9 Suppl B). 403B.

32. Bildjick K.C., Fetis B., Djonkend R. et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs Survival Trial) of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure // Am. J.Cardiol. 2002. 90. 24-28.

33. Bonnemeier H., Richart G., Potratz J. et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effect of aging and gender on heart rate variability // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003. 14. (8). 791-799

34. Camm J.A., Pratt C.M., Schwartz P.M. on Behalf of the Azimilide postInfarct surYival Evaluation (ALIVE) Investigators. Mortality in Patients After a Recent Myocardial Infarction. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Azimilide Using Heart Rate Variability for Risk Stratification // Circulation. 2004. 109. 990-996.

35. Cao J.M., Eishblin M.C., Ham J.B. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia // Circulation 2000. 101. (16). 1960-1969.

36. Chen S.W. A wavelet-based heart rate variability analysis for the study of nonsustained ventricular tachycardia // Yrans.Biomed.Eng. 2002. 49. (7). 736-742.

37. Crawford M.H., Mendoza CA, O'Rourke RA et al. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease // Am. Int. Med; 1978;89:6.

38. Crawford M.H. et al. Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations // Circulation 1999. 100:886-893.

39. Deanfield J.E., Maseri A., Selwyn A.P., et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes // Lancet. 1983. 2:753-8.

40. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective // Arch Intern Med 1991. 151:2373-82.

41. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy // Am J Cardiol. 1990.65:1090-6.

42. De Marchena E., Asch J., Martinez J., et al. Usefulness of persistent silent myocardial ischemia in predicting a high cardiac event rate in men with medically controlled, stable angina pectoris // Am J Cardiol. 1994. 73:390-2.

43. Doulalas A., Flather M., Rizos I. et al. Effect of heart failure on the sympathovagal imbalance early after acute myocardial infarction // Eur. Heart J. 2000. 21. 408.

44. Doulalas A. et al., Sakata K. et al'. Protective role of the vagus in protecting the myocardium. 2000, 212p.

45. Ellestad M.H., Lerman S. The limitations of the diagnostic power of exercise testing // Am. Noninvasc. Cardiol., 1989, 3:139-146.

46. Furlan R., Pozta A., Costa F. et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulation // Circulation 2000. 29. 886-892.

47. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. 2000. 21. 475-482.

48. Goldstein D.S. Plasma catecholamines in clinical studies of cardiovascular diseases // Acta Physiol Scand Suppl. 1984. vol. 527, pp.39-41.

49. Gunther H., Osterpey A. The sensitivity of 24-hour Holter monitoring and exercise testing for the recognition of myocardial ischaemia // Eur. Heart. J. 1988. 9:46.

50. Haseroth K., Loffler P., Jonson C.P. et al. Acute effects of a single oral dose of carvedinol on cardiac sympathovagal balance in men // J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001. 39. 315-321.

51. Karlsberg R.P., Cryer P.E., Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality // Am Heart J. 1983. Jul. vol.102, N1, pp.24-29.

52. Kodama Y. Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. Fukuoka-Igaku-Zasshi, 1995. 86(7):304-316.

53. Kusiak J.W., Pitha J. Mapping of mammalian 3-adrenoreceptors by use of macromolecular alprenolol derivatives. A comparison with amphibian erythrocyte receptors // *Biochem Pharmacol.* 1982 Jun 1, vol.31, N11, pp.2071-2076.
54. Kwok Y., Kim C., Grady D et al. Exercise tests to detect CAD in women have moderate sensitivities and specificities. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women // *Am.J.Cardiology.* 1999. 83:660-666.
55. Lanza G.A., Mascellanti M., Placentino M., et al. Usefulness of a third Holter lead for detection of myocardial ischemia // *Am J Cardiol.* 1994. 74:1216-9.
56. Liu Y., Downey J.M. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart // *American Journal of Physiology.* 1992. T. 263. C. H1107-H1107.
57. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components // *Cardiac Electrophysiology Review.* 2002. T. 6. №. 3. C. 245-249.
58. MacNulty M., Mahmud A., Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension // *Am.J. Hypertens.* 2007. 20(3):242-247.
59. Makkalio T.H., Huikuru H.V., Hintze U. et al. for the DIAMOND Study Group. Fractal analysis and time- and frequency measures of heart rate variability as predictor of mortality in patients with heart failure // *Am.J.Cardiol.* 2001. 87. 178-182.
60. Maybaum S. et al. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning // *The American journal of cardiology.* 1996. T. 78. №.10. C. 1087-1091.
61. McDevitt D.G., Frisk-Holmberg M., Hollifield J.W., Plasma binding and the affinity of propranolol for a beta receptor in man // *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Aug. vol.20, N2, pp. 152-157.
62. Phadke K., Mulcahy D., Fox K. Clinical validation of four solid state ambulatory monitoring devices in detecting shift of the ST segment // *Int J Cardiol.* 1991. 33:445-6.
63. Pitha J., Hughes B.A., Kusiak J.W., et al. Regeneration of beta-adrenergic receptors in senescent rats: a study using an irreversible binding antagonist // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982, vol.79, N114, pp. 4424-4427.
64. Previtall M., Slymen D.J., Wierman A.M. e.a. Occlusion and reperfusion as possible different mechanism of ventricular tachyarrhythmias in Prinzmetals variant angins // *Europ. Heart J.* 1985. 6(9):795-799.
65. Raby K.E., Goldman L., Cook E.F., et al. Long-term prognosis of myocardial ischemia detected by Holter monitoring in peripheral vascular disease // *Am J Cardiol* 1990. 66:1309-13.
66. Rasmussen H., Lake W., Allen J.E. The effect of catecholamines and prostaglandins upon human and rat erythrocytes // *Biochim Biophys Acta.* 1975 Nov 10; vol.1.411, N11, pp.63-73.
67. Rocco M.B., Nabel E.G., Campbell S., et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease // *Circulation.* 1988. 78:877-84.
68. Roger V.L., Pellikka P.A., Bell M.E. et al. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography // *Circulation.* 1997. 95:405-410.
69. Roger V.L., Jacobsen S.J. Prognostic value of treadmill exercise testing. A population-based study in Olmsted country, Minnesota // *Circulation.* 1998. 98:2836-2841.
70. Shan K., Bick R.J., Poindexter B.J., Nagueh S.F. et al. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function // *Circulation.* 2000 Nov 21. vol.102, N21, pp.2599-2606.
71. Stern S., Weisz G., Gavish A. et al. Comparison between silent and symptomatic ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease // *J.Cardiopulm. Rehabil.* 1988. 8(12):507-512.
72. Tomal F., Grea F., Danesif A. Effect of Adenosine receptor blockade on the warm up phenomenon // Abstract XVI th Congress of the ESC Amsterdam. 1995P.284
73. Tzivoni D. et al. 958-100 Myocardial Preconditioning During Repeated Daily Ischemic Episodes // *Journal of the American College of Cardiology.* 1995. T.25. №. 2. C. 210A.
74. Tzivoni D., Benhorin J., Gavish A., Stern S. Holter recording during treadmill testing in assessing myocardial ischemic changes // *Am. J. Cardiol.* 1985. 55:1200-1203.
75. Wang X., Greilberger J., Ratschek M. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium // *IJ Pathol.* 2001 Sep.vol.195, N2' pp.244-250.
76. Zanchi F., Piazza V. Prati F. et al. Transient myocardial ischemia detected by Holter monitoring during the early post-infarction period // *Coron. Artery Dis.* 1995. 6: 389-396.

References [1-25]:

- 1.almazov V.A., Ermilov L.P., Kuleshova E.V. Nestabil'naya stenokardiya: voprosy diagnostiki, patogeneza i vrachebnoi taktiki [Unstable angina: issues of diagnosis, pathogenesis and medical tactics]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1984. 24(10):5-11. [in Russian]
2. Anshelevich I.V., Sominskii V.N., Okun' K.V. Opredelenie chuvstvitel'nosti β -adrenoretseptorov u patsientov s OIM [Determination of the sensitivity of β -adrenergic receptors in patients with AMI]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1983. T.23, №9, pp.59-62. [in Russian]
3. Glazachev O.S., Lyamina N.P., Spirina G.K. Interval'noe gipoksicheskoe konditsionirovanie: opyt i perspektivy primeneniya v programmakh kardioreabilitatsii [Interval hypoxic conditioning: experience and prospects for application in cardiac rehabilitation programs]. *Russian Journal of Cardiology* [Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal]. 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426 [in Russian]
4. Dlusskaya I.G. Bobrovnikskii I.P., Stryuk R.I. Adrenoreaktivnost' kletochnykh membran kak odin iz kriteriev professional'nogo zdorov'ya u letnogo sostava [Adrenoreactivity of cell membranes as one of the criteria for professional health in flight personnel]. *Meditsina truda i prom. ecol.* [Occupational Medicine and Prom. ecol.], 1995. № 9, pp.43-46. [in Russian]
5. Karpov R. Novye podkhody k lecheniyu bol'nykh stabil'noi ishemicheskoi boleznyu serdtsa [New approaches to the treatment of patients with stable coronary heart disease]. 2004. 220p. [in Russian]

6. Kuznetsov V.A., Todosiichuk V.V. Otsenka fenomena adaptatsii k ishemii metodom sutochnogo monitorirovaniya EKG [Evaluation of the phenomenon of adaptation to ischemia by the method of daily ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1998. T.9. pp. 4-6. [in Russian]
7. Kulichenko L.L. i dr. Kholterovskoe monitorirovanie ekg v praktike vracha ambulatorno-poliklinicheskoi sluzhby [Holter ECG monitoring in the practice of an outpatient physician]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 2003. №32. pp. 49. [in Russian]
8. Lupanov V.P. Algoritm neinvazivnoi diagnostiki ishemicheskoi bolezni serdtsa. Sravnitel'naya otsenka funktsional'nykh prob [Algorithm for non-invasive diagnosis of coronary heart disease. Comparative evaluation of functional tests]. *RMZh* [RMJ]. 2004. №12. pp.718-20. [in Russian]
9. Makarov L.M., Belozarov Yu.M. Artefakty pri provedenii Kholterovskogo monitorirovaniya EKG [Artifacts during Holter ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989. 7:100-102. [in Russian]
10. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Razdel II. *Diagnostika i lechenie stabil'noi stenokardii* [Diagnosis and treatment of stable angina pectoris]. VNOK, M.: Silitseya-Poligraf; 2008. pp.60 – 110. [in Russian]
11. Nokhrina O.Yu. i dr. Vliyaniye fenomena «razminki» na pokazateli ritmkardiografii vysokogo razresheniya u bol'nykh so stenokardiei napryazheniya [Influence of the “warm-up” phenomenon on high-resolution rhythmocardiography in patients with exertional angina]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)* [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2009. T.24. №. 2-1. [in Russian]
12. Orlova A.F., Leites I.V., Chernikova I.V. Proby s fizicheskoi nagruzkoi [Tests with physical activity]. Metodicheskoe posobie po veloergometrii [Methodical manual on bicycle ergometry]. 2002. [in Russian]
13. Samko A.H. Rentgenendovaskulyarnyye metody lecheniya bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezni'yu serdtsa. V kn. Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa [X-ray endovascular methods of treatment of patients with chronic ischemic heart disease. In book. Guide to atherosclerosis and coronary heart disease] pod red. E.I. Chazova, V.V. Kukharchuka, S.A. Boitsova. M.: MEDIA MEDICA; 2007. 27 p. [in Russian]
14. Sidorenko G.I., Kosmachev A.A. Bezbolevaya ishemiya miokarda [Painless myocardial ischemia]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989;29(4): 5-11. [in Russian]
15. Sominskii V.N., Berdusheva L.V., Blum R.K. i soavt. Eritrotsity kak model' adrenoretseptornogo apparata [Erythrocytes as a model of the adrenoreceptor apparatus]. *Russ. Fiziol Zhurnal im I.M. Sechenova* [Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov], 1989, T.75, №2, pp.189-193. [in Russian]
16. Sominskii V.N., Okun' K.V., Anshelevich I.V. Kolichestvennaya otsenka antigemoliticheskogo effekta propranolola na membrany eritrotsitov [Quantification of the antihemolytic effect of propranolol on erythrocyte membranes]. *Zhurnal Kosmicheskoi biologicheskoi Aviakosmicheskoi meditsiny* [Journal of Space Biological Aerospace Medicine]. 1988. Mar-Apr, vol. 22. N 2, pp.67-69. [in Russian]
17. Sominskii V.N., Anshelevich I.V., Okun' K.V. Ispol'zovanie antigemoliticheskogo testa dlya opredeleniya aktivnosti betaretseptorov u bol'nykh s infarktomiokarda [The use of an antihemolytic test to determine the activity of betareceptors in patients with myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1990. T. 30, №5, pp. 24-28. [in Russian]
18. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Metod otsenki adrenoreaktivnosti organizma po velichine beta-adrenoretseptsii kletochnykh membran. Metodicheskie rekomendatsii [A method for evaluating the body's adrenoreactivity by the value of beta-adrenoreception of cell membranes]. [Methodological recommendations]. M. 2000. pp. 3-9. [in Russian]
19. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Novyi metod prognozirovaniya i otsenki effektivnosti beta-adrenoblokatorov u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu [A new method for predicting and evaluating the effectiveness of beta-blockers in patients with hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1997. №8, pp. 10-13. [in Russian]
20. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya patologiya* [Adrenoreactivity and cardiovascular pathology]. M. Medicine. 2003. 160 p. [in Russian]
21. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G., et al. O mekhanizme vznikeniya sindroma rannei repolyarizatsii levogo zheludochka pri gipertonicheskoi bolezni [On the mechanism of occurrence of the syndrome of early repolarization of the left ventricle in hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1996. № 3, pp. 79-83. [in Russian]
22. Tikhonenko V.M., Gusarov G.V. Opredelenie vazospasticheskogo geneza pristupov stenokardii po dannym sutochnogo monitorirovaniya EKG [Determination of vasospastic genesis of angina attacks according to daily ECG monitoring]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1989. №1. pp.52-56. [in Russian]
23. Tikhonenko V.M. Podbor i kontrol' antianginal'noi terapii s pomoshch'yu kholterovskogo monitorirovaniya [Selection and control of antianginal therapy using Holter monitoring]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology]. 2002. №26. pp. 31-34. [in Russian]
24. Tikhonenko V.M. Formirovanie klinicheskogo zaklyucheniya po dannym kholterovskogo monitorirovaniya [Formation of a clinical conclusion according to Holter monitoring data]. SPb: Inkart. 2000. 128 p. [in Russian]
25. Tikhonenko V.M. Kholterovskoe monitorirovanie (metodicheskie aspekty) [Holter monitoring (methodological aspects)]. SPb.: INKART, 2006. 48 p. [in Russian]

Контактная информация:

Чиныбаева Асель Абильбековна - доктор PhD, специалист отделения функциональной диагностики, Республиканский клинико-диагностический центр, Корпоративный фонд «University medical center», г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул.Сыганак 46.

E-mail: chena@bk.ru

Телефон: 87013880679