

назначением противовирусного лечения виroleксом в суточной дозе 30 мг/кг, внутривенно в течении 2-х дней введен иммуноген в суточной дозе 8 мл/кг, проведена антибактериальная терапия максипимом, инфузионная терапия.

Через двое суток проводимой интенсивной терапии нормализовалась температура тела, прекратилось появление новых элементов сыпи. При осмотре ребенка в условиях реанимационного отделения детским неврологом патологии со стороны центральной нервной системы не выявлено. В гемограмме 08.05.08: эрит- $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, Нб-140 г/л, лей- $6,4 \cdot 10^9$ /л, п-6%, с-36%, л-50%, м-8%, СОЭ-7 мм/час. В дальнейшем на фоне проводимой противовирусной терапии виroleксом сохранялась выраженная позитивная динамика, что позволило отменить препарат через 7 дней. Выписан ребенок 14.05.08 на 12-е сутки с клиническим выздоровлением.

Таким образом, в нашей работе мы продемонстрировали редкий в практической деятельности случай ветряной оспы в неонатальном периоде у ребенка 11 дней жизни. Несмотря

на серьезность прогноза у детей в данной клинической ситуации, применение пассивной иммунизации матери, а в последующем сочетание пассивной иммунизации с противовирусной терапией у ребенка позволили достичь полного клинического выздоровления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов/ под ред. проф. В.Н. Тимченко. - 3-е изд., испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2008. - 607 с.

2. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. СПб.: Спец. лит., 2006. 301 с.

3. Сидорова, И. С. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы опоясывающего лишая / И. С. Сидорова // Внутритрунные инфекции / И. С. Сидорова [и др.]; под ред. И. С. Сидоровой. М.: Мед. информ. агентство, 2006. С.48-56.

4. Arvin A. Varicella-zoster virus In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Long S., Pickering L., Prober C., (Eds). New York 2003; 1041-49.

5. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. J Infect Dis 1992;166:S42-S47.

**Сведения об авторах:** Рябконок Ю.Ю. – ассистент курса детских инфекционных болезней ЗГМУ; Усачова Е.В. – доцент, заведующая курсом детских инфекционных болезней; Пахольчук Т.Н. – доцент курса детских инфекционных болезней; Фирюлина О.М. – заведующая отделением нейроинфекций ЗОИКБ.

**Адрес для переписки:** 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26 Усачова Елена Витальевна 224-34-21

УДК: 616.12-008.331.1-036.18-085.225.2

**В.В. Сыволап, З.Е. Григорьева, А.И. Олейник, М.П. Герасько, Н.Ф. Авраменко, И.В. Лихасенко, Т.В. Кравченко, С.В. Поливода, Н.В. Попова, Л.В. Франскявичене**

### ВЛИЯНИЕ НОЛИПРЕЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Ключові слова:** м'яка та помірна артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, частота серцевих скорочень, ноліпрел.

**Ключевые слова:** мягкая и умеренная артериальная гипертензия, вариабельность ритма сердца, частота сердечных сокращений, нолипрел.

**Key words:** arterial hypertension, heart rate variability, heart rate, noliprel.

У статті вивчається вплив ноліпрела на стан вегетативної нервової системи, частоту серцевих скорочень, систолічний і діастолічний артеріальний тиск у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію. Терапія ноліпрелом протягом 4-х тижнів супроводжується істотним зниженням систолічного АД на 9,65%, достовірно не впливає на частоту серцевих скорочень, і призводить до підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС.

В статті розглядається вплив ноліпрела на стан вегетативної нервової системи, частоту серцевих скорочень, систолічне і діастолічне артеріальне тиски у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію. Терапія ноліпрелом в течение 4-х недель супроводжується суттєвим зниженням систолічного АД на 9,65%, не оказує достовірного впливу на частоту серцевих скорочень, і супроводжується підвищенням активності парасимпатичного відділу ВНС.

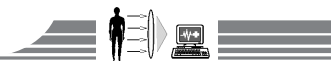
The study of the influence of noliprel on the state of autonomic nervous system, heart rate, systolic and diastolic blood pressure in mild and moderate arterial hypertension. Therapy of Noliprel during 4 weeks results the reduce of systolic BP on 9,65%, does not influence heart rate significantly, and leads to increase of activity of parasympathetic nervous system.

Накопленые в течение последних десятилетий клинические данные продемонстрировали важную связь между частотой сердечных сокращений и смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией [26]. ЧСС в покое обратно пропорциональна прогнозу при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. Патофизиологической основой соотношения между высокой ЧСС в покое и неблагоприятным прогнозом является нарушение саморегулирующегося равновесия между нарастанием симпатической и снижением парасимпатической активности. Увеличение ЧСС и содержания норадреналина в плазме также ассоциируется со сниженной

вариабельностью ЧСС, что в свою очередь коррелирует с неблагоприятным прогнозом [13, 30]. Клинические последствия длительной симпатической стимуляции включают в себя вазоконстрикцию, прогрессирующее ухудшение функции левого желудочка, повышение риска возникновения аритмий.

Значение ЧСС как фактора риска смертности у лиц с АГ изучалось во Фрамингемском исследовании [11], исследовании Venetos A. и соавт. [3, 29]; а так же в исследовании у лиц с изолированной систолической АГ [21].

Зависимость между величиной ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью выявлена у мужчин (у женщин



отсутствует), у лиц с нормальными величинами АД [3], в группах молодых лиц (средний возраст 36,7 года) и лиц более старшего возраста (средний возраст 58,8 года) [29]. Лица старшего возраста с ЧСС более 79 уд/мин имели увеличение риска смертности на 89%, по сравнению с пациентами с ЧСС менее 79 уд/мин [21].

ЧСС и АГ рассматриваются как аддитивные факторы сердечно-сосудистого риска. Увеличенная ЧСС может предшествовать повышению АД у молодых лиц. Молодые лица с гипертонической наследственностью и нормальными величинами АД имели большие величины ЧСС, чем лица такого же возраста, не имеющие подобной наследственности [20]. Показано, что более высокий риск у лиц с увеличенной ЧСС отмечается в группах пациентов, имеющих АГ, чем в группах с нормальным АД [11, 15]. Также показано, что увеличение ЧСС и рост АД сочетаются с увеличением скорости пульсовой волны [2].

ЧСС, как известно, служит отражением состояния симпатического тонуса, который является определяющим фактором variability сердечного ритма. Прогрессивное повышение ЧСС ассоциируется с прогрессивным уменьшением variability сердечного ритма; уменьшение variability сердечного ритма по сравнению с нормальным уровнем – известный маркер возникновения жизнеугрожающих аритмий. В механизме развития аритмий любого происхождения, в том числе и при артериальной гипертензии, особую роль отводят вегетативным нарушениям [33]. В связи с влиянием уровня ЧСС на формирование общего сердечно-сосудистого риска ее снижение представляет собой очевидную терапевтическую цель.

**ЦЕЛЬЮ** нашей РАБОТЫ явилось изучение влияния низкодозовой комбинации периндоприла и индопамида (Нолипрела) на частоту сердечных сокращений, variability сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 52 пациента с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, 20 мужчин и 32 женщины, средний возраст  $55,10 \pm 2,50$  года. Всем пациентам до начала терапии и по истечении 4-х недель лечения Нолипрелом в дозе 1 таблетка в сутки проводилось общеклиническое исследование, электрокардиография, вариационная пульсометрия, амбулаторное измерение АД с использованием тонометра фирмы «OMRON». Для количественной оценки уровня вегетативных влияний на сердечную деятельность применяли неинвазивный инструментальный метод анализа ВРС в соответствии с рекомендациями [1, 17, 28].

Исследование variability ритма сердца проводили по коротким участкам записи (ЭКГ регистрировалась в течение 10-15 мин в положении больного лежа на спине в покое, в состоянии бодрствования в тихой затемненной комнате, после 15 мин адаптации, натощак). Для оценки вегетативного тонуса применялась методика кардиоинтервалографии с анализом variability сердечного ритма на 5-минутных отрезках пульсограммы по параметрам моды ( $M_o$ ), амплитуды моды ( $A_{Mo}$ ), вариационного размаха (ВАР) и индекса напряжения регуляторных систем (ИН).  $M_o$  (мода) - наиболее часто встречающееся значение

длительности интервалов R - R, выраженное в сек.,  $A_{Mo}$  (амплитуда моды) - число значений интервалов, равных  $M_o$ , в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоциклов, ВАР (вариационный размах) - разница между максимальным и минимальным значением длительности зарегистрированных интервалов R - R в сек., ИН (индекс напряжения) в условных единицах. Последний рассчитывается по формуле:

$$ИН = A_{Mo} / 2 * M_o * ВАР$$

$M_o$  характеризует гуморальный канал регуляции ритма сердца,  $A_{Mo}$  - активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а ВАР - парасимпатического. ИН - суммарный показатель, наиболее полно отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма, уровень централизации управления кровообращением. При спектральном анализе кардиоинтервалограммы оценивались показатели HF, LF, VLF, LF/HF, а также стандартное отклонение R-R-интервалов – SDNN.

У 20 больных, кроме общеклинического исследования и вариационной пульсометрии, проводилось комбинированное суточное мониторирование АД и ЭКГ при помощи мониторингового комплекса «Meditech». При автоматизированном спектральном анализе ВРС рассчитывались следующие показатели: LF,  $mc^2$  – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции; HF,  $mc^2$  – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний; LF/HF – показатель баланса симпатической и парасимпатической активности; VLF,  $mc^2$  – мощность в диапазоне очень низких частот (0,00-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности; Tr,  $mc^2$  – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Во временной области оценивались следующие параметры: Mean RR, мс – средняя длительность интервалов R-R; SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R – интегральный показатель баланса двух компонентов вегетативной нервной системы; pNN50, % – доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей определяются, преимущественно, влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** По результатам офисного определения артериального давления исходное АД систолическое составило  $142,66 \pm 2,92$  мм рт. ст., диастолическое АД  $90,74 \pm 1,95$  мм рт. ст. Средняя ЧСС до лечения  $68,00 \pm 2,17$  ударов в минуту.

Временные и спектральные показатели ВРС у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией характеризовались достоверным снижением мощности спектра в диапазоне VLF на 45,6%, HF norm на 43,0%, LF norm 41,8% и тенденцией к снижению абсолютных значений



RMSSD, pNN50, а также увеличением индекса напряжения в 2,6 раза. Выявленные сдвиги показателей ВРС у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией отражают преобладание симпатической активности вегетативной нервной системы.

Аналогичные данные получены в исследовании Минакова Э.В., Соболева Ю.А., Стрелецкой Г.Н. и соавт. (1996). У 25 пациентов с гипертонической болезнью при отсутствии различий в частоте сердечных сокращений выявлены практически однотипные изменения показателей variability сердечного ритма. Они характеризовались снижением variability (уменьшением SD, MxMn, RMSSD, pNN50) и снижением мощности спектральных компонентов в диапазонах HF, MF и LF. Авторы также пришли к выводу, что у больных гипертонической болезнью вегетативный баланс смещается в сторону преобладания симпатического звена регуляции, а снижение мощности спектра во всех диапазонах может свидетельствовать о повышенной активности высших вегетативных центров.

В нашем исследовании под влиянием терапии нолипрелом наблюдалось достоверное снижение систолического АД на 9,65% ( $p < 0,005$ ), и тенденция к нормализации диастолического АД с  $90,74 \pm 1,95$  мм рт.ст. до  $85,00 \pm 1,98$  мм рт.ст. ( $p < 0,09$ ). По данным регистрации 5-ти минутных интервалов сердечного ритма частота сердечных сокращений на фоне терапии нолипрелом достоверно не изменялась -  $68,00 \pm 2,17$  и  $68,24 \pm 3,46$  ( $p < 0,95$ ), соответственно до и после лечения.

Экспериментальными исследованиями установлено, что волновая модуляция сердечного ритма соответствует колебаниям артериального давления. При проведении кросс-спектрального анализа ритмов АД и ЧСС [14] удалось установить, что удлинению RR-интервалов предшествует повышение АД, то есть в ответ на повышение АД происходит угнетение симпатической и увеличение парасимпатической активности, что и приводит к удлинению RR-интервалов. При одновременной записи АД с наносимыми симпатическими нейрональными разрядами установлено, что АД начинает повышаться примерно на 2 с позднее вспышки симпатической активности [5, 6]. Таким образом, в основе колебаний ЧСС лежит барорефлекторный механизм.

Исходя из вышеизложенных теоретических посылок вполне логично, что в ответ на снижение АД под влиянием

Нолипрела должно происходить увеличение частоты сердечных сокращений. Однако в нашем исследовании не было зафиксировано изменения частоты сердечных сокращений измеренного как при амбулаторном измерении АД и ЧСС, так и при их комбинированном суточном мониторинге. Динамика средней, максимальной и минимальной ЧСС в активный, пассивный периоды наблюдения и за сутки в целом, измеренной методом комбинированного суточного мониторинга АД и ЭКГ представлена в *таблице 1*.

На наш взгляд интересным является факт наличия тенденции к снижению средней и максимальной ЧСС в целом за сутки, и к увеличению средней, максимальной и минимальной ЧСС в активный и пассивный периоды наблюдения.

В тоже время, в исследовании UNIA (Ukrainian study on Noliprel efficacy in Arterial hypertension), проводимого в Украине под руководством профессора Сиренко Ю.Н., наблюдалось снижение ЧСС на 0,5 ударов в минуту (с 72,3 до 71,8) под влиянием 3-х месячной терапии Нолипрелом. При этом динамика снижения среднесуточного АД составила для САТ-14 мм.рт.ст., для ДАД – 7 мм.рт.ст.

Терапия нолипрелом оказала существенное влияние на спектральные показатели ВРС. Достоверно увеличилась общая мощность спектра в 2,5 раза, мощность колебаний в диапазоне очень низких частот в 3,3 раза, в диапазоне низких частот в 2,5 раза, в диапазоне высоких частот в 3,0 раза.

При спектральном анализе ВРС обращает внимание резкое увеличение спектра мощности в диапазоне VLF на 228,59% под влиянием Нолипрела. Формирование очень низкочастотных колебаний связывают с влиянием надсегментарных отделов (гипоталамических центров вегетативной регуляции) автономной нервной системы, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел, а также опосредованно метасимпатической нервной системой сердца [32, 36]. Предполагается связь VLF с гипоталамическими ритмами терморегуляции, гормональными влияниями на сердечную мышцу, для которых характерен медленный ритм секреции, соответствующий частотному диапазону VLF.

Lombardi F. и соавт. наблюдали увеличение мощности в диапазоне VLF при одновременном снижении мощностей в диапазонах низких LF и высоких частот HF на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности [17]. В работе J. Bigger и соавт. [4], мощность в диапазоне VLF, оцененная при суточном мониторинге ЭКГ на 2-ой неделе ИМ,

Таблица 1

Средняя, максимальная и минимальная ЧСС в активный, пассивный периоды наблюдения и за сутки в целом по результатам комбинированного суточного мониторинга АД и ЭКГ

Периоды наблюдения	Показатель	до	После	P
Сутки в целом	ЧСС средняя	67,20±2,55	65,85±2,74	>0,05
	ЧСС аксимальная	100,30±4,72	96,85±3,73	>0,05
	ЧСС минимальная	49,70±2,01	50,28±3,01	>0,05
Активный период	ЧСС средняя	70,70±3,04	71,27±2,50	>0,05
	ЧСС максимальная	98,20±5,41	100,00±3,64	>0,05
	ЧСС минимальная	52,50±2,52	54,28±2,60	>0,05
Пассивный период	ЧСС средняя	58,70±2,51	62,14±3,12	>0,05
	ЧСС максимальная	72,30±2,67	75,57±4,60	>0,05
	ЧСС минимальная	51,10±2,19	54,85±2,84	>0,05





среди спектральных характеристик ВРС оказалась наиболее сильным независимым предиктором смерти от аритмии на протяжении последующих 2,5 лет. Литературных данных, касающихся прогностической и клинической значимости увеличения мощности в диапазоне VLF у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии мы не встретили. Вероятно, увеличение мощности в диапазоне VLF при одновременном росте мощностей в диапазоне LF и HF, и следовательно, общей мощности спектра, увеличении временных показателей ВРС, на фоне стабильного равновесия вегетативного баланса под влиянием нолипрела может служить предиктором благоприятного прогноза, не только на фоне сердечной недостаточности, но и у больных АГ.

Под влиянием терапии нолипрелом мы наблюдали одновременное увеличение мощности как низкочастотной, так и высокочастотной составляющей спектра. Нельзя исключить, что в данном случае может иметь место парасимпатическая модуляция активности симпатических эфферентов, идущих к сердцу [34]. При этом состояние вегетативного баланса, у наблюдаемых нами пациентов, достоверно не изменилось, о чем свидетельствует отсутствие существенных различий показателя LF/HF до и после лечения.

По мнению Каремакера низкочастотный спектр ЧСС является следствием колебания ритма АД. Большинство исследователей считают, что низкочастотный ритм АД является следствием генерализованных вспышек симпатической вазомоторной активности, которые возникают с такой же частотой [16, 18, 23, 25]. Однако, в формировании низкочастотной составляющей LF сердечного ритма, помимо **барорефлекторного** [9, 14], принимают участие, вероятно, еще два механизма: **центральный** [8, 24] и **миогенный** [22]. Так, внутривенное введение вазодилатора нитропруссид натрия приводит к увеличению амплитуды 0,1 герцовых колебаний в ритме ЧСС, а также появлению дополнительных пиков в низкочастотном диапазоне [19]. Эти данные являются подтверждением барорефлекторной гипотезы формирования низкочастотных колебаний.

В отличие от периферических вазодилаторов (т.е. нитратов или антагонистов кальция), которые активируют СНС, ингибиторы АПФ не вызывают рефлекторной тахикардии или повышения уровня норадреналина в плазме крови [27]. Более того, постоянное подавление АПФ не влияет на биосинтез, запасы или высвобождение катехоламинов [10].

При назначении диуретика происходит выведение натрия и воды из организма, которое активирует ряд гормональных систем, таких как вазопрессин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и симпатическая нервная система [7, 12].

В клинической практике, сочетание  $\beta$ -блокатора и диуретика представляет собой благоприятную комбинацию, поскольку при этом включаются взаимодополняющие механизмы антигипертензивного действия, в результате чего стимуляция симпатического тонуса и активация ренин-ангиотензиновой системы, вызванные диуретиком, устраняются путем блокады  $\beta$ -адренорецепторов.

Однако вопрос, можно ли достигнуть полноценной блокады симпатической иннервации при комбинации диуретика

с ингибитором АПФ остается неясным.

Оценивая показатели вариационной пульсометрии (по Р.М.Баевскому), [31, 32] нами была отмечена тенденция к увеличению парасимпатических влияний у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией под влиянием Нолипрела. У обследованных нами пациентов из всех временных показателей ВРС достоверные изменения претерпевали только два: рNN50 и rMSSD. Наблюдалось существенное увеличение рNN50 на 63,61% и rMSSD на 70,79%, что указывает на повышение активности парасимпатического звена ВНС.

Индекс напряжения у наших пациентов достоверно не изменился. В норме ИН колеблется в пределах 80-150 условных единиц. Как известно, этот показатель очень чувствителен к усилению тонуса симпатической нервной системы. Небольшая нагрузка (физическая или эмоциональная) увеличивают ИН в 1,5-2 раза. При значительных нагрузках он растет в 5-10 раз. У больных с постоянным напряжением регуляторных систем ИН в покое может быть равен 400-1500 условных единиц.

Минаков Э.В., Соболев Ю.А., Стрелецкий Г.Н. и соавт. (1996) у пациентов страдающих АГ отмечали тенденцию к увеличению амплитуды моды, сдвигу модального значения кардиоинтервалов влево, уменьшению вариационного размаха, наблюдали рост значений индекса напряжения и отношения низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра (LF/HF). Динамика перечисленных показателей указывала на повышение симпатоадреналовой активности у больных артериальной гипертензией.

Явеловым И.С., Грацианским Н.А. и соавт. изучено прогностическое значение отдельных показателей ВРС у больных ИБС и показано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в плане стратификации нарушений ритма сердца по коротким участкам обладают спектральные показатели, а при суточной записи – временные параметры ВРС [37]. В доступной нам литературе мы не обнаружили подобных сведений у больных артериальной гипертензией.

## ВЫВОДЫ

У больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией наблюдается снижение временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца, оцененных методами вариационной пульсометрии и суточного мониторирования ЭКГ, что свидетельствует о снижении парасимпатической и преобладании симпатической активности ВНС.

Под влиянием терапии Нолипрелом (1 таблетка в сутки) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией было отмечено повышение активности парасимпатического отдела ВНС (по данным вариационной пульсометрии).

Спектральные характеристики ритма сердца у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией при лечении Нолипрелом характеризуются повышением общей мощности спектра (TP), мощности колебаний в диапазоне очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF).

Терапия Нолипрелом в течение 4-х недель сопровождается существенным снижением систолического АД на 9,65% и не оказывает достоверного влияния на частоту сердечных сокращений.





## ЛИТЕРАТУРА

1. Ad J. Van Boven, Harry J.G.M. et al. Depressed Heart Rate Variability Is Associated with Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Function//Am. Heart J.-1998.-Vol.135(4).-P.571-576.
2. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period.// Circulation.-2002.-Vol.105.-P.1202-1207.
3. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in French population: role of age, gender and blood pressure.// Hypertension.-1999.-Vol.33.-P.44-52.
4. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality After Myocardial Infarction. // Circulation.-1992.-Vol.85.-P.164-171.
5. Borst C., Karemaker J.M. Time delays in the human baroreceptor reflex // J. Auton. Nerv. Syst.-1983.-Vol.9,N2/3.-P.399-409.
6. Burke D., Sundlof G., Wallin B.G. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man.//J.Physiol.-1977.-Vol.272, N2.-P.399-414.
7. Burnier M, Brunner HR. Neurohormonal consequences of diuretics in different cardiovascular syndromes.//Eur.Heart J.-1992.-Vol.13 (SupplG).-P.28-33.
8. Cevese A., Grasso R., Poltronieri R., Schena F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog // Am. J. Physiol. - 1995. - Vol. 268, N 1. - P. H7-H16.
9. De Boer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model // Am. J. Physiol. - 1987. - Vol. 253, N 3 (Pt.2). - P. H685-H687.
10. Dominiak P. Modulation of sympathetic control by ACE inhibitors.// Eur. Heart J.-1993.-Vol.14 (Suppl I).-P.169-172.
11. Gillmann M.W, Kannel W.B, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study.// Am. Heart J.-1993.-Vol.125.-P.1148-1154.
12. Hjemdahl P. Sympatho-adrenal mechanisms and the antihypertensive response to thiazide diuretics.// Acta. Pharmacol. Toxicol. (Copenh).-1984.-Vol.54 (Suppl 1).-P.43-46.
13. Johansson M., Elam M., Rundqvist B., Eisenhofer G., Herlitz H., Jensen G., Friberg P. Differentiated response of the sympathetic nervous system to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension.// Hypertension.-2000.-Vol.36.-P.543-548.
14. Karemaker J.M. Analysis of blood pressure and heart rate variability: theoretical consideration and clinical applicability.// Clinical autonomic disorders. Evaluation and management/ Ed.P.A.Low. - Boston etc.: Little Brown and Co., 1993.- P.315-330.
15. Kristal-Bohen E, Silber H, Harari D et al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: eight year follow-up of 3527 male in Israel employees (the CORDIS Study).// Eur. Heart J.-2000.-Vol.21.-P.116-124.
16. Lombardi F., Montano N., Fnocchiaro M.L. et al. Spectral analysis of sympathetic discharge in decerebrate cats // J. Auton. Nerv. Syst. - 1990. - Vol. 30, Suppl. - P. S97-S100.
17. Lombardi F., Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure // Heart.-1998.-Vol.80.-P.214-231.
18. Pagani M., Lombardi E., Guzzetti S. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker sympatho-vagal interaction in man and conscious dog // Circ. Res. - 1986. - Vol. 59, N 2. - P. 178-193.
19. Pagani M., Montano N., Porta A. et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans // Circulation. - 1997. - Vol. 95, N 6. - P. 1441 - 1448.
20. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension.// Drug.-2006.-Vol. 66 (1).-P.1-13.
21. Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension.// Frch. Int. Med.-2002.-Vol.162.-P.2313-2321
22. Pomeranz B., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am. J. Physiol. - 1985. - Vol. 248, N 1 (Pt.2). - P. H151-H153.
23. Preiss G., Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves. // Am. J. Physiol. - 1974. - Vol. 226, N 3. - P. 724-730.
24. Richter D. W., Spyer K. M. Cardiorespiratory control // Central regulation of autonomic functions. - N.Y. : Oxford Univ. Press, 1990. - P. 189-207.
25. Saul J.P., Rea R.F., Eckberg D.L. et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity // Am. J. Physiol. - 1990. - Vol. 258. - P. H713-H721.
26. Singh B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduce heart rate.// J.Cardiovasc. Pharmacol. Ther. -2001.-Vol.6.-P.313-331.
27. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the Consensus trial). Consensus Trial Study Group.// Am. J Cardiol.-1990.-Vol.66.-P. 40D-44D.
28. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use//Circulation.-1996.Vol. 9.-P.1043-1056.
29. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors.// Hypertension.-2001.-Vol.37.-P.1256-1261.
30. Woo M.A., Stevenson W.G., Moser D.K., Middlekauff H.R. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure.//J. Am.Coll. Cardiol.-1994.-Vol.23.P.565-569.
31. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.//М.-1979-296 с. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. // М.-1984, 225 с.
32. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.-М.:Наука, 1984. - 221 с.
33. Зорин А.В и соавт. Нарушения вегетативной регуляции при ишемии миокарда. //Тер. Архив. 1999.-№9.C57-61.
34. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б. Вызванные кожные вегетативные потенциалы (современные представления о механизмах) // Физиология человека. - 2000. - Т. 26, N 5. - С. 79-91.
35. Минакова Э.В., Соболева Ю.А., Стрелецкой Г.Н. и соавт. (1996)
36. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга // Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1996. - 48 с.
37. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариативность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. Часть 1 и 2.// Кардиология.- №2.- 1997.- С.61-68.

**Сведения об авторах:** Сыволап В.В. доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Григорьева З.Е. канд.мед.наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Олейник А.И. канд.мед.наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Герасько М.П. канд.мед.наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Авраменко Н.Ф. канд.мед.наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Лихасенко И.В. канд.мед.наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Кравченко Т.В. канд.мед.наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Поливода С.В. канд.мед.наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ; Попова Н.В. внештатный кардиолог городского управления здравоохранения, ординатор кардиологического отделения 6-ой городской клинической больницы; Франсквичене Л.В. заведующая кардиологическим отделением 10-й городской клинической больницы.

**Адрес для переписки:** Сыволап Виталий Викторович, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26 ЗДМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел. (0612) 33-60-48.