

© Коллектив авторов, 2005

М.Ф. Логачев, М.А. Созыкина, Г.В. Рябыкина, И.Э. Волков,
Е.Ш. Кожемякина, А.В. Соболев

ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ КОМПЕНСАЦИИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Российский государственный медицинский университет, Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Цель исследования — изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) у детей и подростков с СД I типа (СД1), в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и давности болезни. Обследовано 79 детей и подростков с СД1 в возрасте от 4 до 16 лет, поделенные на 2 группы: 1-я группа — 29 детей без признаков начала полового созревания; 2-я группа — 48 подростков с различной степенью развития вторичных половых признаков. Контрольные группы составляли соответственно 20 детей и 15 подростков. Анализ ВРС проводили во временной области методом оценки вариаций коротких участков ритмограммы. Влияние СД на ВРС проявляется по-разному у детей и подростков. У больных СД1 детей параметры ВРС в среднем меньше, чем у здоровых детей, но больше соответствующих значений параметров ВРС для обеих групп подростков (здоровых и больных). Среднегрупповые значения параметров ВРС больных СД1 и здоровых подростков практически одинаковы. Уровень HbA1c влияет на ВРС у детей и подростков. В обеих группах наблюдаются тенденции к изменению распределения ЧСС в течение суток. При нарастании HbA1c до 11% и выше увеличивается процент участков ритмограммы с высокой ЧСС и уменьшается процент участков ритмограммы с низкой ЧСС. Зависимость величины синусовой аритмии от ЧСС при малых величинах HbA1c определяется в основном возрастом обследованных. При нарастании HbA1c возрастные различия сказываются меньше, а при больших величинах HbA1c (>17%) влияние HbA1c на ВРС, по-видимому, становится доминирующим.

The aim of the study was the investigation of heart rate variability (HRV) in children and adolescents with type I diabetes mellitus (DM1) in comparison with glycosylated hemoglobin level (HbA1c). We examined 79 children and adolescents with DM1 at the age of 4–16 years subdivided into 2 groups: group 1—29 children without signs of puberty beginning, group 2—48 adolescents with various degree of secondary sexual characters. 20 children and 15 adolescents represented corresponding control groups. HRV analysis was made with time domain measures by the method of assessment of short rhythmogram parts variations. Influence of diabetes mellitus on HRV manifests differently in children and adolescents. In DM1 children HRV parameters on the average are lower than in healthy children of control group, but higher than corresponding values of HRV parameters in both groups of adolescents. Mean group values of HRV parameters in DM1 and healthy adolescents are practically identical. Level of HbA1c influences HRV in children and adolescents. In both groups tendencies to change of heart rate (HR) circadian distribution are observed. With the increase of HbA1c up to 11% and higher the percentage of high HR rhythmogram parts increases and the percentage of low HR rhythmogram parts decreases. At low values of HbA1c the dependence of the sinus arrhythmia degree from HR is affected mainly by the age of the examined persons. With the increase of HbA1c age differences become lower. At high levels of HbA1c (>17%) influence of HbA1c on HRV becomes dominant.

Одним из основных осложнений сахарного диабета I типа (СД1) является диабетическая автономная нейропатия (ДАН). Как показано в многочисленных исследованиях [1–5], значительное снижение параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных СД1 и СД2 среднего и старшего возраста является предвестником ДАН и часто предвещает ее клинические проявления.

Исследования, проведенные у детей и подростков с СД1, показали, что ДАН и у них развивается постепенно. Благодаря компенсаторным возможностям

организма при адекватной инсулинотерапии клинические проявления ДАН обычными физикальными методами могут долго не выявляться, поэтому в детском возрасте ее ранняя диагностика затруднена. В связи с этим весьма важными представляются исследования ВРС у детей и подростков с СД1 для уточнения диагностической значимости данного показателя.

У взрослых пациентов с СД1 и СД2 показана тесная связь ДАН с уровнем гликемии и длительностью болезни [6–8]. У детей до 10 лет такая связь, по

данным литературы, четко не прослеживалась. Корреляция изменений ВРС с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), как критерия степени компенсации, наблюдалась лишь у больных СД1 детей и подростков старше 11 лет [9]. При этом длительность болезни никак не коррелировала с изменениями параметров ВРС. Многие авторы считают, что появление ДАН происходит лишь после 8 лет болезни [10, 11] и на более ранних этапах она не выявляется.

Целью настоящей работы явилось определение влияния степени и стабильности компенсации метаболических нарушений и длительности болезни на ВРС у детей и подростков с СД1.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 79 детей и подростков с СД1 в возрасте от 4 до 16 лет (48 мальчиков и 31 девочка), которые были разделены на 2 группы: 1-я группа — 29 детей без признаков начала полового созревания (мальчики не старше 11 лет, девочки не старше 10 лет); 2-я группа — 48 подростков с различной степенью развития вторичных половых признаков (мальчики 12—16 лет, девочки 11—16 лет). Контрольную группу составляли 35 обследованных нами ранее [12] здоровых детей в возрасте от 5 до 16 лет (19 мальчиков и 16 девочек), поделенных на аналогичные возрастные группы: группа К1 — 20 детей и группа К2 — 15 подростков соответственно.

Всем обследуемым было проведено суточное мониторирование ЭКГ с использованием холтеровской мониторинговой системы «Холтер-ДМС» фирмы «ДМС Передовые технологии». В математическое обеспечение системы входила программа анализа ВРС на длительных промежутках времени. Суточную ВРС анализировали при помощи метода, базирующегося на оценке вариаций ко-

ротких участков ритмограммы (ВКР). Схема реализации метода описана в наших предыдущих работах [12—15]. При анализе суточной ВРС диапазон ЧСС разбивали на 8 частей, нумеруемых индексом i : >105 , $105-93$, $92-84$, $83-76$, $75-69$, $68-64$, $63-59$, <59 . Совокупность пар ВКР—RRM (RRM — среднее значение интервалов RR на коротком участке ритмограммы), полученных за все сутки наблюдения, разбивали на 8 групп соответственно тому, в какую часть диапазона попало значение RRM. Для каждой из полученных таким образом групп вычисляли 3 характеристики:

ВКРМ(i) ($i=1, \dots, 8$) — среднее значение величин ВКР для всех пар (ВКР, RRM), попавших в i -ю группу;

$n(i)$ ($i=1, \dots, 8$) — количество пар (ВКР, RRM), попавших в i -ю группу;

$prs(i)$ ($i=1, \dots, 8$) — выраженная в процентах доля, которую пары (ВКР, RRM) из i -й группы составляют от общего числа имеющихся пар. Совокупность величин $prs(i)$ можно трактовать как нормированную гистограмму распределения ЧСС за весь период наблюдения.

Кроме того, использовали параметр СВВР — средневзвешенная вариация ритмограммы, вычисляемая по формуле: $СВВР = \sum [prs(i) \cdot q(i) \cdot ВКРМ(i)]$, где $i=1, \dots, 8$, $q(i)$ — весовые коэффициенты, корректирующие нерегулярность ритма. Для возрастающих диапазонов изменения RRM весовые коэффициенты $q(i)$ соответственно равны 3,04; 2,75; 2,33; 1,88; 1,56; 1,34; 1,15 и 1.

Величина СВВР является, таким образом, количественной характеристикой ВРС на всем исследуемом промежутке времени: чем меньше СВВР, тем меньшей можно считать и ВРС.

Результаты и их обсуждение

Зависимость параметров ВКРМ и СВВР от возраста больных СД1 детей и подростков

Как было показано в предыдущем исследовании [12], у здоровых лиц любого возраста, в том числе

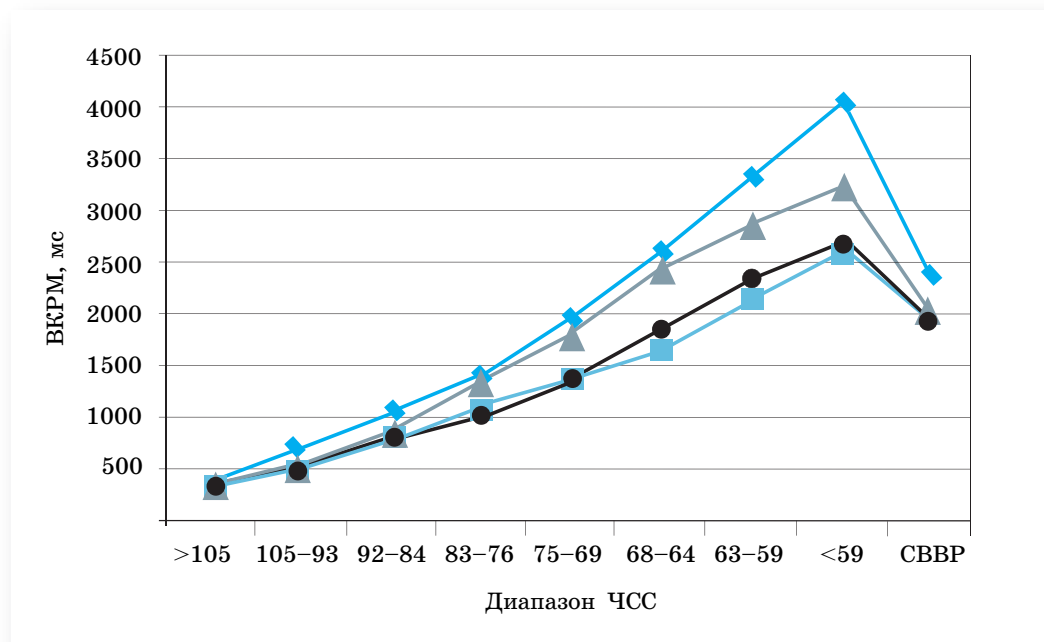


Рис. 1. Средние значения ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС и СВВР в норме и у детей и подростков с сахарным диабетом.

—◆— группа К1, —■— группа К2, —▲— 1-я группа, —●— 2-я группа.

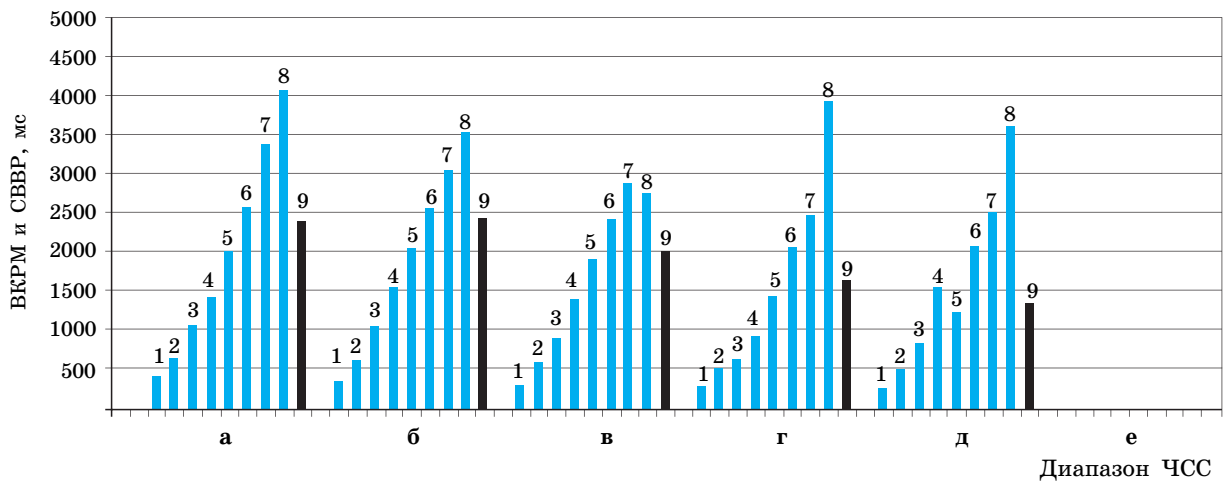


Рис. 2. Среднегрупповые значения ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС и СВВР в норме и у детей с сахарным диабетом в зависимости от уровня HbA1c. Здесь и на рис. 3—6: 1—8 — ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС; 9 — СВВР; а — норма; б — HbA1c < 7%; в — HbA1c 7,1—10,4%; г — HbA1c 10,5—11,5%; д — HbA1c 11,6—17%; е — HbA1c > 17%.

детей, имеется тенденция к монотонному возрастанию величин ВКРМ при уменьшении ЧСС. Та же тенденция оказалась справедливой и для среднегрупповых значений величин ВКРМ у детей и подростков с СД1. Вместе с тем при сопоставлении здоровых и больных СД1 был выявлен ряд особенностей.

На рис. 1 приведены средние значения величин ВКРМ и СВВР для 4 различных групп детей: здоровые дети младшего возраста (группа К1), больные СД дети младшего возраста (1-я группа), здоровые подростки (группа К2), больные СД подростки (2-я группа).

Как следует из рис. 1, в группе больных СД1 детей младшего возраста величины ВКРМ(i) для всех диапазонов изменения ЧСС и величина СВВР меньше, чем в группе здоровых детей того же возраста, но

больше соответствующих значений ВКРМ и СВВР для обеих групп подростков. В группах здоровых и больных СД1 подростков различие между соответствующими величинами ВКРМ и СВВР практически отсутствует.

Зависимость характеристик ВРС от уровня гликозилированного гемоглобина и давности СД1

Обе исследуемые группы детей и подростков с СД1 неоднородны. Они различаются по длительности болезни, наличию осложнений, уровню HbA1c. Так как показатель HbA1c отражает степень и стабильность компенсации гликемии и используется для долгосрочной оценки метаболического контроля за ее уровнем, то мы исследовали связь между параметрами

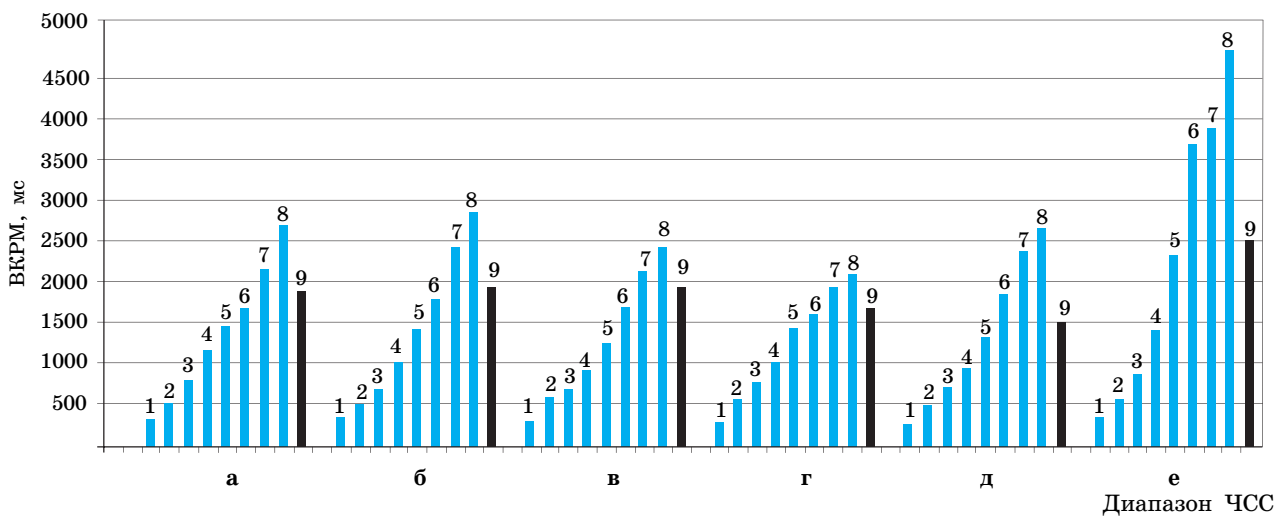


Рис. 3. Среднегрупповые значения ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС и СВВР в норме и у подростков с сахарным диабетом в зависимости от уровня HbA1c.

ВРС, уровнем HbA1c и длительностью болезни в обеих возрастных группах.

На рис. 2 и 3 приведены графические изображения среднегрупповых значений величин ВКРМ и СВВР для различных групп обследованных детей — здоровых и больных СД1 с различным уровнем HbA1c: на рис. 2 — младшего возраста, на рис. 3 — подростков. На этих рисунках изображено соответственно 5 и 6 наборов значений ВКРМ и СВВР для разных групп детей и подростков — здоровых и больных СД1.

Выбор диапазонов изменения уровня HbA1c обусловлен следующим. Первый диапазон соответствует представлению о том, что уровень HbA1c $\leq 7,0\%$ отражает хорошую степень компенсации гликемии при СД. Диапазон от 10,5% до 11,4% соответствует плохой метаболической компенсации гликемии; он выделен специально потому, что в этом диапазоне начинаются существенные изменения структуры ВРС. На тяжелую декомпенсацию указывает диапазон HbA1c $> 17\%$. В этом диапазоне выявлены наиболее значительные изменения ВРС.

Рис. 4 и 5 отражают зависимость распределения ЧСС от уровня HbA1c. На них приведены гистограммы распределения ЧСС за все сутки наблюдения, которые характеризуются средними значениями величин prs(i).

Анализ данных, приведенных на рис. 2, показывает, что у больных СД1 младшего возраста при HbA1c $\leq 7,0\%$ все среднегрупповые значения ВКРМ(i) и СВВР мало отличались от соответствующих значений в норме. При значениях HbA1c от 7,1% до 11,4% все величины ВКРМ и СВВР были меньше соответствующих величин в норме. При дальнейшем возрастании HbA1c величина СВВР продолжает убывать, при этом СВВР уменьшается более чем

на 500 мс. Одновременно с уменьшением СВВР наблюдается изменение структуры величин ВКРМ, которая с повышением уровня HbA1c все больше отличается от соответствующей структуры в норме. Так, при HbA1c $> 11,5\%$ резко возрастает ВКРМ(8), что свидетельствует о нарастании синусовой аритмии в диапазоне ЧСС, соответствующем брадикардии.

Как следует из рис. 4, в группе здоровых детей младшего возраста чем меньше ЧСС, тем меньше процент участков с этой ЧСС (prs(i)). Вид распределения ЧСС является одновершинной несимметричной гистограммой с максимумом процента долевого представительства тахикардии. Для детей, больных СД1, независимо от уровня HbA1c гистограммы распределения ЧСС оказываются многовершинными, причем наблюдается нарастание процента участков с брадикардией. Исключение составляет группа детей с выраженной декомпенсацией (HbA1c $> 11,5\%$), в которой гистограмма распределения ЧСС принципиально меняется: резко возрастает доля тахикардии, снижается доля нормо- и брадикардии.

На основании анализа данных, представленных на рис. 2 и 4, можно выдвинуть следующие предположения относительно изменений ВРС у больных СД1 детей младшего возраста. При значениях HbA1c $\leq 7,0\%$ суточное распределение ЧСС у больных детей не очень сильно отличается от распределения ЧСС у здоровых детей, хотя есть некоторое увеличение доли низких ЧСС (нижней границы нормы и брадикардии). Это позволяет предположить увеличение активности парасимпатической нервной системы. Ситуация резко меняется при значительном повышении уровня HbA1c, когда резко возрастает доля высоких ЧСС (тахикардия), что может быть указанием на снижение тонуса вагуса и повышение симпатической активности. Информативным оказывается показатель

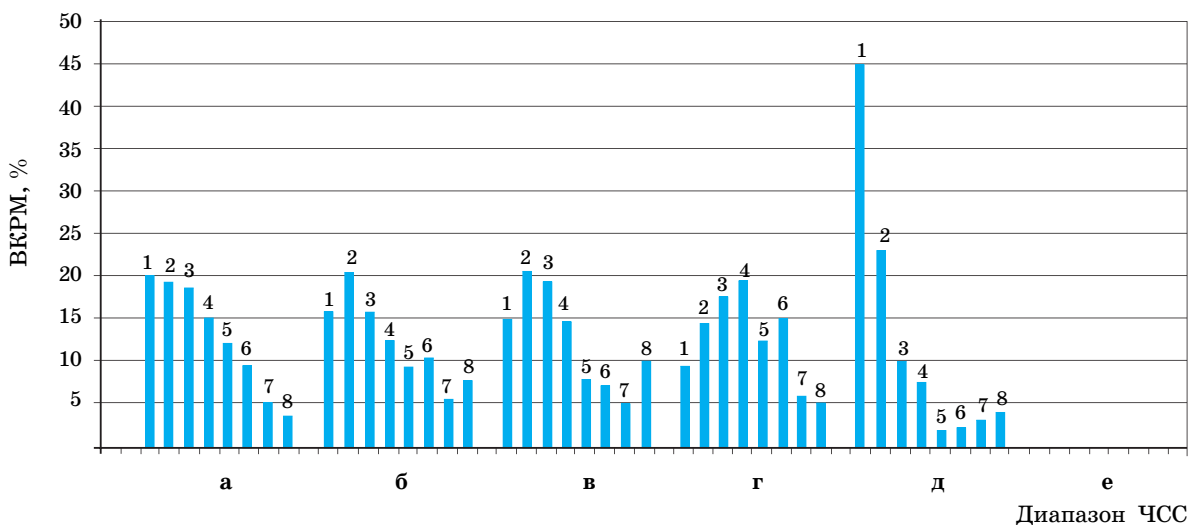


Рис. 4. Процентное распределение ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС и СВВР в норме и у детей с сахарным диабетом в зависимости от уровня HbA1c.

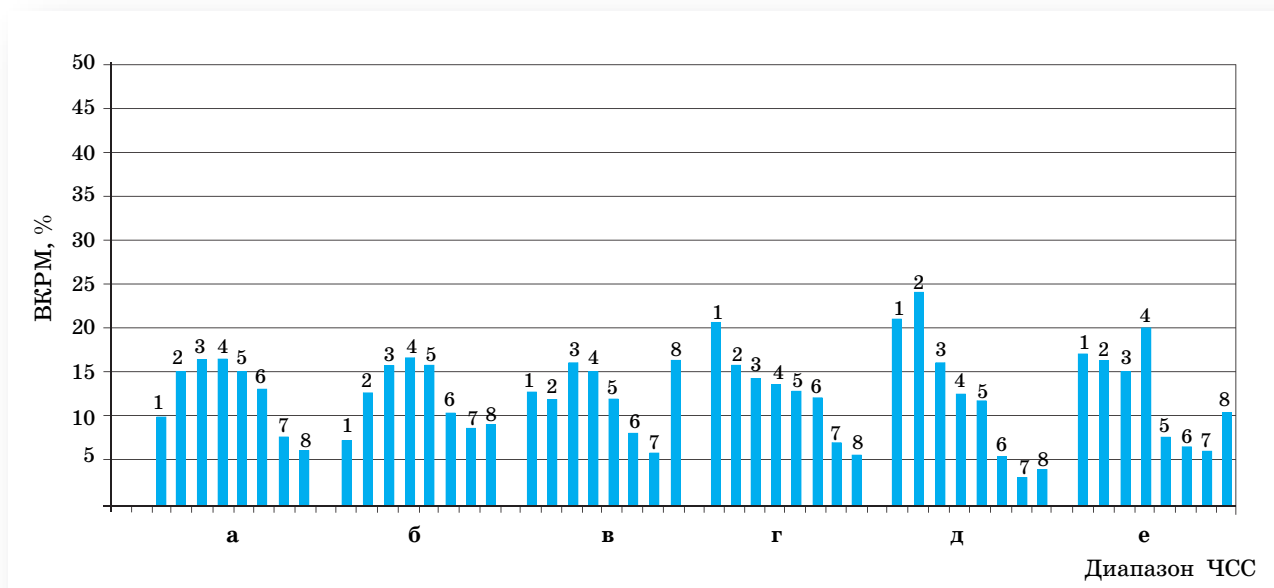


Рис. 5. Процентное распределение ВКРМ в 8 частотных диапазонах ЧСС и СВВР в норме и у подростков с сахарным диабетом в зависимости от уровня HbA1c.

СВВР, который монотонно снижается с увеличением уровня HbA1c — чем хуже показатели метаболического контроля за уровнем гликемии, тем ниже суммарный показатель ВРС — СВВР. Эти различия становятся достоверными начиная с уровня HbA1c 11%. Аналогично СВВР величины ВКРМ(i) также имеют тенденцию к снижению при нарастании HbA1c. Исключение составляет величина ВКРМ(8) (ЧСС < 59), которая при HbA1c $\geq 10,5\%$ существенно нарастает. Это можно истолковать как нарастание ВРС на фоне брадикардии, вызванное увеличением синусовой (дыхательной) аритмии. Отмеченные факты позволяют предположить, что при очень высоком уровне гликемии у больных СД1 детей происходит нарушение симпато-вагусного баланса: при возвращении величины синусовой аритмии на фоне брадикардии до нормальных величин резко возрастает процент участков с тахикардией.

У больных СД1 подростков зависимость изменения ВРС от уровня HbA1c несколько иная, чем у детей младшего возраста, хотя имеются и схожие тенденции. Данные, приведенные на рис. 3 и 5, указывают на то, что среднegrupповые значения величин ВКРМ и СВВР в группе с нормальными показателями HbA1c и при его повышении до 10,4% мало чем отличаются от показателей группы нормы. При более тяжелой степени метаболической декомпенсации СД (уровень HbA1c 10,5—11,5%) показатели величин синусовой аритмии на нижних границах нормокардии и брадикардии начинают снижаться. Дальнейшее повышение уровня HbA1c сопровождается нарастанием аритмии до величин, сходных с характеристиками нормы. При HbA1c $\geq 17\%$ происходит значительное повышение этих показателей. Вместе с ними резко возрастает показатель СВВР. Гистог-

рамма распределения ЧСС (см. рис.5) в группе здоровых подростков является одновершинной. Гистограмма, аналогичная гистограмме в норме, выявляется и при нормальных показателях HbA1c, а при его повышении до 10,4% уже значительно возрастает процент участков с брадикардией (с 6 до 16%). Дальнейший рост HbA1c приводит к повышению доли участков с тахикардией и снижению доли участков с брадикардией. При повышении HbA1c до уровня $\geq 17\%$ снова происходит перераспределение ЧСС в сторону брадикардии.

Таким образом, при СД1 у подростков наблюдаются две тенденции в изменении ВРС при метаболической декомпенсации. Первая тенденция — увеличение процента участков ЧСС, соответствующих тахикардии, и она проявляется тем сильнее, чем выше уровень HbA1c. Вторая тенденция связана с изменением суммарного показателя суточной ВРС — величины СВВР. Значения СВВР сохраняются на уровне нормальных до тех пор, пока HbA1c $\leq 10,4\%$. Увеличение HbA1c с 10,5% до 17% сопровождается снижением ВРС. Превышение уровня HbA1c величины 17% приводит, во-первых, к увеличению доли участков с низкой ЧСС, во-вторых — к существенному увеличению на участках нормо- и брадикардии величины дыхательной аритмии и, следовательно, к резкому повышению СВВР. Можно предполагать, что данная динамика при HbA1c $\geq 17\%$ отражает активацию парасимпатической системы. Однако мы не можем делать далеко идущие выводы из-за малочисленности группы подростков с уровнем HbA1c, превышающим 17%.

Сопоставление зависимостей ВРС от уровня HbA1c в группах детей младшего возраста и подростков показывает, что при высоком HbA1c влияние на

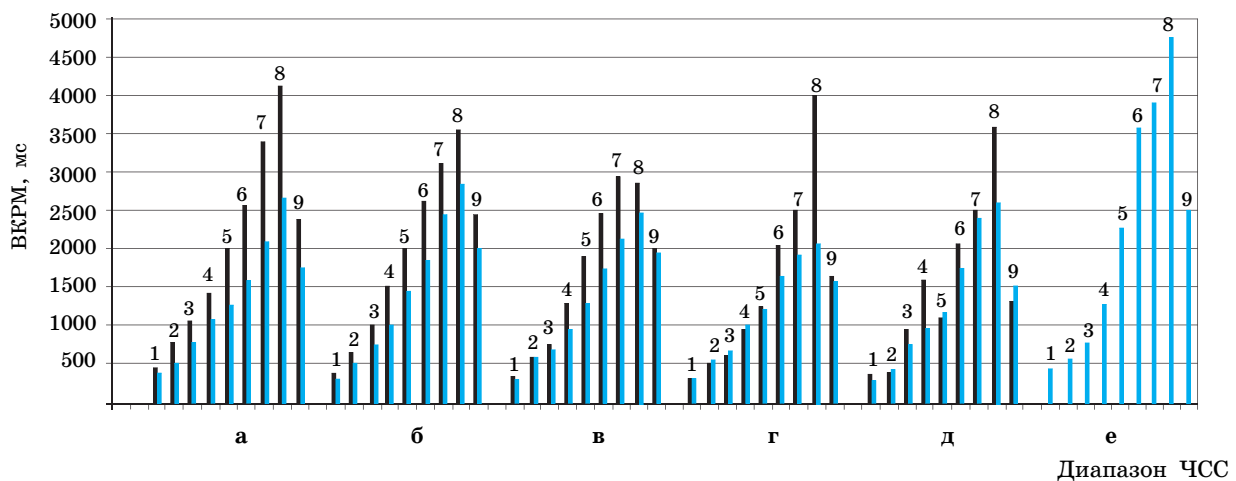


Рис. 6. Сопоставление ВКРМ в 8 частотных диапазонах и СВВР в норме и у больных сахарным диабетом детей и подростков в зависимости от уровня HbA1c.

■ группы К1 и 1-я, ■ группы К2 и 2-я.

ВРС возрастных различий уменьшается, а при очень больших HbA1c влияние самого этого показателя на ВРС становится определяющим. На рис. 6 приведено сопоставление величин ВКРМ и СВВР больных СД детей из обеих возрастных групп, поделенных на подгруппы в соответствии с диапазонами изменения HbA1c.

Как видно из рис. 6, при уровне HbA1c $\leq 7,0\%$ межгрупповые различия величин ВКРМ и СВВР примерно такие же, как и у здоровых детей. При нарастании HbA1c до $10,4\%$ характер различий остается тем же самым, но величина этих различий, особенно для значений ВКРМ, отвечающим диапазонам высокой ЧСС, и СВВР, существенно уменьшаются. Такая же тенденция сохраняется и для диапазона HbA1c $10,5-11,5\%$, а в следующем диапазоне — $11,6-17\%$ — среднegrupповые значения СВВР у подростков оказываются даже чуть выше, чем у детей младшего возраста. Наконец, при HbA1c $>17\%$ как СВВР, так и большинство значений ВКРМ в соответствующей группе подростков оказывается больше, чем у детей любого возраста во всех остальных подгруппах (включая здоровых детей).

Описанные изменения ВРС у детей и подростков, больных СД1, позволяют предположить, что уровень компенсации гликемии влияет на вегетативную регуляцию сердечного ритма разнонаправленно в зависимости от возраста. У здоровых детей младшего возраста значительно больше, чем у подростков, выражена дыхательная аритмия при любой частоте ритма. У детей младшего возраста с СД1 при нарастании HbA1c до уровня $10,4\%$ выраженность дыхательной аритмии уменьшается и ее величины (значения ВКРМ(i)) при всех диапазонах ЧСС приближаются к соответствующим величинам для здоровых подростков. Такую динамику можно истолковать как снижение парасимпатического влияния и увеличение

влияния симпатической системы на ритм сердца. Увеличение уровня HbA1c выше $11,6\%$ приводит к еще большему усилению симпатических влияний — в гистограмме распределения ЧСС на тахикардию (ЧСС > 92) приходится почти 70% участков ритмограммы. При брадикардии (ЧСС < 59) выявляется почти та же выраженность синусовой аритмии, что и в норме. Таким образом, несмотря на явное усиление симпатических влияний нельзя утверждать, что подавляется активность парасимпатической нервной системы. Вместе с тем суммарный показатель ВРС — величина СВВР — монотонно снижается при патологическом нарастании уровня HbA1c.

У подростков с СД1 ни при каком уровне HbA1c нет отличий в частоте появления участков с брадикардией по сравнению с детьми младшего возраста. Процент участков с тахикардией при HbA1c в пределах от $11,6\%$ до 17% в $1,5$ раза ниже, чем у детей младшего возраста. Суммарный показатель вариабельности (СВВР) у больных подростков при уровне HbA1c до 17% колеблется в пределах нормы. Увеличение HbA1c свыше 17% приводит к значительному скачкообразному подъему величин ВКРМ, соответствующих ЧСС > 64 и, как следствие, величины СВВР (более чем на 500 мс по сравнению даже со значениями в норме). По-видимому, появляется новый уровень вегетативного контроля за ритмом сердца с изменениями как симпатических, так и парасимпатических влияний.

Помимо зависимости параметров ВРС от уровня HbA1c мы анализировали зависимость тех же параметров от длительности заболевания СД1. На рис. 7 представлены данные об изменениях СВВД в зависимости от давности заболевания у детей и подростков с СД1. Как видно из рис. 7, ни у детей, ни у подростков не выявлена зависимость СВВР от давности заболевания.

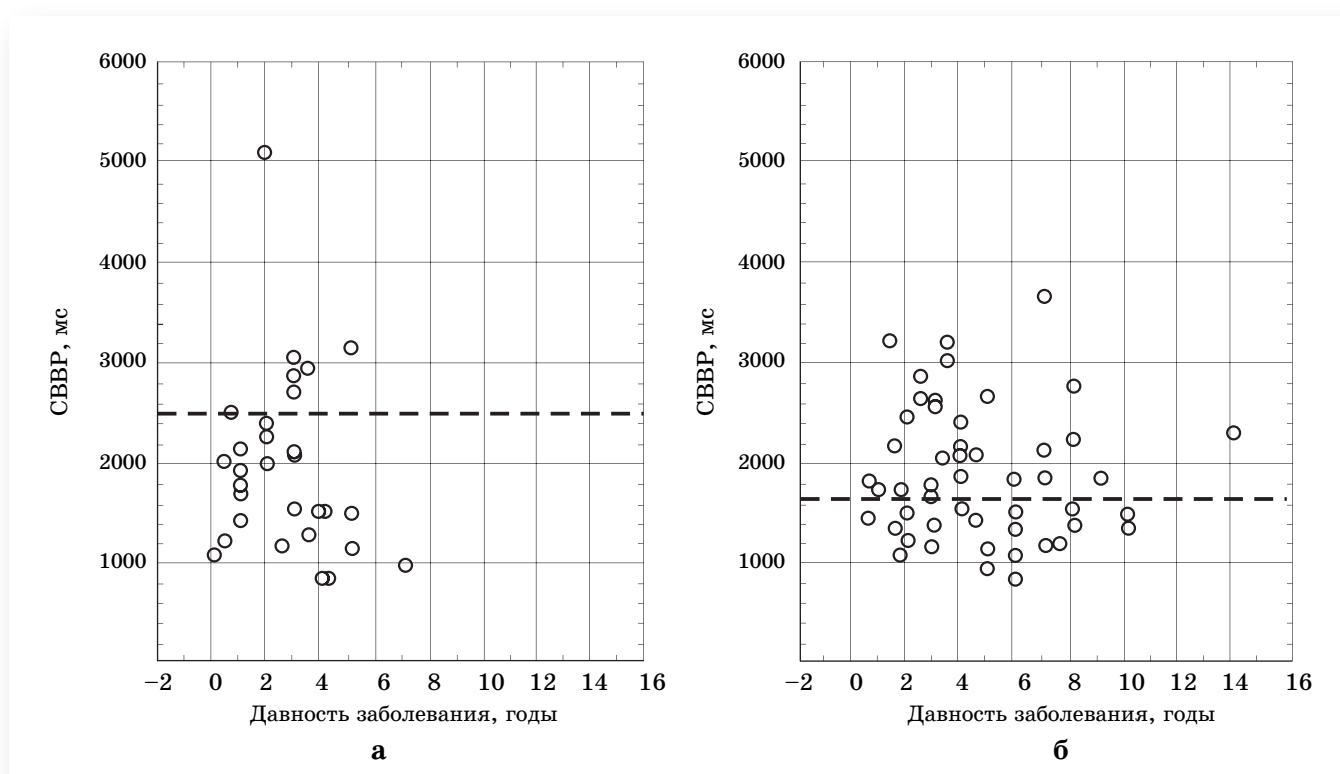


Рис. 7. СВВР и давность заболевания сахарным диабетом в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных. --- выбранная нами на группах К1 и К2 граница нормы.

Выводы

1. Влияние СД на ВРС проявляется по-разному у детей младшего возраста и подростков. У больных СД1 детей младшего возраста параметры ВРС в среднем меньше, чем у здоровых детей того же возраста, но больше соответствующих значений параметров ВРС для обеих групп подростков. Среднегрупповые значения параметров ВРС больных СД и здоровых подростков практически одинаковы.
2. И у детей, и у подростков снижение степени компенсации СД1 сопровождается снижением показателя СВВР, отражающего общую ВРС в течение суток наблюдения.

3. У детей и подростков с СД1 наблюдаются тенденции к изменению распределения ЧСС в течение суток. При нарастании HbA1c до 11% и выше увеличивается процент участков ритмограммы с высокой ЧСС и уменьшается процент участков ритмограммы с низкой ЧСС.

4. Зависимость величины синусовой аритмии от ЧСС при малых величинах HbA1c определяется в основном возрастом обследованного. При нарастании HbA1c возрастные различия сказываются все меньше, а при больших величинах HbA1c (>17%) влияние HbA1c на ВРС, по-видимому, становится доминирующим.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2006, приложение № 3.

**М.Ф. Логачев, М.А. Созыкина, Г.В. Рябыкина, И.Э. Волков,
Е.Ш. Кожемякина, А.В. Соболев**

1. Ewing D.J., Neilson J.M.M., Traus P. // Br. Heart J. — 1984. — Vol. 52. — P. 396—402.
2. O'Brien I.A., O'Hare J.P., Lewin I.J., Corrall R.J.M. // Q. J. Med. — 1986. — Vol. 61, № 4. — P. 957—967.
3. Masaoka S., Lev-Ran-A, Hill L.R. et al. // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8, № 1. — P. 64—68.
4. Moridera K., Yoshikawa N., Igarashi T. // Tohoku J. Exp. Med. — 1983. — Vol. 141. — Suppl. — P. 465—469.
5. Oikawa N., Umetsu M., Toyota T., Goto Y. // Tohoku J. Exp. Med. — 1985. — Vol. 145, № 3. — P. 233—241.
6. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Ахматова Ф.Д. и др. // Сахарный диабет. — 2003. — № 4. — С. 2—7.
7. Singh J.P., Larson M.G., O'Donnell C.J. et al. // Am. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 86, № 3. — P. 309—312.
8. Malpas S.C., Mailing T.J.B. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 1177—1181.
9. Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, № 11. — P. 1845—1850.
10. Chessa M., Butera G., Lanza G.A. et al. // Herz. — 2002. — Vol. 27, № 8. — P. 785—790.
11. Young R.J., McIntyre C.C.A., Martin C.N. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 156—161.
12. Соболев А.В., Созыкина М.А., Рябыкина Г.В. и др. // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 108—112.
13. Соболев А.В. // Кардиология. — 2003. — № 8. — С. 16—21.
14. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Киселева И.В. и др. // Кардиология. — 2003. — № 7. — С. 21—25.
15. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. — М., 2005.