

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.А. Васюк, Е.Н. Ющук, Е.Ю. Шупенина, М.К. Серова

Московский государственный медико-стоматологический университет

## **Вариабельность сердечного ритма в оценке клинко-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности**

Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.Н. Ющук, М.К. Серова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Представлена методика оценки variability сердечного ритма у здоровых людей и больных хронической сердечной недостаточностью. Показано прогностическое значение показателей временного и спектрального анализа. Описано влияние основных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, на variability сердечного ритма.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, variability сердечного ритма, прогноз

**РФК 2006; 2: 61-66**

## **Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure**

Y.A. Vasyuk, E.Y. Shupenina, E.N. Yuschuk, M.K. Serova

Moscow State University of Medicine and Stomatology

Data about heart rate variability analysis in healthy people and patients with chronic heart failure are reviewed. Prognostic value of time-domain and spectral measures is mentioned. Influence of standard therapy on heart rate variability is described.

**Key words:** chronic heart failure, heart rate variability, prognosis

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 2: 61-66**

В настоящее время по данным статистики распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди населения большинства стран мира составляет 1-3 % у лиц до 70 лет и увеличивается до 10% у лиц старше 70 лет. Ежегодно диагностируется около 1 млн. новых случаев ХСН [1]. Исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что приблизительно 6,5 млн. человек в Европе, 5 млн. в США и 2,4 млн. в Японии страдают ХСН [2]. В России не менее 3-3,5 млн. человек имеют сниженную насосную функцию левого желудочка (ЛЖ) и явные симптомы декомпенсации [3].

По данным статистики 35-40% больных ХСН погибает в первый год с момента постановки диагноза, через 5 лет смертность достигает 75%. Несмотря на современные методы лечения, ХСН продолжает распространяться, ухудшая социально-экономические аспекты жизни пациентов, ограничивая их физические возможности, снижая их эмоциональное восприятие жизни. Таким образом, выработка эффективных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию развития ХСН является одним из самых актуальных вопросов современной кардиологии [4].

Современная модель патогенеза ХСН рассматривает данное состояние прежде всего как патологию нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Принято считать, что нарушение насосной

функции сердца при ХСН и уменьшение сердечного выброса, приводящее к снижению артериального давления (АД), вызывает активацию симпатической нервной системы (СНС), в результате чего развиваются тахикардия и периферическая вазоконстрикция [5]. Первоначальное повышение активности СНС при ХСН имеет компенсаторный характер, поскольку оно способствует повышению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. При этом почечная вазоконстрикция приводит к задержке натрия и воды, что улучшает перфузию жизненно важных органов. Однако дальнейшее повышение активности СНС характеризуется целым комплексом неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушения ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов) [6].

Наиболее простым показателем влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на сердечную деятельность является частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток. Для оценки циркадной динамики ЧСС используется несколько методов, в том числе расчет циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней дневной ЧСС к средней ночной [7].

В исследованиях Н. Molgnart и J. Staessen [8], в ко-

торые были включены, соответственно, 140 и 6975 здоровых человек, ЦИ составил 1,24-1,42. Для больных с кардиоваскулярной патологией характерно снижение ЦИ. При этом самые низкие значения ЦИ отмечаются у больных ХСН.

По данным исследования G. Casolo [9] и соавт., ЦИ больных III функциональным классом (ФК) ХСН, погибших от прогрессирования заболевания, в сравнении с выжившими составил в среднем 1,03 против 1,09 в аналогичном исследовании T. Iliou и соавт. [7] 1,05 против 1,19. Полученные данные свидетельствуют о поражении интракардиального нервного аппарата и прогрессировании вегетативной денервации сердца.

Более полное представление о влиянии ВНС на сердечную деятельность дает методика определения variability сердечного ритма (BCP). Под термином «вариабельность сердечного ритма» принято понимать изменчивость длительности нормальных интервалов RR [10].

Существует несколько уровней регуляции сердечного ритма. Первый уровень (внутрисистемный) обеспечивает гомеостаз в кардиореспираторной системе (систему кровообращения и дыхания можно рассматривать как единую функциональную систему). Ведущую роль здесь играют вазомоторный и дыхательный центры, оказывающие стимулирующее или угнетающее влияние на сердце через волокна симпатических и парасимпатических нервов. Именно на этом уровне происходит регуляция колебаний длительности нормальных RR интервалов, связанных с дыханием - так называемой дыхательной аритмии [11].

Второй уровень (межсистемный) обеспечивает равновесие различных систем организма между собой под контролем высших вегетативных центров, в том числе гипоталамо-гипофизарной системы. Третий (центральный) уровень регуляции обеспечивает организацию взаимодействия организма с внешней средой (адаптацию организма к внешним воздействиям). К нему относится центральная нервная система, включая корковые механизмы регуляции. На втором и третьем уровнях осуществляется регуляция недыхательной синусовой аритмии, которая представляет собой колебания сердечного ритма с периодами выше 6-7 с. Различают медленные (недыхательные) волны 1-го, 2-го и более высоких порядков. Медленные волны 1-го порядка коррелируют с аналогичными волнами АД. Назначение недыхательных волн более высокого порядка до конца не изучено [12].

Таким образом, BCP отражает сложную картину разнообразных управляющих влияний на систему кровообращения с интерференцией периодических компонентов разной частоты и амплитуды, с нелинейным характером взаимодействия разных уровней

управления [13].

Для количественной оценки колебаний длительности интервалов RR используется временной и спектральный (частотный) метод анализа BCP. В основе временного анализа лежат статистические программы обсчета значений выделенного количества RR интервалов с последующей физиологической и клинической интерпретацией полученных данных. Показатели SDNN и SDANN отражают следующие друг за другом (последовательные) интервалы RR на основании вычисления стандартного отклонения значений интервалов [10].

Сущность показателей rMSSD и pNN50 состоит в оценке степени различия соседних интервалов RR. При отсутствии колебаний соседних интервалов (так называемый «вкопанный» ритм, возможный при вегетативной денервации сердца) эти показатели стремятся к нулю. Оба показателя отражают влияние парасимпатической нервной системы. Увеличение параметров временного анализа BCP связано с усилением парасимпатических влияний на сердце, а снижение с активацией симпатического тонуса [13].

По данным исследования K. Umetani, K. Singer и соавт. [14], у 102 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет показатель SDNN составил в среднем 120-150 мс, SDANN 115-140 мс, rMSSD 25-40 мс, pNN50 7-18%. Верхние и нижние границы значений показателей временного анализа BCP у здоровых людей 30 лет в этом же исследовании составили SDNN 86-237 мс, SDANN 73-223 мс, rMSSD 18-74 мс, pNN50 2-68%.

Для больных ХСН характерно снижение показателей временного анализа [7]. Так, в исследовании UK-Heart [15] были включены 433 пациента с ХСН I-III ФК, средний возраст  $62 \pm 9,6$  лет, средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила  $41 \pm 17\%$ . Отмечалось снижение показателя SDNN в зависимости от степени тяжести ХСН, кроме того, с уменьшением значения SDNN возрастал риск смерти от прогрессирования заболевания. Среди больных, имевших SDNN <100 мс, за 1-й год наблюдения умерли 5,5%, при SDNN от 50 до 100 мс умерли 12,7% больных, в группе больных, имевших SDNN <50 мс, умерли 51,4%. У выживших больных SDNN составил  $116,6 \pm 39,3$  мс, тогда как у умерших -  $93,4 \pm 48,1$  мс. Показатель rMSSD у выживших больных составил  $22 \pm 12$  мс, у умерших -  $19 \pm 8$  мс, что свидетельствовало о снижении парасимпатического влияния на сердце по мере прогрессирования ХСН.

В исследовании M. Galiner [16] была проанализирована выживаемость 190 пациентов с ХСН II-IV ФК (ФВ ЛЖ <45). Было установлено, что у пациентов с SDNN <67 мс 3 летняя смертность составила 55,9%, а

у пациентов с  $SDNN > 67$  мс – 30,6%.

Математический анализ ритма сердца позволяет не только определить значения статистических показателей ВСР, но и представить их в графическом виде, с построением определенных графиков и фигур. На этом принципе основаны геометрические методы анализа ритма сердца, относящиеся к методам временного анализа [12].

Основным методом геометрического анализа является построение и анализ гистограммы сердечного ритма. Принцип ее построения заключается в объединении в отдельных разрядах (полигонах) всех одинаковых RR интервалов в анализируемой выборке и представлении полученных данных в графическом виде. По графику гистограммы можно определить наиболее часто встречающуюся длительность интервала RR (моду), значение максимальных и минимальных интервалов RR, разницу между ними [7]. В отечественной литературе разница между максимальным и минимальным значением интервала RR обозначается как вариационный размах и отражает активность парасимпатической нервной системы [12]. В зарубежной литературе термину «вариационный размах» соответствует показатель триангулярной интерполяции NN интервалов (TINN). По графику гистограммы вычисляется триангулярный индекс (HRVti), равный отношению общего числа интервалов RR к количеству интервалов модального полигона [17].

По данным Т. Farrell и соавт. [18], триангулярный индекс ВСР коррелирует с показателем SDNN ( $r = 0,84$ ) и характеризует общую ВСР, тогда как TINN коррелирует с показателями rMSSD и pNN50 ( $r = 0,76$ ) и отражает активность парасимпатического звена ВНС.

Одним из наиболее наглядных геометрических методов оценки ВСР является корреляционная ритмография (в зарубежной литературе построение скатерограммы). По данным исследования D. Ramaekers и соавт. [19], в которое было включено 276 здоровых человек в возрасте от 30 до 60 лет, кометовидная форма скатерограммы встречается в 96% случаев и считается нормальной.

В исследование D. Bonaduce, M. Petretta [20] было включено 97 пациентов с  $FV < 40\%$ , средний возраст  $55 \pm 13$  лет. У 57 (59%) пациентов ХСН была вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС), у 40 (41%) – идиопатической дилатационной кардиомиопатией. 56 (58%) пациентов имели ХСН II ФК, 41 (42%) пациентов имели ХСН III-IV ФК. У пациентов с ХСН II ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соответственно,  $124 \pm 38$  мс,  $65 \pm 31$  мс и  $14 \pm 13$  мс, в 75% случаев скатерограмма имела патологическую (complex) форму. У пациентов с ХСН III-IV ФК средние значения SDNN, rMSSD и pNN50 составили, соот-

ветственно,  $98 \pm 38$  мс,  $45 \pm 27$  мс и  $10 \pm 4$  мс, патологическая форма скатерограммы встречалась в 80% случаев. Среди умерших больных (33%) патологическая скатерограмма встречалась в 81% случаев, тогда как у выживших – в 55% случаев.

При обследовании 21 пациента с ХСН III ФК J. Woo и соавт. [21] выявили корреляцию между количеством патологических (complex) форм скатерограммы и уровнем норадреналина (НА) в плазме крови ( $r = 0,67$ ). Полученные данные свидетельствовали о том, что изменение формы скатерограммы зависит от активности СНС.

В настоящее время широкое распространение получили спектральные методы анализа ВСР. Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма [11].

Высокочастотный (дыхательный) компонент спектра (HF) отражает активность парасимпатического звена ВНС. При проведении вагусных проб мощность высокочастотного диапазона повышается [7].

В основе низкочастотного (вазомоторного) компонента спектра (LF) лежит активность вазомоторного центра и СНС. Мощность низкочастотного диапазона увеличивается у здоровых людей при умеренной физической нагрузке, умственном напряжении [12].

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] 97 больным ХСН II-IV ФК было проведено суточное мониторингирование ЭКГ с оценкой ВСР и вычислением корреляций между показателями спектрального и временного методов анализа. Корреляция между HF и rMSSD составила 0,72, между HF и pNN50 – 0,68, LF и SDNN – 0,85 ( $p < 0,01$ ).

Баланс симпатического и парасимпатического звеньев ВНС оценивается с помощью отношения низкочастотного компонента к высокочастотному (LF/HF) [10].

Физиологическое значение колебаний в очень низкочастотном диапазоне (VLF) изучено недостаточно. Некоторые зарубежные авторы считают, что в основе VLF компонента лежит активность СНС, однако в данном случае речь идет о более сложных влияниях со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [17].

В исследовании А.Н. Флейшмана [22] при прове-

дении функциональных проб (гипервентиляция, счет в уме и др.) отмечалось изменение мощности в VLF диапазоне, что по мнению автора, является чувствительным индикатором наличия энергодифицитного состояния в организме (гипоксия, метаболические нарушения) и отражает связь автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе гипоталамо-гипофизарным и корковым уровнем.

В исследовании A. Mortara, P. Sleight [23] у больных ХСН II-IV ФК отмечалась связь между показателем мощности VLF и степенью одышки.

В исследование J.P. Saul было включено 25 больных с ХСН III-IV ФК, в контрольную группу - 21 здоровый человек. У больных ХСН III-IV ФК отмечалось снижение всех спектральных показателей по сравнению с контрольной группой, особенно в диапазоне  $>0,04$  Гц (VLF диапазон), вплоть до исчезновения данного компонента спектра, что объяснялось автором как уменьшение влияния ВНС на сердце у этой категории больных.

В последние годы большое внимание уделяется прогностическому значению показателей ВСР. Так, в исследовании M. Galinier, A. Pathak [16] и соавт. были включены 190 больных с ХСН, средний возраст  $61 \pm 12$  лет; из них 109 (57,4%) с ХСН II ФК, 81 (42,6%) с ХСН III-IV ФК. Всем больным проводили суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВСР. За 3 года наблюдения умерли 55 пациентов, из них 21 - внезапно. Смертность за 3 года составила 38,9%. При сравнении показателей ВСР выживших и умерших больных отмечалось достоверное снижение SDNN с  $91,3 \pm 36,1$  мс до  $69,3 \pm 31,7$  мс; снижение SDANN с  $81,1 \pm 33,9$  мс до  $61 \pm 27$  мс ( $p < 0,001$ ); уменьшение общей мощности спектра, особенно в ночной период с  $6,3 \pm 1,2$  до  $5,7 \pm 1,3$  ( $p < 0,0015$ ); а также уменьшение низкочастотного компонента спектра (LF), особенно в ночное время с  $4,1 \pm 1,2$  до  $3,7 \pm 1,2$  ( $p < 0,0016$ ). Наиболее информативными для оценки прогноза течения ХСН оказались показатели SDNN, SDANN, TP и LF в ночное время. Так, среди больных, имевших SDNN  $< 67$  мс, смертность за 3 года составила 55,9% в сравнении с 30,6% у больных, имевших SDNN  $> 67$  мс ( $p < 0,0001$ ), причем снижение SDNN было связано с повышением риска внезапной сердечной смерти. Среди больных с LF в ночное время  $< 3,3$  смертность за 3 года составила 33% в сравнении с 14,6% среди больных с LF  $> 3,3$  ( $p < 0,007$ ). Снижение LF в ночное время было связано с повышением риска смерти от прогрессирования ХСН и, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении вегетативного влияния на сердце.

Прогностическое значение SDNN подтверждается в исследовании P. Ponikowski и соавт. [24], в которое

было включено 102 пациента с ИБС и ХСН. Снижение SDNN  $< 100$  мс стало независимым предиктором смерти от прогрессирования ХСН.

В исследовании D. Bonaduce, M. Petretta [20] при анализе ВСР у 32 больных, умерших от прогрессирования ХСН, по сравнению с 65 выжившими больными отмечалось достоверное снижение всех спектральных показателей, особенно LF/HF с  $1,85 \pm 0,53$  до  $1,3 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ), что объяснялось снижением влияния СНС на сердечную деятельность. Кроме того, отмечалась связь LF/HF с конечным систолическим объемом (КСО) ЛЖ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ).

В последние годы изучается связь между показателями ВСР и видами смерти при ХСН. Так, в исследовании St. Guzzeti, M.T. La Rovere и соавт. [25] было включено 330 больных ХСН, средний возраст  $54 \pm 5$  лет. За 3 года наблюдения умерли 108 пациентов, из них 79 (24%) - от прогрессирования ХСН, 29 (9%) - внезапно. Снижение мощности в VLF диапазоне  $< 509$  мс в ночное время наряду со сниженной ФВ ЛЖ ( $< 24\%$ ) и повышенным давлением в легочной артерии (ЛА) ( $> 18$  мм.рт.ст.) стало прогностически значимым показателем ВСР в отношении смерти от прогрессирующей ХСН. При этом за 3 года смертность среди больных, не имевших ни одного фактора риска, составила 7%, среди больных, имевших 1 фактор риска, - 20%, 2 фактора - 32% и 3 фактора риска - 44%. Снижение мощности в LF диапазоне в ночное время  $< 20$  мс, наряду с увеличением КСО ЛЖ  $> 61$  мм, оказалось прогностически значимым показателем ВСР в отношении внезапной сердечной смерти. Так, за 3 года смертность среди больных с 2 факторами риска составила 21%, в сравнении с 8% среди больных, не имевших ни одного фактора риска. Полученные данные свидетельствовали о снижении симпатического влияния на сердце на поздних стадиях ХСН.

В последние годы во многих исследованиях оценивали изменения показателей ВСР под влиянием основных препаратов, применяемых для лечения ХСН, в том числе в-блокаторов.

В работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] отмечено достоверное увеличение SDNN с  $98,3 \pm 39,1$  до  $119 \pm 51,6$  мс у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших карведилол в течение 6 мес. Увеличение SDNN на 40% от исходного уровня, по мнению авторов, свидетельствует о положительном влиянии препарата на общую ВСР.

В исследовании E.C. Keeley и соавт. [27] участвовало 43 пациента с постинфарктным кардиосклерозом 28 из них принимали метопролол в течение года. В группе метопролола отмечалось достоверное увеличение rMSSD с  $20 \pm 11$  до  $24 \pm 9$  мс и pNN50 с  $3,6 \pm 6$  до  $5,5 \pm 6\%$ , что свидетельствует о повышении

активности парасимпатической нервной системы (ПНС) под влиянием данного препарата.

Данные о влиянии ингибиторов АПФ на ВСР противоречивы. В исследовании Y.H. Zhang и соавт. [28] у 12 пациентов с начальной и умеренной ХСН, принимавших эналаприл в течение 6 мес, отмечалось увеличение SDNN с  $119 \pm 13$  до  $148 \pm 15$  мс, rMSSD с  $17 \pm 8$  до  $21 \pm 8$  мс и pNN50 с  $1,1 \pm 2,1$  до  $2,8 \pm 2,9\%$ . По мнению авторов, эналаприл положительно влияет на общую ВСР за счет воздействия на ПНС.

Однако в работе Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева [26] у пациентов с ХСН II-III ФК, принимавших эналаприл в течение 6 мес, показатели общей ВСР, такие как SDNN и SDANN, практически не изменились. Прирост SDNN к концу лечения составил всего 3,5% от исходного уровня, значения SDANN остались прежними.

Данные немногочисленных исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо значительного влияния тиазидных и петлевых диуретиков, а также сердечных гликозидов на временные и спектральные показатели ВСР.

Исследования последних лет свидетельствуют о наличии метаболических нарушений в кардиомиоцитах при ХСН. Для оптимизации энергетических процессов и предотвращения неблагоприятных воздействий на функции кардиомиоцитов применяют миокардиальные цитопротекторы, в частности триметазидин (предуктал МВ).

Влияние предуктала МВ на ВСР у больных с ХСН изучено недостаточно. Так, в исследовании M.S. Ulgen и др. [29] наблюдался 31 пациент после Q-образующего инфаркта миокарда (ИМ) на фоне стандартного лечения с добавлением предуктала. При этом отмечалось увеличение показателей, отражающих парасимпатическую активность (rMSSD, pNN50) и снижение показателя LF/HF.

В работе И. Давиташвили, Ж.Д. Кобалавы и др. [30] оценивалось действие предуктала МВ на параметры ВСР у больных острым ИМ. Отмечалось повышение показателей ВСР в группе больных, получавших предуктал МВ. В частности, увеличились значения SDNN и HRVti, отражающие общую ВСР, и значения rMSSD, pNN50, HF, отражающие влияние ПНС.

Также отмечалось снижение показателя LF/HF, что указывает на снижение симпатической активации по отношению к парасимпатической. Это, в свою очередь, снижает вероятность таких осложнений, как внезапная смерть и угрожающие жизни аритмии. Кроме того, между группами больных, получавших и не получавших предуктал МВ, прослеживалось явное отличие в клиническом течении заболевания. В группе предуктала МВ умерло 2% пациентов, по сравнению с 12% в группе контроля. В группе предуктала МВ у 16% больных развилась угрожающая аритмия, для купирования которой понадобилось неотложное медикаментозное вмешательство, по сравнению с 32% в контрольной группе. Исходя из этого, авторы делают вывод, что включение предуктала МВ в лечение больных острым ИМ улучшает параметры ВСР, достоверно снижает смертность и вероятность развития угрожающих жизни аритмий.

Таким образом, между тяжестью ХСН и ВСР существует выраженная взаимосвязь. Так, для больных ХСН I-II ФК (mild heart failure) характерно умеренное снижение общей ВСР за счет угнетения парасимпатического звена ВНС и повышения активности СНС. Для больных ХСН III-IV ФК (severe heart failure) характерно выраженное снижение общей ВСР за счет развития вегетативной денервации сердца, что проявляется значительным уменьшением всех показателей ВСР и нормализацией вагосимпатического баланса. Нарушение влияния ВНС на сердечную деятельность подтверждается снижением циркадного индекса и отсутствием колебаний ЧСС в течение суток. Однако остается недостаточно изученным значение циркадной динамики временных и спектральных показателей ВСР, их прогностическое значение при оценке течения заболевания и различных причин смертности при ХСН. Данные различных исследований свидетельствуют о положительном влиянии в-блокаторов и миокардиального цитопротектора предуктала МВ на общую ВСР за счет повышения активности ПНС, тогда как влияние других препаратов, применяемых при ХСН (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечные гликозиды), изучено недостаточно.

## Литература

- Breithardt G. Foreword. *Eur. Heart J.* 2002;4:1-2
- McMurray J.J.V., Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83:596-602
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и соавт. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. *Русский медицинский журнал* 1999;2:51-56
- Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2001;6:249-251
- Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. *Сердечная недостаточность* 2002;1:20-21
- Ferrari R., Secconi C. Neuroendocrine activation in left ventricular dysfunction. *Eur.Heart J.* 1998;19:1423-1424
- Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика-М, 2003:65-115
- Staessen L., Bieniaszewski L. Nosturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension.* 1997;1:30-39
- Casolo G., Balli E., Taddei T. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Amer. J.Cardiol.* 1989;15:1162-1167
- Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович П. Суточное мониторирование ЭКГ. М.: Медпрактика, 1998:208с.
- Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма. «Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике» Сб. науч. трудов. М., 2000:24-27
- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рек. М., 2002:487-513
- Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения. Иваново, 2000:200с.
- Umetani K., Singer D. 24 hour time domain heart rate variability and heart rate: relation to age and gender over nine decades. *JACC.* 1999;31:593-601
- Nolan J., Batin P.D., Andrews R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:1510-1516
- Galinier M., Pathak A., Fourcade J. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur.Heart J.* 2000;6:475-482
- Bigger T.J., Fleiss J.L., Steinman R.C. Heart rate variability in healthy middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 21: 245-311
- Goldberg J., Kadish A. Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: *Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring.* Moss A., Stern S. 1997: 207-223
- Ramaekers D., Ector H., Aubert A. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. *Eur. Heart J.* 1998;19:1334-1341
- Bonaduce D., Petretta M., Marciano F. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with heart failure. *Amer. Heart J.* 1999;8:138-145
- Woo M.A., Stevenson W.G. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Amer. J. Cardiol.* 1992;123:704-710
- Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск, 1999:264 с.
- Mortara A., Sleight P., Pinna G.D. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation.* 1997;96:246-252
- Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC.* 1997;79:1645-1650
- Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur.Heart J.* 2004;26:357-362
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭК-СТАЗ). *Сердечная недостаточность* 2001;2:23-25
- Keeley E.C., Page R.L., Lange R.A. Influence of metoprolol on heart rate variability in survivors of remote myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1996;77:557-560
- Zhang Y.H., Song Y.C., Zhu J. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1995;76:1045-1048
- Ulgen M.S., Akdemir O., Toprac N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal average electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2001;7:255-262
- Давиташвили И.М., Кобалава Ж.Д., Климишвили А. Действие препарата предуктал на параметры вариабельности ритма сердца у больных с инфарктом миокарда. Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Современные возможности холтеровского мониторирования». Санкт-Петербург, 25-29 мая 2000 г. 12с.