

**Досвід застосування води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова”
слабогазованої у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляцією передсердь та
шлунково-кишковими захворюваннями**

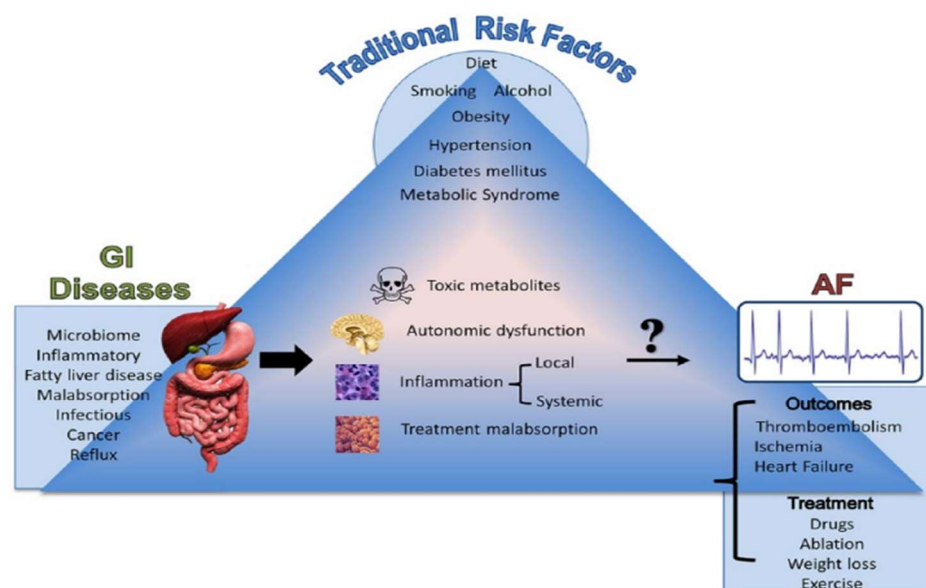
Сичов О.С.*, Романова О.М.*, Витриховський А.І.●, Ханюков О.О.■

* - ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад.
М.Д. Стражеска» НАМН України

● - КНП «Івано-ранківський обласний клінічний кардіологічний центр» ІФОР

■ - Кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного
університету

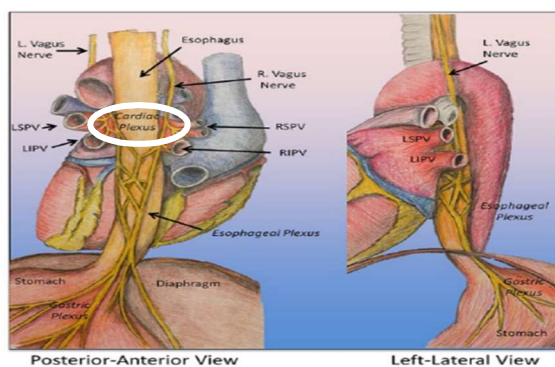
Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним видом аритмії у всьому світі, яким станом на початок 2023 р. страждають 60 мільйонів населення у світі. Справжня поширеність ФП, ймовірно, вища, оскільки багато пацієнтів не мають симптомів або вони не діагностовані. Існує багато встановлених факторів ризику ФП, які включають похилий вік, алкоголь, куріння, ожиріння, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця, клапанну хворобу серця, але ще залишається багато питань без відповідей щодо інших потенційних факторів ризику ФП (1). Захворювання шлунково-кишкового тракту і печінки мають високу поширеність серед пацієнтів з ФП, у зв'язку з чим їх також відносять до предикторів розвитку ФП завдяки наявності таких патогенетичних механізмів, як метаболічні порушення, вегетативна дисфункція, запалення (малюнок 1). І навпаки, ФП та її лікування методом абляції, прийомом антиаритмічної та антикоагулянтної терапії можуть також провокувати розвиток шлунково-кишкових і печінкових ускладнень і захворювань.



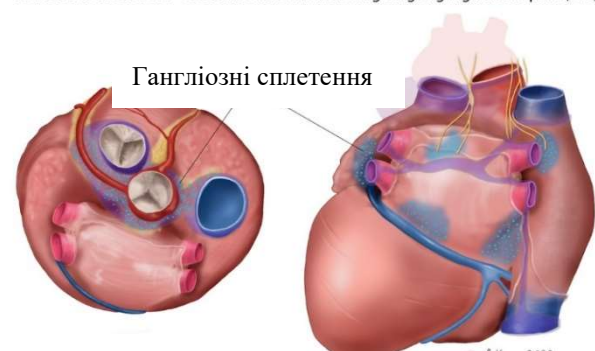
Малюнок 1. Двонаправлений зв'язок між фібриляцією передсердь і захворюваннями шлунково-кишкового тракту і печінки.

Для виникнення тахіаритмії необхідні три основні інгредієнти: тригерні фактори, аритмогенний субстрат і модифікуючі фактори, серед останніх найважливішою є дисбаланс вегетативної нервової система (ВНС). Значення ВНС в патофізіологічних механізмах ФП, яке встановлено у багатьох дослідженнях на основі використання добового моніторингу ЕКГ, потребує все більш індивідуалізованих фармакологічних методів лікування з урахуванням різних патофізіологічних, біомолекулярних і генетичних механізмів, що лежать в основі дисбалансу ВНС (2).

Вегетативні гангліозні сплетення, що складаються з конгломератів вегетативних гангліїв на епікардіальній поверхні серця, розташовані поблизу легневих вен і зв'язки Маршалла, полегшують електрофізіологічну нестабільність передсердь і розвиток ФП. Тому дисбаланс ВНС може відігравати ключову роль у формуванні суправентрикулярних порушень серцевого ритму у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (малюнок 2). Особливої актуальності ця проблема набуває серед населення, яке перебуває довготривало в умовах хронічного стресу, коли посилюється роль психосоціальних чинників та зростання кількості хвороб адаптації, до категорії яких відносять гастроентерологічну патологію (3).



Atrial Fibrillation - Selective neuronal tissue targeting of ganglionated plexi (GPs).



Малюнок 2. Анатомічні відносини між серцем і стравоходом і шлунком. Зіставлення стравоходу з лівим передсердям і парасимпатична іннервація можуть бути важливими факторами, що сприяють двонаправленому взаємозв'язку шлунково-кишкових захворювань і ФП

Існує думка, що порушення з боку нервової системи носять психовегетативний характер з переважним порушенням на рівні центральної ланки вегетативної регуляції. Її особливістю являється полісистемний характер, в рамках якого порушення вегетативного регулювання роботи травної системи призводить до порушення адаптаційних механізмів в цілому. В результаті вегетативної дисфункції порушується іннервація внутрішніх органів, в них виникають стереотипні морфологічні зміни (спазм судин, дистрофія), пов'язані з виділенням нейромедіаторів, гормонів кори надниркових залоз, біологічно активних речовин. Ці гуморальні зміни, у свою чергу, поглиблюють вегетативний дисбаланс. Анатомо-фізіологічні особливості ВНС травної системи такі, що зміни в межах одного органа або системи органів призводять до неузгодженості дії вегетативних апаратів інших систем, тому про функціональний стан ВНС при захворюваннях органів травлення часто судять за адекватністю вегетативної регуляції серцево-судинної системи, яка характеризується показниками варіабельності серцевого ритму (BCP) (4).

Аналіз варіабельності серцевого ритму — це сучасна методика, що використовується для визначення вегетативних впливів на серце, а також напруженості регуляторно-адаптаційних механізмів. Зміна ритму серця — універсальна оперативна реакція цілісного організму у відповідь на будь-який вплив зовнішнього середовища. В її основі лежить в першу чергу забезпечення балансу між симпатичною і парасимпатичною нервовою системою. Гастроентерологічні захворювання можуть призводити до загострення хронічних або появи нових серцево-судинних захворювань опосередковано через дисбаланс ВНС. Підвищення тону парасимпатичної нервової системи обумовлено виснаженням захисних, адаптаційних механізмів, прозапальними процесами, загостренням хронічних захворювань внутрішніх органів (хронічний гастрит, жовчнокам'яна хвороба, кіста стравохідного отвору діафрагми, виразкова хвороба, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, тощо). Порушення динамічного балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами ВНС в бік останнього, що виникає при даних патологіях, призводить до вегетативної дизрегуляції серцевого ритму, підвищенню ризику розвитку фібриляції передсердь. Парасимпатична іннервація серця здебільшого зачіпає синоатріальний та атріовентрикулярний вузли та передсердя. У стані спокою симпатична активність у них низька та переважає парасимпатичний вплив. Вагусний медіатор (ацетилхолін) істотно

скорочує тривалість і змінює форму потенціалу дії кардіоміоцитів передсердь, але в міоцитах шлуночків він зменшує потенціал дії тільки в дуже високих концентраціях – вище фізіологічних значень (5).

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та ФП, як вже згадувалось, мають спільні фактори ризику, тому цілком реалістичним є припущення що лікування шлунково-кишкових захворювань або захворювань печінки знижує частоту виникнення ФП та покращує її клінічний перебіг. Поглиблене розуміння патофізіології та механізмів, за допомогою яких захворювання шлунково-кишкового тракту сприяють виникненню ФП, може призвести до нових профілактичних та лікувальних стратегій. Нарешті, розробка нових і вдосконалених існуючих методів лікування ФП повинна бути зосереджена на мінімізації шлунково-кишкових і печінкових ускладнень

Дослідження ВСР має важливе прогностичне й діагностичне значення при обстеженні як практично здорових людей, так і у хворих з найрізноманітнішими патологіями: вегетативними дисфункціями, захворюваннями серцево-судинної, нервової, дихальної, ендокринної систем та захворюваннями ШКТ (6). Майже всі гастроентерологічні хворі знаходяться в стані порушення адаптації, морального виснаження, вегетативного дисбалансу тому поряд з призначенням традиційної патогенетичної терапії, актуальною встає перспектива долучення додаткових методів лікування, включаючи призначення багатокомпонентних мінеральних лікувальних вод. Патогенетично виправданим методом комплексного відновлювального лікування хворих з найпоширеною патологією органів травлення є прийом мінеральної води (МВ) у фазі загасаючого загострення, нестійкої та стійкої ремісії захворювання. Лікувальні ефекти забезпечуються не лише спектром мінеральних речовин та газів, що вони містять, а й температурою, режимом призначення й дозування останніх. Мета застосування МВ при захворюваннях органів травлення полягає в тому, щоб впливати на секреторно-моторні порушення та трофіку гастродуоденальної системи, поліпшувати функціональний стан печінки і підшлункової залози, нормалізувати холерез і холекинез, нормалізовувати функцію кишечника, сприяти детоксичним та імунокорегуючим ефектам. Такими ефектами володіють води малої та середньої мінералізації, що містять гідрокарбонати. Їх вживання асоціюється з покращенням вуглеводного і білкового обмінів, підсиленням жовчоутворення та жовчовиділення, зниженням рівня кислотоутворення у шлунку, протизапальними ефектами, що робить їх ефективним ад'ювантним засобом при лікуванні пацієнтів з наявністю сполученої патології печінки та гастродуоденальної системи. Деякі автори особливо підкреслюють інсулінотропний ефект гідрокарбонатних мінеральних вод, ступінь якого залежить від концентрації в них гідрокарбонат-іонів та натрію. Це має велике значення для хворих з

прихованими порушеннями вуглеводного обміну, що може мати місце при тривалому хронічному перебігу основного гастроентерологічного захворювання. Таким чином, вибираючи воду відповідної мінералізації і хімічного складу, правильно призначаючи час прийому води, можна досягати бажаного терапевтичного ефекту при лікуванні різної патології органів травлення (7).

Катіони (калій, натрій, кальцій і магній) відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. В мінеральній лікувально-столовій воді “Джерело Якова” найбільша кількість катіонів представлена натрієм і калієм та значно меншою мірою кальцієм. Натрій відіграє важливу роль у регуляції водного обміну й осмотичного тиску в тканинах, стимулюючи секреторну функцію залоз травної системи, жовчоутворення та жовчовиділення гепатобіліарної системи, підсилюючи перистальтику кишечника. Іон калію потенціює активність ряду ферментів, підсилює тонус і моторну функцію шлунка і кишок, бере участь у процесі синтезу глікогену в печінці, що є одним з основних депо калію, бере участь у регуляції секреції хлористоводневої кислоти. Кальцій також має відношення до регуляції осмотичного тиску, впливає на прокоагулянтні властивості крові, активізує ферментні системи тонкої кишки, особливо амілолітичну активність, здійснює спазмолітичні, протизапальні, протиалергійні ефекти. З важливих аніонів, які знаходяться в МВ „Джерело Якова” треба виділити хлорид-іон, який є вихідним субстратом для утворення хлористоводневої кислоти шлункового соку і стимуляції її утворення в шлунку. Він стимулює секреторну і моторну функції шлунка, жовчовиділення і панкреатичну секрецію, екскреторну функцію нирок (8). В даний час розлади травної системи є актуальною проблемою, що знижує якість життя та потребує довгострокової реабілітації у більшості населення України, що перебувають у зоні бойових дій. За даними низки досліджень психосоматичний вплив війни пов’язаний з важкими вегетативними розладами такими як тривога, депресія, астеничними та гнівними проявами, які є одними з найперших психічних реакцій, що впливають на розвиток хвороби або передують їй, особливо у пацієнтів з серцево-судинною, гастроентерологічною, ендокринною патологією. Враховуючи етіопатогенетичні особливості стресу, наявність поліморфних скарг та об’єктивних сомато-неврологічних симптомів, виникає необхідність застосування комплексного підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які асоціюються з шлунково-кишковою патологією. Вони мають поєднувати не тільки стандартну патогенетичну терапію, але і включати додаткові методи корекції, в тому числі такі, як застосування МВ відповідно до їх можливостей нормалізувати розлади травної системи (9).

На базі відділу клінічної аритмології і електрофізіології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України проведено дослідження, метою якого стало вивчення ефективності застосування МВ лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої у пацієнтів з міокардіофіброзом та пароксизмальною формою фібриляцією передсердь з супутнім хронічним гастритом з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку у стадії субкомпенсації з урахуванням стану вегетативної нервової системи.

Матеріали і методи

У дослідження включено 40 пацієнтів (20 чоловіків та 20 жінок), середній вік яких склав - $43,6 \pm 2,3$ років з міокардіофіброзом та надшлуночковими порушеннями ритму серця (суправентрикулярна екстрасистолія, пароксизмальна форма фібриляції передсердь) та супутнім хронічним гастритом з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку.

Критерії включення в дослідження:

- міокардіофіброз з пароксизмальною формою ФП (тривалість пароксизму більше 30 с.), яку діагностували відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування фібриляції передсердь 2021 р. (Асоціація кардіологів України, Асоціація аритмологів України)
- наявність наступних захворювань органів травлення (хронічні гастрити з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку у стадії субкомпенсації)

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- наявність органічного ураження серця (гострий коронарний синдром, інфаркт міокарду в анамнезі; гіпертрофічна та ділятаційна кардіоміопатії; ФВ ЛШ менше 45 %; застійна або прогресуюча СН та стадії СН більше II А; вроджені чи ревматичні вади серця; виражена гіпертрофії ЛШ (товщина однієї зі стінок ЛШ ≥ 14 мм).
- виразка шлунку і дванадцятипалої кишки; хронічний гастрит з підвищеним кислотоутворенням; гострі холангіти і холецистити різної етіології; гострі панкреатити та хронічний рецидивуючий панкреатит; хронічний ентерит і хронічний коліт у важкій формі; неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона; гострі та хронічні вірусні гепатити у стадії вираженої активності; злоякісні захворювання органів травлення.
- артеріальна гіпертензія; тиреотоксикоз; гостре порушення мозкового кровообігу; цукровий діабет; некомпенсовані супутні захворювання; вагітність; вік старше 60 років.

Дослідження тривало з листопада 2022 р. по квітень 2023 р.

Всі учасники дослідження склали дві клінічні групи: 1-а - 20 пацієнтів, яким додатково до стандартної патогенетичної терапії призначалась МВ лікувально-столова “Джерело Якова” слабогазована три рази на день у кількості 200 мл температурою 20-22 °С., яка вживалась за 30 хвилин до їжі; 2-а група - 20 пацієнтів - приймали тільки стандартну терапію.

Протягом спостереження всі хворі отримували стандартну антиаритмічну та антикоагуляційну терапію, яка призначалась згідно Національних настанов, рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації аритмологів України. Призначались антиаритмічні препарати І класу (флекаїнід) і після підрахунку балів за шкалою CHA2DS2VASc вирішувалось питання прийому нових оральних антикоагулятів.

Терапія гастроентерологічних захворювань призначалась після встановлення діагнозу або його підтвердження за даними клініко-інструментального обстеження хворого лікарем-спеціалістом згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при захворюваннях стравоходу та шлунку 2017 р..

Обстеження проводилось при поступленні в стаціонар, на 10-12 день госпіталізації, та через 30 днів лікування. Усім пацієнтам проводили загально клінічне обстеження, що включало загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, креатинін з підрахунком кліренсу креатинину за формолою Кокрафа-Голта, сечова кислота, АЛТ, АСТ, амілаза крові, калій, натрій, глюкоза, глікований гемоглобін, ліпидограма), тиреотропний гормон, вільний Т3 та Т4, антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла згідно рекомендацій ВООЗ 1997 р.

Всі пацієнти були оглянуті гастроентерологом на початку та в кінці дослідження, проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, кислотоутворююча функція шлунка оцінювалася за допомогою експрес методики комп'ютерної внутрішньошлункової рН-метрії.

Холтерівське моніторування ЕКГ з оцінкою варіабельності серцевого ритму (BCP) та виявлення порушень ритму серця проводилось усім пацієнтам на початку, на 10 і 30 день спостереження за допомогою портативної системи Кардіосенс К (м. Харків). При оцінюванні статистичних (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50 %) так і спектральних (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) показників BCP використовували рекомендації Європейського товариства кардіології, Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології, Української асоціації кардіологів. При виявленні у хворого в момент моніторування пароксизму ФП, епізод фібриляції вилучали з аналізу BCP. Вікові норми показників BCP надані в таблиці 1.

Таблиця 1. Вікові норми показників ВСР.

Вік, років	20-39		40-59		60-80	
Час доби	день	ніч	день	ніч	день	Ніч
Статистичні показники						
R-R, мс	754±35	883±33	832±19	963±20	832±15	937±22
SDNN, мс	59,8±3,7	67,8±3,5	51,6±1,7	56,5±1,8	45,0±1,7	49,7±2,3
SDANN, мс	84±6,0	133±9,6	77,5±3,8	88,6±5,1	76,6±2,9	90,1±5,3
RMSSD, мс	32,2±2,9	42,3±3,3	27,7±1,2	32,5±2,2	26,0±1,7	29,5±1,7
PNN50, %	9,8±2,4	17,5±2,6	6,3±0,8	10,2±2,2	4,8±0,9	7,1±1,1
Спектральні показники						
VLF, мс ²	1677±136	2587±251	1542±145	1994±133	1146±89	1505±124
LF, мс ²	810±92	1347±110	710±63	922±100	454±64	661±73
HF, мс ²	540±98	1113±125	386±25	528±53	258±26	344±34
LF/HF	1,5±0,39	1,21±0,19	1,83±0,2	1,74±0,2	1,85±0,17	1,94±0,14
LFn, %	59,8±2,2	54,6±1,9	64,8±1,8	63,5±2,5	62,8±2,0	64,5±1,8
HFn, %	40,1±2,2	45,3±1,9	35,1±1,7	36,4±2,5	37,1±2,0	35,4±1,8

Згідно з класифікацією, залежно від симптомів перебігу ФП пацієнти розподілялися за класами EHRA (European Heart Rhythm Association). I клас без суб'єктивних симптомів; II А- нормальна щоденна активність не обмежена; II Б - помірно виражені симптоми — обтяжливо сприймаються хворими, однак не перешкоджають нормальній щоденній активності; III - значно виражені симптоми — нормальна щоденна активність є обмеженою; IV - симптоми, що унеможливають функціонування — нормальна щоденна активність взагалі не можлива

На початку дослідження проводились вимірювання офісного середнього систолічного АТ (САТ), діастолічного (ДАТ) та добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), верифікація стадії та ступеню гіпертонічної хвороби згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2018 року на початку дослідження. ДМАТ проводилося за допомогою апарату АВРМ - 04 (фірма “Медитек”, Угорщина) та визначення структурно-функціонального стану серця проводилась трансторакальна ехокардіографія на апараті “Philips HD II XE”, США в режимі “Dual” згідно Рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії 2018 р.

З метою верифікації ІХС проводилась проба із дозованим фізичним навантаженням на початку спостереження на тредмілі «VALIANT» (Lode BV, Нідерланди) із електрокардіографом «CardioPCProfessional» (InnomedMedicalinc., Угорщина) згідно уніфікованого протокола Bruce.

Анкетування хворих з метою оцінки психоемоційного стану проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS) здійснювалось 2 рази, на 1 та 30 день спостереження. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають градації вираженості ознаки й кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність ознаки) до 4 балів (максимальна її вираженість). Оцінку за кожною зі шкал проводять окремо. Бали підраховуються окремо по шкалі тривоги (Т) і депресії (Д). Критеріями оцінки даних за HADS є: 0-7 балів – норма; 8–10 - субклінічно виражена тривога/депресія; 11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія.

На підставі отриманих результатів було створено базу даних і проведено статистичний аналіз за допомогою програми Statistica. Нормальність розподілу вибірки оцінювалась за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Відмінності вважалися статистично значимими при $p < 0,05$. Отримані результати, представлені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього арифметичного. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t -критерію Стюдента для середніх величин.

Результати дослідження та їх обговорення.

До лікування в клінічній картині всіх хворих переважали ознаки диспепсичного характеру. Відчуття важкості у надчревій ділянці після їжі та здуття животу відчували у 30 (75 %) учасників, гіркоту та сухість у роті, відріг повітрям чи їжею відмічена у 22 (55 %) пацієнтів, біль в епігастрії виявлялась у 18 (45 %) хворих. Розподіл пацієнтів по групам

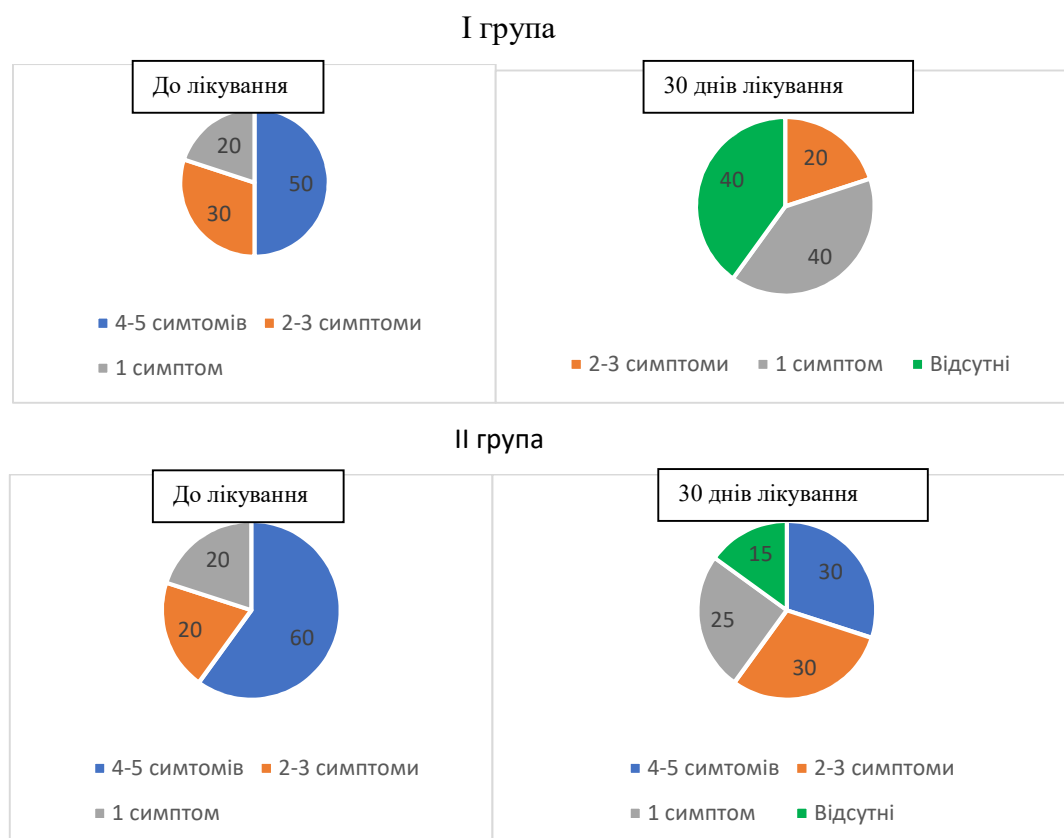
в залежності від наявності тих або інших скарг був співставний і достовірно не відрізнявся між собою (таблиця 2) Призначення специфічної терапії шлунково-кишкових захворювань призначалось гастроентерологом відразу після його верифікації. Як видно з таблиці 1, вже на 10 день лікування в першій групі з'явився високий відсоток хворих у яких були повністю відсутні симптоми, які діагностувались при госпіталізації і ще більша кількість хворих які значно краще стали себе почувати за рахунок зменшення виразності диспепсичного та больового симптомів. В контрольній групі зміни суб'єктивної та об'єктивної оцінки стану хворого носили взагалі позитивний характер, але не мали такої динамічної тенденції. Таким чином, додавання до стандартного лікування пацієнтам з розладами травної системи мінеральної води лікувально-столової "Джерело Якова" слабогазованої вже на 10 день спостереження асоціювалось із значним покращенням клінічного перебігу шлунково-кишкових захворювань, суттєвим збільшенням пацієнтів із відсутністю та/або зменшенням симптомів дисфункції травної системи.

Таблиця 2. Наявність шлунково-кишкових скарг на початку та в кінці дослідження

1 група				2 група			
Фон	Динамік а	10 днів терапії	30 днів терапії	Фон	Динаміка	10 днів терапії	30 днів терапії
Важкість у надчеревній ділянці після їжі, здуття живота (75 %)							
14	Відсутні	2	6	16	Відсутні	-	3
	Покраще ння	3	6		Покраще ння	2	6
	Погірше ння	-	-		Погіршен ня	1	-
	Без змін	9	2		Без змін	13	7
Біль в епігастрії (45 %)							
10	Відсутні	1	4	8	Відсутні	-	1
	Покращ ення	3	5		Покраще ння	1	4
	Погірше ння	-	-		Погіршен ня	1	-
	Без змін	6	1		Без змін	6	3
Сухість та гіркота в роті, відріг повітрям чи їжею (55 %)							
12	Відсутні	3	3	10	Відсутні	2	2
	Покращ ення	5	7		Покраще ння	3	4
	Погірше ння	2	-		Погіршен ня	1	-
	Без змін	2	2		Без змін	4	4

Проведене лікування із застосуванням МВ лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої через 30 днів сприяло поліпшенню клінічного перебігу захворювання, що проявлялося зникненням чи значним зменшенням кількості та виразності клінічних проявів у переважної більшості пацієнтів 1 групи. Із 14 хворих на початку з важкістю у надчеревній ділянці після їжі, здуттям живота, в кінці дослідження у 6 хворих взагалі не відмічали дані скарги, у 6 відмічалось покращення суб’єктивного стану, біль в епігастрії була відсутня у 4 учасників, у 5 зменшились її прояви, сухість та гіркота в роті, відріг повітрям чи їжею пройшли у 3 пацієнтів, у 7 зменшилась їх інтенсивність. Не було жодного пацієнта в основній групі, хто би відмічав погіршення стану. В групі контролю в кінці спостереження також відмічались позитивні зміни, більшість учасників відмічали покращення самопочуття, в деяких випадках відсутність скарг, але відсоток таких випадків був значно менший ніж в основній групі.

Також проводився аналіз пацієнтів в залежності від кількості симптомів, які були діагностуванні при фоновому обстеженні. В першій групі половина пацієнтів мала одночасно 4-5 симптомів, у 30 % відмічались 2-3 симптоми, 20 % мали 1 симптом. В другій групі пацієнти розподілились за схожою тенденцією, а саме 60 % мали 4-5 симптомів і по 20 % хворих мали 2-3 або тільки 1 симптом (малюнок 3).



Малюнок 3. Відсоток пацієнтів в залежності від кількості симптомів до та через 30 днів лікування

Наприкінці курсу лікування серед пацієнтів першої групи відмічалась поява тих хто взагалі не мав суб'єктивних ознак захворювання (40 %), зменшився відсоток пацієнтів з наявністю 2-3 симптомів з 30 до 20 %, знизився до нуля показник найбільш важких в клінічному плані хворих з найбільш виразною симптоматикою на початку спостереження. Цей факт свідчить про розвиток в більшості хворих, за якими проводилося спостереження, неспецифічних адаптаційних реакцій та є сприятливою прогностичною ознакою під впливом курсового питного прийому МВ лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої. Проведення тільки стандартної терапії у пацієнтів другої групи супроводжувалось також позитивною динамікою, зменшення удвічі хворих з наявністю більше 3 симптомів, незначним збільшенням тих хто мав тільки один симптом та появою в 15 % випадків пацієнтів без суб'єктивних ознак шлунково-кишкової патології. Треба зазначити, що за весь час спостереження у пацієнтів які приймали додатково МВ лікувально-столову “Джерело Якова” слабогазовану не відмічались небажані реакції, вона добре переносилась, а прихильність пацієнтів до її вживання склав високий відсоток комплаєнсу 90,0 %.

Під час оцінювання даних варіабельності серцевого ритму за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ на початку спостереження були виявленні співставні показники статичного і спектрального аналізу серцевого ритму, які свідчили про наявність вегетативних розладів у всіх обстежених пацієнтів обох груп (табл. 4). В 1 і 2 групі це асоціювалося зі збільшенням значень статистичних показників SDNN ($77,1 \pm 1,5$ та $80,2 \pm 2,2$ мс), SDANN ($99,3 \pm 2,4$ та $94,1 \pm 2,3$ мс) RMSSD ($39,3 \pm 1,3$ та $35,1 \pm 1,8$ мс) порівняно з нормативними величинами, що вказує на вегетативний дисбаланс за рахунок переваги парасимпатичного впливу. Відомо, що дисбаланс даних показників відображає сумарний ефект вегетативної регуляції серця та свідчить про послаблення вегетативної регуляції серцево-судинної системи загалом (як симпатичної, так і парасимпатичної) та зменшення адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, що є несприятливим фактором щодо прогресування ССЗ та розвитку ускладнень (10).

При порівнянні спектральних показників ВСР на початку дослідження у 1 та 2 групах відмічалось підвищенні значення LF ($979,4 \pm 25,8$ та $901,2 \pm 31,2$ мс²), HF ($717,4 \pm 15,5$ та $645,4 \pm 19,8$ мс²) (показники потужності коливань частот), які значно перевищували нормативні величини відповідно до вікових норм. Також спостерігалася тенденція до зміщення вегетативного балансу (LF/HF) у бік превалювання парасимпатичного відділу ВНС в обох групах ($1,1 \pm 0,2$ та $1,3 \pm 0,3$) відповідно порівняно з нормативними значеннями.

Застосування спектрального аналізу дозволяє кількісно оцінити вплив на роботу серця різноманітних регуляторних систем. Зокрема, HF-компонент відображає вплив на роботу серця блукаючого нерву. LF-показник характеризує вплив на серцевий ритм як симпатичного, так і парасимпатичного відділів. Отже, превалювання ваготонії як і підвищена симпатична активність можуть призводити до зменшення ВСР.

В результаті вегетативного дисбалансу з перевагою ваготонії у хворих обох груп збільшувався ризик супутніх порушень серцевого ритму. У нашому дослідженні це проявилось наявністю надшлуночкової екстрасистолії за даними Холтерівського моніторування ЕКГ в 1 групі $873,4 \pm 98,1$ та середньої кількості пароксизмів ФП тривалістю більше 30 с. за добу $4,4 \pm 0,7$, в 2 групі – $909,7 \pm 75,3$ та $3,2 \pm 0,6$ відповідно (таблиця 3). Можна припустити, що в даному випадку формується відносне переважання парасимпатичного компонента над симпатичним, у результаті чого можуть провокуватися аритмії. Дане припущення підтверджується результатами вчених, які вивчали ВСР у хворих з різноманітними суправентрикулярними порушеннями ритму серця на фоні гастроентеральної патології та дійшли висновку, що вагусна гіперактивність яка виникає на фоні даної патології може ініціювати проаритмогену активність і провокувати електричну нестабільність передсердь. Таким чином, при вивченні показників ВСР було виявлено, що у пацієнтів з НШЕС та ФП з супутньою патологією травного тракту відбувалося п і д в и щ е н н я параметрів ВРС порівняно з нормативними величинами, що свідчило про зсув вегетативного балансу в бік переважання тону парасимпатичної нервової системи. Зниження ВСР може відображати в даному випадку збільшення вагусної активності відносно серця, що призводить до домінування парасимпатичних механізмів.

Таблиця 3 . Показники ВСР та порушень серцевого ритму до та після лікування

Показник	Перша (основна) група			Друга (контрольна) група		
	Фон	10 днів	30 днів	Фон	10 днів	30 днів
SDNN, мс	$77,1 \pm 1,5$	$55,1 \pm 1,7$	$53,1 \pm 1,8^{\circ}$	$80,2 \pm 2,2$	$75,1 \pm 1,5$	$69,7 \pm 4,1$
SDANN, мс	$99,3 \pm 2,4$	$90,5 \pm 2,5$	$79,5 \pm 2,3^{\#}$	$94,1 \pm 2,3$	$65,4 \pm 3,1$	$64,2 \pm 4,3$
RMSSD, мс	$39,3 \pm 1,3$	$37,3 \pm 1,2$	$31,8 \pm 1,4^{*}$	$35,1 \pm 1,8$	$27,1 \pm 1,5$	$20,8 \pm 3,5$
pNN50, %	$7,4 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,1$	$14,2 \pm 1,1$	$8,1 \pm 1,4$	$7,9 \pm 1,2$	$9,2 \pm 1,5$
LF, мс ²	$979,4 \pm 25,8$	$889,1 \pm 21,5$	$709,4 \pm 19,9$	$901,2 \pm 31,2$	$888,7 \pm 31,3$	$819,4 \pm 22,9$
HF, мс ²	$717,4 \pm 15,5$	$557,1 \pm 21,5$	$499,4 \pm 10,2^{*}$	$645,4 \pm 19,8$	$551,8 \pm 19,3$	$507,4 \pm 37,6$
LF/HF	$1,1 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2^{\sim}$	$1,3 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,7$
Середня ЧСС, уд/хв.	$62,5 \pm 1,2$	$60,1 \pm 2,5$	$66,4 \pm 2,9$	$58,8 \pm 1,3$	$70,3 \pm 3,3$	$68,1 \pm 2,2$
Кількість НШЕС	$873,4 \pm 98,1$	$177,4 \pm 12,9$	$89,4 \pm 7,9^{***}$	$909,7 \pm 75,3$	$252,8 \pm 25,3$	$157,4 \pm 15,1^{\S}$

Кількість пароксизмів в ФП (тривалість ≥ 30 с.)	4,4 \pm 0,7	1,8 \pm 0,5	1,1 \pm 0,2	3,2 \pm 0,6	1,5 \pm 1,3	1,1 \pm 0,3

Примітка: ° - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі ($p < 0,05$); # - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі ($p < 0,05$); * - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі ($p < 0,05$); ** - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі ($p < 0,05$); * ** - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі ($p < 0,05$); § - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 2-й групі ($p < 0,05$);

Через 10 днів стаціонарного лікування відмічалась загальна тенденція до нормалізації статистичних та спектральних показників ВСР в обох групах без достовірної різниці з початковими величинами, але з більш динамічними змінами в основній групі. В кінці дослідження у пацієнтів 1 групи, у порівнянні з початковими величинами відзначали достовірне ($p < 0,05$) зниження показника SDNN з 77,1 \pm 1,5 до 53,1 \pm 1,8 мс, одного із основних показників ВСР, що характеризує стан механізмів регуляції, відображає вплив симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної системи на синусовий вузол. Також відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення величин порівняно з даними на початку та досягнення їх нормативних значень з урахуванням віку, наступних статистичних показників: SDANN, RMSDD, pNN50 %, що загалом свідчило про збільшення варіабельності серцевого ритму, нормалізацію симпато-парасимпатичного балансу з балансуєчим ефектом на регуляцію серцевого ритму. Характер змін спектральних показників ВСР в обох групах був підтверджений зниженням їх величин. Еферентна вагусна активність вважається важливою складовою HF (мс²), її потужність виправдано пов'язують із силою парасимпатичних впливів. Найбільш суттєво зниження цього показника з 717,4 \pm 15,5 до 499,4 \pm 10,2 мс². спостерігалось в основній групі ($p = 0,01$) порівняно з контрольною, в якій ці зміни мали тенденцію до зменшення з 645,4 \pm 19,8 до 507,4 \pm 37,6 мс². Також більш виразні зміни в основній групі відмічались з характеристиками симпато-вагального індексу (LF/HF), який достовірно підвищився з 1,1 \pm 0,2 до 1,8 \pm 0,2. Він характеризує співвідношення чи баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на ритм серця і в нашому випадку відображає нормалізацію вегетативного балансу. У групі порівняння, також спостерігалась загальна направленість змін статистичних та спектральних показників на користь зменшення превалювання парасимпатикотонії та відновлення нормального вегетативного балансу, але ці зміни носили тенденційний

характер і достовірно не відрізнялись від початкових величин. Призначення стандартної антиаритмічної терапії згідно сучасних стандартів діагностики та лікування серцево-судинних захворювань на фоні патогенетичної терапії у пацієнтів з патологією травного тракту в обох групах супроводжувалось вираженим антиаритмічним ефектом, що полягав у достовірному зменшенні кількості НШЕС в 1 та 2 групах приблизно в 10 (з $873,4 \pm 98,1$ до $89,4 \pm 7,9$) і 6 (з $909,7 \pm 75,3$ до $157,4 \pm 15,1$) разів відповідно. Дані зміни в обох групах асоціювались з 4-х кратним в першій та 3-кратним у другій групі зменшенням кількості зареєстрованих за допомогою добового моніторування ЕКГ пароксизмів ФП тривалістю більше 30 с.. Ці незначні відмінності в ефективності антиаритмічної терапії, а саме дещо більш виразне зменшення проявів надшлунчкових порушень серцевого ритму в основній групі, можна пояснити перевагами комплексного лікування супутніх хронічних захворювань травного тракту, яке включало додаткове призначення води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої з її позитивним впливом на клінічний перебіг шлунково-кишкових захворювань, що також асоціюється з нормалізацією вегетативного балансу і оптимізацією показників ВСР.

Результатами багатьох досліджень доведено, що у пацієнтів з НШЕС та фібриляцією передсердь погіршення часових показників варіабельності серцевого ритму супроводжувалось збільшенням вираженості симптомів (клас за EHRA). На початку дослідження, як видно з таблиці, розподіл пацієнтів в залежності від класу EHRA не відрізнявся між групами (таблиця 4). В кожній із них, більшість склали ті хто мав III та II В клас за EHRA (75 % в першій та 70 % в другій), тобто нормальна щоденна активність є обмеженою або обтяжливо сприймаються хворими, однак не перешкоджають нормальній щоденній активності.

Таблиця 4. Динаміка класу EHRA у пацієнтів обох груп на початку та в кінці дослідження.

Показник EHRA, клас	Перша група			Друга група		
	Фон	10 днів	30 днів	Фон	10 днів	30 днів
I	-	4 (20 %)	6 (30 %)	-	3 (15 %)	4 (20 %)
II-A	5 (25 %)	7 (35 %)	9 (45 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	7 (35 %)
II-B	10 (50 %)	7 (35 %)	5 (25 %)	8 (40 %)	7 (35 %)	7 (35 %)
III	5 (25 %)	2 (10 %)	-	6 (30 %)	5 (25 %)	2 (10 %)

Через 10 днів лікування, в кінці стаціонарного лікування, на фоні стандартної антиаритмічної терапії, в обох групах відмічалось покращення суб’єктивної оцінки переносимості порушень серцевого ритму, що загалом проявилось зменшенням кількості пацієнтів з III та IIВ класом EHRA, та появою невеликої кількості хворих (4 в першій та 3 в

другій групі) з I класом, тобто без суб'єктивної симптоматики. Найбільш виразні зміни класу EHRA спостерігались в кінці дослідження, через 1 місяць лікування. За цей період, особливо в основній групі, відбулось суттєво покращення статистичних та спектральних показників ВСР на фоні ефективної антиаритмічної терапії та комплексного стандартного лікування шлунково-кишкової патології з додаванням води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова”, що асоціювалось як зі зменшенням скарг з боку травної системи так і значним зменшенням відчуття аритмічного синдрому. У першій групі були відсутні хворі з III класом EHRA, основну частину склали пацієнти з ПА та I класом (45 та 30 %) відповідно. В контрольній групі залишались 2 пацієнта з III класом, та збільшився відсоток тих хто мав ПА та I клас EHRA (35 та 20 %).

Добре відомий двонаправлений взаємозв'язок між соматичними захворюваннями та порушенням балансу ВНС. Важливість негативного впливу порушення вагосимпатичної взаємодії, вегетативної дисфункції та розвиток клінічно значущих симптомів соматичних захворювань продемонстровано в багатьох дослідженнях. Особливістю наших пацієнтів з хронічними коморбідними станами, а саме серцево-судинними та шлунково-кишковими захворюваннями є те що вони тривалий час знаходяться в умовах воєнного стану, в зоні проведення бойових дій. Психологічні наслідки стресу є відомими предикторами розвитку хронічних захворювань серцево-судинної та ендокринної систем, травного тракту. Тривога та депресія негативно впливають на якість життя людини, порушуючи фізичне, психічне та соціальне функціонування (11). Тому, рання діагностика та лікування тривожних розладів являються важливими складовими в комплексній терапії пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями в умовах хронічного стресу. У зв'язку з цим нами було проведено ретельне вивчення показників вегетативної дисфункції у пацієнтів з коморбідною патологією на етапах спостереження, як окремої важливої складової діагностики, яке включало анкетування хворих за шкалою HADS.

На початку та в кінці лікування всі пацієнти, які взяли участь у дослідженні пройшли анкетування за шкалою тривоги та депресії HADS (таблиця 5). При фоновому обстеженні у 28 (70%) пацієнтів було відзначено наявність симптоматики клінічно або субклінічно вираженої тривоги/депресії. В 1 групі загалом у 14 хворих виявлені прояви тривоги і депресії: клінічні у 3 ($12,5 \pm 0,4$ бала) та 5 ($12,7 \pm 0,3$ бала) учасників, субклінічні у 4 ($8,4 \pm 0,2$ бала) та 2 ($9,1 \pm 0,2$ бала) хворих. В групі контролю у 14 пацієнтів також відмічались ознаки тривоги і депресії, виразність яких представлена в балах: співвідношення даних категорій пацієнтів з клінічними ознаками склало 3 ($11,7 \pm 0,2$ бала) і 4 ($12,4 \pm 0,4$ бала), субклінічними у 4 ($9,2 \pm 0,5$ бала) і 3 ($8,9 \pm 0,4$ бала).

Таблиця 5. Динаміка балів за шкалою HADS у пацієнтів до та після лікування

Оцінка тривоги та депресії	1 група (n=20)			2 група (n=20)		
	до лікування	1 місяць лікування	Δ, %	до лікування	1 місяць лікування	Δ, %
Тривога						
0-7 балів	-	6,5±0,2 (n=4)		-	6,7±0,2 (n=2)	
8-10 балів	8,4±0,2 (n=4)	8,3±0,1 (n=3)		9,2±0,5 (n=4)	8,8±0,2 (n=3)	
11 і вище	12,5±0,4 (n=3)	-		11,7±0,2 (n=3)	11,4 ±0,4 (n=2)	
Середній бал	10,5±0,9	7,5±0,3*	-28,5	10,9±0,8	8,5±1,5	-22,0
Депресія						
0-7 балів	-	6,1±0,2 (n=4)		-	5,8±0,4 (n=2)	
8-10 балів	9,1±0,2 (n=2)	9,3±0,3 (n=3)		8,9±0,4 (n=3)	8,3±0,2 (n=4)	
11 і вище	12,7±0,3 (n=5)	-		12,4±0,4 (n=4)	12,3 (n=1)	
Середній бал	11,5±0,3	8,7±0,3**	-24,3	11,1±0,3	9,3±0,4	-16,2

Примітка:

* - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі (p<0,05);

** - відмінності показників достовірні у порівнянні з такими до лікування в 1-й групі (p<0,05);

При аналізі опитувальників за шкалою HADS, заповнених після закінчення 1 місяця спостереження, на фоні ефективного патогенетичного лікування, суттєвого покращення стану травної системи, що асоціювалось з достовірним зменшенням надшлунчкових порушень ритму, у пацієнтів обох відмічалась чітка тенденція до нормалізації психосоматичного стану, що проявилось в зменшенні виразності симптомів тривоги та депресії. Але звертає увагу той факт, що в 1 групі, зміни цих показників набули більш позитивної динаміки і мали достовірну різницю. Зокрема, в кінці спостереження із 14 учасників, які на

початку відмічали прояви тривоги та депресії, більшість із них ($n=8$) мали нормативні бали за шкалою HADS від 0 до 7, а середні бали цих показників достовірно знизились з $10,5\pm0,9$ до $7,5\pm0,3$ та з $11,5\pm0,3$ до $8,7\pm0,3$, що склало відповідно 28,5 та 24,3 %. В основній групі через 1 місяць були відсутні хворі з клінічними ознаками тривоги та депресії. В групі контролю також відмічалась позитивна динаміка результатів анкетування. Зменшилась кількість пацієнтів з клінічними проявами тривоги та депресії, з'явилися учасники з їх повною відсутністю. Але на відміну від першої групи вони носили тенденційний характер і не мали достовірної різниці між показниками на початку та в кінці лікування.

Отримані результати свідчать, що додавання до терапії води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова” сприяло покращенню клінічного перебігу гастроентерологічної патології, зменшенню суб’єктивних та об’єктивних симптомів захворювання, що асоціювалось з нормалізацією вегетативного балансу, покращенню показників ВСР, підвищенням антиаріtmічної ефективності терапії та зниженню проявів симптомів тривожності та депресії, що в наших умовах проявляється емоційною реакцією на екстремальну або хронічну стресову ситуацію, в якій на теперішній час знаходяться більшість наших пацієнтів.

На початку лікування всі пацієнти були співставні за індексом маси тіла (ІМТ), який склав в 1 групі $28,2\pm2,3$ кг/м², у 2 групі $29,3\pm2,1$ кг/м², та достовірно не змінився наприкінці спостереження. Також не було виявлено негативного впливу на показники біохімічного аналізу крові, включаючи характеристики ліпідного та вуглеводного обмінів, відхилення від нормативних значень рівнів артеріального тиску за визначенням офісного та добового моніторингу, що на фоні доброї переносимості, високого комплаєнсу, який склав 90,0 % з урахуванням отриманих результатів, робить воду мінеральну лікувально-столову “Джерело Якова” ефективним ад’ювантним засобом в багатокomпонентному лікуванні гастроентерологічних та серцево-судинних захворювань, які асоціюються з дисбалансом вегетативної нервової системи у пацієнтів, які знаходяться в умовах хронічного стресу.

Висновки

1. Додавання до стандартної терапії води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої у пацієнтів з хронічним гастритом з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку у стадії субкомпенсації дозволяє значно підвищити ефективність

стандартної терапії вже на 10 день її прийому та досягнути відсутності суб'єктивних ознак захворювання у 40 % учасників наприкінці отриманого курсу лікування на фоні високого комплаєнсу та відсутності побічних реакцій.

2. Виявлено, що наявність хронічного гастриту з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку у стадії субкомпенсації у пацієнтів з міокардіофіброзом та пароксизмальною формою ФП асоціюється з вегетативним дисбалансом за рахунок переваги парасимпатичного впливу, що підтверджується характерними змінами статичних та спектральних показників ВСР.

3. Встановлено, що додавання до стандартної терапії у пацієнтів з міокардіофіброзом та надшлуночковими порушеннями серцевого ритму в сполученні з хронічним гастритом з пониженою та збереженою секреторною і моторноевакуаторною функцією шлунку у стадії субкомпенсації води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої, сприяє достовірному зниженню показників статичних та спектральних показників ВСР та їх нормалізації наприкінці спостереження порівняно з групою контролю, що асоціюється з нормалізацією симпатовагального балансу та супроводжується достовірним зниженням проявів суправентрикулярних порушень ритму серця через 1 місяць лікування та збільшенню до 75 % пацієнтів з класом I та IIa за EHRA.

4. Доведено, що використання психометричних шкал у пацієнтів з шлунково-кишковими та серцево-судинними захворюваннями є перспективним та необхідним додатковим методом обстеження даного контингенту, який дозволяє виявити у 70 % хворих наявність психоемоційних розладів, за рахунок корекції яких можливо підвищити ефективність патогенетичної терапії.

5. Призначення води мінеральної лікувально-столової “Джерело Якова” слабогазованої до стандартної терапії у пацієнтів з ознаками вегетативної дисфункції на фоні міокардіофіброзу, НШПР та шлунково-кишкових захворювань сприяє значному зниженню проявів симптомів тривожності та депресії, покращенню соматичного стану за результатами шкали опитування

HADS, зниженню психоемоційного напруження, обумовленого наявністю хронічної стресової ситуації.

Список посилань

1. Adrian D. Elliott. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology* volume 20, pages 404–417 (2023).
2. Michelle T. Gastrointestinal and liver diseases and atrial fibrillation: a review of the literature. *Ther Adv Gastroenterol* 2019, Vol. 12: 1–19 DOI: 10.1177/1756284819832237
3. Marco Rebecchi. Atrial fibrillation and sympatho–vagal imbalance: from the choice of the antiarrhythmic treatment to patients with syncope and ganglionated plexi ablation *European Heart Journal Supplements* (2023) 25 (Supplement C), C1–C6 The Heart of the Matter <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad075>
4. Osyodlo GV, Radushinska MV. The role of vagal dysfunction and its correction in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologia*. 2014;(52):13-16. doi:10.22141/2308-2097.2.52.2014.81943
5. Степанов Ю.М., Зигало Е.В. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики) For citation: *Gastroenterologia*. 2020;54(2):113-123. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.206230
6. Sen J, McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and metaanalysis. *Chaos*. 2018;28(7):072101. doi:10.1063/1.5038818.
7. Д. С. Файвішенко. СВІТОВИЙ РИНОК МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ. АГРОСВІТ № 19, 2019 DOI: 10.32702/2306&6792.2019.19.23
8. Файвішенко Д.С.. АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ РЕГІОНАЛЬНИХ РИНКІВ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ УКРАЇНИ. ЕКОНОМІКА ХАРЧОВОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ Том 12, Випуск 2/2020. DOI: 10.15673/ie.v12i2.1736
9. О.О. Хаустова. Психосоматичні маски тривоги. *УКР. МЕД. ЧАСОПИС*, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 | WWW.UMJ.COM.UA

10. Сычев ОС, Шабильянова ЛА, Фролов АИ, Могильницкий ЕВ, Лобко ОА. Особенности variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции/трепетания предсердий. Укр. кардіол. журн. 2010;(5):42-46.
11. 3. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. Psychiatry Investig. 2018;15(3):235-245. doi:10.30773/pi.2017.08.17

