

Нейровегетативная обеспеченность при экстрагенитальных заболеваниях у беременных

Д.м.н., вед.н.с. С.Р. МРАВЯН¹, д.м.н., проф., рук. отд. В.А. ПЕТРУХИН, врач А.А. ЗАРУДСКИЙ, к.м.н., с.н.с. Ф.Ф. БУРУМКУЛОВА, к.м.н., вед.н.с. В.П. ПРОНИНА

Neuroautonomic provision in pregnant women with extragenital diseases

S.R. MRAVYAN, V.A. PETRUKHIN, A.A. ZARUDSKY, F.F. BURUMKULOVA, V.P. PRONINA

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН проф. В.И. Краснопольский)

В работе проанализированы основные временные и спектральные параметры variability ритма сердца у 76 беременных с врожденными, приобретенными пороками сердца и сахарным диабетом. Установлено снижение общей variability ритма сердца при развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Спектральный анализ позволил выявить снижение высоко- и низкочастотного компонентов при сахарном диабете, имеющих прогностическое значение у плода.

Ключевые слова: беременность, пороки сердца, сахарный диабет, variability ритма сердца.

The paper analyzes the major timing and spectral parameters of cardiac rhythm variability in 76 pregnant females with congenital and acquired heart diseases and diabetes mellitus. There is a reduction in overall cardiac rhythm variability in the development and progression of heart failure. Spectral analysis can reveal lower levels of the high- and low-frequency components in diabetes mellitus, which are of fetal prognostic value.

Key words: pregnancy, cardiac defects, diabetes mellitus, cardiac rhythm variability.

Состояние вегетативной нервной системы является отражением тяжести целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма, изучение которых стало возможным в связи с широким внедрением длительной регистрации электрокардиограммы в условиях свободной активности обследуемого (холтеровское мониторирование — ХМ).

Существует ряд специфических только для ХМ методов анализа, отражающих особенности количественной и циркадной (суточной) динамики некоторых математических показателей электрокардиограммы. Современные системы ХМ позволяют анализировать variability ритма сердца (ВРС) [1, 2]. Исследование ВРС является одним из наиболее мощных методов неинвазивного контроля за гуморальной и автономной нервной регуляцией в самых разных клинических ситуациях. Особое значение имеют синдром невропатии, осложняющий такие заболевания и состояния, как сахарный диабет (СД), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, а также неврологические и нейрохирургические заболевания, включая мозговую и черепную травму [3—5]. Более того, у больных СД и инфарктом миокарда доказано прогностическое значение параметров ВРС в отношении смерти больных [6]. Среди методов оценки ВРС наиболее информативными при ХМ являются методы временного (*time domain*) и спектрального (*frequency domain measurement*) анализа.

Поскольку многие из величин, получаемых при анализе ВРС во временной области, тесно коррелируют с другими, использовать рекомендуется следующие 4 показателя.

1. SDNN — standard deviation «normal to normal» (выражается в мс) — среднее квадратическое отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, NN — ряд нормальных интервалов RR с исключением экстрасистол. Показатель используется для оценки общей ВРС.

2. HRvi (выражается в единицах) — триангулярный индекс (общее число интервалов NN, деленное на высоту гистограммы всех интервалов NN с шагом 7,8125 мс). Используется для оценки общей ВРС.

3. SDANN (выражается в мс) — стандартное отклонение средних значений интервалов RR, вычисленных за 5 мин при 24-часовой записи ЭКГ. Используется для оценки низкочастотных (НЧ) составляющих ВРС.

4. RMSSD (выражается в мс) — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар нормальных интервалов RR. Используется для оценки высокочастотных (ВЧ) составляющих ВРС.

Вагусная активность отражается на показателях ВЧ, составляющих ВРС.

В оценке НЧ-компонента при временном анализе ВРС имеются противоречия. В ряде работ предполагается, что НЧ-компонент, выраженный в нормализованных единицах, является количественным маркером симпатической модуляции, в то время как другие исследователи рассматривают НЧ-компонент как отражающий и симпатическую, и вагусную активность. Имеется также точка зрения, согласно которой отношение ВЧ/НЧ-компонентов отражает вагусно-симпатический баланс или симпатические модуляции.

Кроме того, учет НЧ- и ВЧ-составляющих производится во время спектрального анализа. Низкие частоты составляют от 0,04 до 0,15 Гц, а высокие частоты — от 0,15

до 0,4 Гц. Рассчитывают также общую мощность спектра (total power — TP), измеренную в мс^{-2} , и отношение низкочастотной и высокочастотной составляющих (НЧ/ВЧ).

Существуют единичные работы, посвященные изучению ВРС у беременных с различной экстрагенитальной патологией, хотя перспективы широкого внедрения СМ ЭКГ по Холтеру могут быть связаны не только с регистрацией аритмий, но и с ранней диагностикой у беременных сердечной недостаточности (СН) при пороках сердца, автономной невропатии при СД, вегетативной дисфункции при тиреотоксикозе и других осложнениях различных заболеваний [7–9]. Важно отметить, что очень часто именно развитие этих осложнений определяет прогноз беременности и родов для матери и плода, является показанием к прерыванию беременности или оперативному родоразрешению.

Целью работы явились оценка изменений ВРС и улучшение диагностики осложнений различных экстрагенитальных заболеваний в поздние сроки беременности.

Материал и методы исследования

Обследованы 76 женщин в сроки гестации 35–39 нед в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $28,2 \pm 9,3$ года). В 1-ю группу вошли 37 беременных с врожденным или приобретенным (ревматическим) пороком сердца и I функциональным классом (ФК) СН. Во 2-ю группу вошли 11 беременных со II–III ФК СН (у 3 пациенток в анамнезе операция по поводу тетрады Фалло с сохраняющимся стенозом легочной артерии, у 2 — недостаточность митрального клапана 2–3-й степени ревматической этиологии, у 1 — операции по поводу закрытия дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в анамнезе, у 3 — стеноз аортального клапана, у 1 — неполная атриовентрикулярная коммуникация и у 1 — дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (3 см в диаметре). У одной больной с сочетанным ревматическим пороком диагностирована СН IV ФК, что послужило показанием к прерыванию беременности в сроке 20 нед.

Кроме того, обследованы 9 беременных с СД в поздние сроки гестации. Четверо беременных с гестационным СД и СД 2-го типа составили 3-ю группу, 5 женщин с СД 1-го типа — 4-ю группу.

Контрольную группу составили 18 здоровых беременных.

В дородовом периоде у всех больных проводили эхокардиографию (эхо-КГ) с определением общепринятых параметров гемодинамики.

Всем женщинам до родов и через 2–3 сут после них проводили СМ ритма сердца по Холтеру (с использованием регистратора Meditech) с оценкой основных временных и спектральных параметров ВРС: SDNN, HRvi, SDANN, RMSSD и НЧ, ВЧ, их соотношение, общую мощность спектра (TP). Полученные данные сравнивались с нормативными значениями [1].

Результаты исследования и обсуждение

У женщин 1-й и контрольной групп до родов отмечалась тенденция к снижению общей ВРС, росту активности (снижение абсолютных значений показателей) симпатического отдела вегетативной нервной системы (SDANN) (табл. 1). При спектральном анализе изменения не выявлены (табл. 2).

Временные параметры ВРС у здоровых женщин на 35–39-й неделе беременности практически не изучены. Баланс отделов вегетативной нервной системы отличается смешанным (сбалансированным) типом регуляции с тенденцией к ваготонии [2].

Регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной и центральной нервной системой посредством ряда гуморальных и рефлекторных воздействий. Беременность сопровождается существенным увеличением содержания в крови целого ряда гормонов, прежде всего эстрадиола, прогестерона и окситоцина. Действие эстрадиола на симпатический отдел вегетативной нервной системы связано с модуляцией выработки норадреналина α_2 -адренорецепторами и облегчением его захвата [10].

Таким образом, под влиянием различных гормонов, вырабатываемых при нормально протекающей беременности, может происходить активация симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Полученные нами результаты совпадают с данными литературы, где показано, что нормальное течение беременности связано с общим снижением вариабельности ритма. Это свидетельствует о повреждении барорефлекторной или симпатической модуляции сердечной дея-

Таблица 1. Временной анализ ВРС у беременных с СН

Группа	SDNN, мс	HRvi, ед.	SDANN, мс	RMSSD, мс
Норма	141±39	37±15	127±35	27±12
Контрольная (n=8)	110,3±16,3	33±8,6	98,1±14,5	22,9±10,4
1-я (НК IФК)	108,2±17,5	31,8±6,1	90,2±71,3	35±29,7
2-я (НК II–IIIФК)	79,5±6,3*	25,3±2,4	67,5±8,4**	27±8,7

Примечание. Разность показателей достоверна ($p < 0,05$) по сравнению: * — с нормативными параметрами и параметрами у больных контрольной и 1-й групп; ** — с нормативными показателями.

Таблица 2. Спектральный анализ ВРС у беременных с СН

Группа	НЧ, Гц	ВЧ, Гц	НЧ/ВЧ, ед.	TP, мс^{-2}
Норма	750±14	450±15	1,6±0,9	3350±96
Контрольная (n=8)	720±163	456±139	2,3±0,4	3356±102
1-я (НК IФК)	700±172	465±158	1,8±0,3	3000±89
2-я (НК II–IIIФК)	350±138	345±146	1,8±0,4	1500±95

тельности, снижении вагусной активации в ночное время [1]. Другими авторами отмечено снижение всех индексов вариабельности при нормально протекающей беременности [11].

Во 2-й группе отмечены достоверное (по сравнению с нормативными показателями, с параметрами у здоровых пациенток и больных 1-й группы) снижение общей ВРС (показатели SDNN и HRvi), тенденция к снижению общей мощности спектра. Тенденция к снижению ВРС в контрольной и 1-й группах прослеживалась и в отношении показателя, характеризующего симпатическую активность (SDANN), что свидетельствует об активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, причем ее степень нарастает с увеличением тяжести СН.

У пациентки с IV ФК СН показатели ВРС составили: SDNN 64 мс, HRvi 13 ед., SDANN 56 мс, RMSSD 13 мс, НЧ 93 Гц, ВЧ 43 Гц, НЧ/ВЧ 2,2 ед., TP 487 мс⁻².

Полученные нами данные о снижении общей ВРС при развитии и прогрессировании СН у беременных совпадают с результатами других исследований. При улучшении состояния беременных с СН увеличиваются показатели ВРС [9]. К сожалению, отсутствуют сведения о детальном анализе ВРС у беременных с СН.

У пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу тетрады Фалло, отмечены крайне низкие показатели общей ВРС и высокая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (SDNN 88±15,7 мс, SDANN 86,4±17,7 мс, НЧ 235±76 Гц, ВЧ 140±56 Гц, TP 1200±400 мс⁻²), чаще отмечались желудочковые аритмии, в том числе эпизоды желудочковой тахикардии. Родоразрешение у 3 (из 6) пациенток осуществлялось через естественные родовые пути с ограничением периода потуг. Эхокардиографически отмечалось незначительное увеличение размера правого желудочка (3,65±0,03 см) при остаточном стенозе легочной артерии (градиент давления до 25 мм рт. ст.). У всех пациенток в послеродовом периоде не выявлено достоверного роста ВРС.

У пациенток 1-й группы в послеродовом периоде отмечались нормализация (увеличение) показателей ВРС, тенденция к росту НЧ/ВЧ, отражающего снижение парасимпатической активности. У пациенток 2-й группы не отмечено роста НЧ/ВЧ, а на фоне сохраняющегося снижения средних значений общей ВРС (SDNN 116±16,3 мс и HRvi 27,8±5,9 ед.) динамика SDNN для каждой больной была различной. У 7 пациенток не отмечено роста SDNN в послеродовом периоде (подгруппа 2а), а у остальных (подгруппа 2б) этот показатель увеличивался и составил 137,6±10,6 мс. Подгруппы различались по клиническим данным. Подгруппу 2а составили 2 больных с радикальной коррекцией тетрады Фалло, 2 — с корригированной транспозицией магистральных сосудов, 1 — с неполной атриовентрикулярной коммуникацией, 1 — с выраженным аортальным стенозом и 1 — с недостаточностью митрального клапана 3-й степени. Показатель, обратный отражающий активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (SDANN), в дородовом периоде у этих женщин был достоверно ниже, чем у пациенток подгруппы 2б (63,5±5,4 и 175,2±94,2 мс соответственно). Обращает внимание преобладание среди пациенток подгруппы 2а женщин с пороками сердца, сопровождающимися перегрузкой объемом или сочетанным типом перегрузки. У всех женщин этой подгруппы беременность за-

вершилась оперативными родами по кардиологическим показаниям, причем у 2 — по экстренным показаниям в связи с развитием острой СН. Число случаев оперативного родоразрешения у пациенток 1-й группы составило 6,67% (по акушерским показаниям) и у пациенток подгруппы 2б — 10% (по акушерским показаниям).

Приводим клиническое наблюдение, подтверждающее высокую информативность показателей ВРС в оценке функционального класса СН, анализ которых должен осуществляться с учетом клинических данных, результатов эхо-КГ, типа гемодинамической перегрузки.

Больная Д., 40 лет, повторнородящая. Наблюдается в КДО МОНИИАГ с 13 нед беременности. Направлена в связи с выявленным значительным ДМПП для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности. В анамнезе двое самопроизвольных родов (в 1987 г. и 1992 г.) В 1987 г. — преждевременные роды, ребенок умер на 3-и сутки жизни от пневмонии. В 1992 г. — срочные самопроизвольные роды, масса тела при рождении 3750 г.

Объективно: состояние удовлетворительное. Отмечает одышку при подъеме выше 2-го этажа. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов внешне не изменена. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны громкие, ритмичные, их соотношение сохранено. Над всей поверхностью сердца, с максимумом — по левому краю грудины в третьем межреберье выслушивается систолический шум. Частота сердечных сокращений 72 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Печень перкуторно не увеличена. Отеков нет.

При эхо-КГ (см. рисунок): левое предсердие — 4,2 см, конечный диастолический размер левого желудочка — 4,3 см, конечный систолический размер левого желудочка — 2,7 см, конечный диастолический объем — 83 мл, конечный систолический объем — 28 мл, фракция выброса — 67%, правое предсердие — 4,7 см, правый желудочек — 3,7 см, регургитация на трехстворчатом клапане 2-й степени, легочная артерия — фиброзное кольцо 25 мм, регургитация 1–1,5-й степени. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст.). При суточном мониторинге по Холтеру в доро-



Рисунок. Секторальная эхо-КГ больной Д. Стрелкой отмечен ДМПП.

Таблица 3. Показатели ВРС больной А. в дородовом периодеПоказатели спектрального анализа ВРС: НЧ 203Гц, ВЧ 76Гц, НЧ/ВЧ 2,7ед., ТР 1105мс⁻²

Риск		Вариабельность ЧСС (24 ч) 25.09.07, 12:21 — 26.09.07, 12:21				
Низкий (более 100)	SDANN	66 мс	SDSD	17 мс	RR всего	117418
	SDNN индекс	37 мс	NN50	1454 уд.	RR сред.	733 мс
Средний	NN всего	114462	pNN50	1%	RR std.dev. (SDRR, CLV)	98 мс
Высокий (менее 50)	NN средн.	741 мс	HRVti	24	rMSSD	18 мс
	NN std.dev. (SDNN)	80 мс	TINN	373		

Таблица 4. Показатели ВРС больной А. в послеродовом периодеПоказатели спектрального анализа ВРС: НЧ 270 Гц, ВЧ 129 Гц, НЧ/ВЧ 2,1 ед., ТР 1372 мс⁻²

Риск		Вариабельность ЧСС (24 ч) 26.12.07, 16:08 — 27.12.07, 16:08				
Низкий (более 100)	SDANN	84 мс	SDSD	20 мс	RR всего	115022
	SDNN индекс	40 мс	NN50	1454 уд.	RR сред.	749 мс
Средний	NN всего	112618	pNN50	2%	RR std.dev. (SDRR, CLV)	138 мс
Высокий (менее 50)	NN средн.	756 мс	HRVti	31	rMSSD	20 мс
	NN std.dev. (SDNN)	96 мс	TINN	491 мс		

довом периоде наблюдаются редкие суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. Отмечен 1 пароксизм суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии. При анализе ВРС (табл. 3) отмечается снижение общей ВРС (SDNN 80 мс), общей мощности спектра (ТР), повышенные активности симпатической нервной системы (SDANN 66 мс).

Диагноз: врожденный порок сердца; вторичный дефект межпредсердной перегородки; вторичная легочная гипертензия 1-й степени; относительная недостаточность трехстворчатого клапана 2-й степени; суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия I градации по Lown. СН II—III ФК.

С учетом клинических признаков II—III ФК СН, отсутствия выраженных гемодинамических изменений по данным эхо-КГ, показателей временного и спектрального анализа ВРС, характерных для пациенток с гемодинамической перегрузкой объемом (ДМПП) и не превышающих пороговые значения, а также самостоятельных родов в анамнезе принято решение о возможности пролонгирования беременности. Способом родоразрешения избраны самопроизвольные роды под длительной перидуральной анестезией.

Обращает внимание, что наличие умеренного увеличения левого предсердия, легочной гипертензии, носящей при ДМПП гипертонический характер, признаков перегрузки сердца на ЭКГ, характерных для этого порока сердца, аритмий не послужило поводом для решения о прерывании беременности или досрочном родоразрешении. 24.12.07 родоразрешена через естественные родовые пути.

В послеродовом периоде (табл. 4) отмечаются увеличение общей ВРС и снижение симпатической активности, хотя эти параметры остаются существенно ниже соответствующих показателей у здоровых беременных. Спектральный анализ позволил выявить рост показателя высокочастотной составляющей и общей мощности спектра.

В литературе существуют единичные сообщения об изучении ВРС у беременных с пороками сердца. При определении ВРС у беременных после восстановительных операций на сердце отмечено снижение ВРС, проявляющееся падением SDNN и высокочастотного компонента variability, причем эти изменения были выражены у пациенток как с тахикардиями, так и у перенесших радикальную операцию по поводу тетрады Фалло. Эти изменения сопровождались увеличением конечного диастолического размера левого желудочка и содержанием натрийуретических пептидов. Авторы считают, что поражение автономной нервной регуляции, объемная перегрузка сердца и послеоперационный рубец в миокарде могут играть важную роль в возникновении тахикардий во время беременности [12]. Эти данные согласуются с мнением других авторов, показавших на 47 больных после радикальной коррекции тетрады Фалло, что снижение ВРС является маркером устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти, имеющих общие патогенетические звенья. ВРС и барорефлекторная чувствительность снижаются с ростом регургитации на легочной артерии, увеличением конечного диастолического размера правого желудочка и снижением фракции выброса [13]. Причиной снижения ВРС, по мнению авторов, является денервация сердца во время операции, причем с течением времени выраженность снижения ВРС уменьшается [14]. Таким образом, у пациенток, перенесших радикальную операцию коррекции тетрады Фалло, снижение показателей общей ВРС не является отражением СН, а связано с сохраняющимся послеоперационным вегетативным дисбалансом.

Показатели ВРС, клиническая характеристика больных СД, а также исходы родов представлены в табл. 5. Эти данные отражают тенденцию к снижению общей ВРС при СД 2-го типа, свидетельствующую о функциональных нейровегетативных нарушениях, протекающих с активностью симпатической нервной системы. Увеличение

Таблица 5. Исход беременности при разных типах и степени тяжести СД и ВРС

Наблюдение	Диагноз	Длительность заболевания, годы	SDNN, мс	SDANN, мс	НВ, Гц	ВЧ, Гц	TP, мс ⁻²	Исход
Больная Р., 30 лет	Гестационный СД	—	119	99	952	415	3198	Самопроизвольные роды, ребенок жив
Больная П., 36 лет	Гестационный СД	—	97	89	914	402	3030	Отслойка плаценты, антенатальная гибель
Больная А., 33 года	Гестационный СД	—	86	78	290	135	1199	Самопроизвольные роды, ребенок жив
Больная А., 39 лет	СД 2-го типа	1	90	79	453	303	1609	Кесарево сечение, ребенок жив
Больная Р., 26 лет	СД 1-го типа	2	158	133	369	209	4228	Самопроизвольные роды, ребенок жив
Больная Б., 32 года	СД 1-го типа	4	137	126	535	614	2247	Кесарево сечение, ребенок жив
Больная А., 28 лет	СД 1-го типа	4	102	88	671	280	2536	Кесарево сечение, ребенок жив
Больная К., 24 года	СД 1-го типа	11	85	78	315	170	1109	Кесарево сечение, перевод на 2-й этап выхаживания
Больная М., 32 года	СД 1-го типа	27	43	33	96	80	677	Досрочное родоразрешение, смерть ребенка на 4-е сутки, нарастание ОПН у матери

Примечание. ОПН — острая почечная недостаточность.

длительности СД 1-го типа (более 10—11 лет) приводит к развитию у беременных диабетической вегетативной невропатии (ДВН), проявляющейся снижением симпатических и парасимпатических влияний, ухудшению прогноза для плода. Обращают внимание крайне низкие цифры общей ВРС у этих больных, а также низко- и высокочастотных составляющих спектра, не встречающиеся у пациенток с другой экстрагенитальной патологией. В послеродовом периоде при СД 1-го типа не происходит увеличения ВРС. Полученные нами данные соответствуют литературным. При анализе ВРС различными авторами выявлено, что у 52% беременных с гестационным СД отмечается снижение симпатической и парасимпатической активности, коррелирующее с эффективностью гликемического контроля, и являющееся ранним показателем неблагоприятного прогноза [7, 15].

Вегетативная невропатия, являющаяся осложнением СД, характеризуется ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического тракта. Ее клинические проявления включают разнообразные функциональные нарушения: постуральную гипотензию, персистирующую тахикардию, потливость и др.

ВРС, рассчитанная по 24-часовой холтеровской записи, является более чувствительным тестом, чем простые прикроватные методы (например, прием Вальсальвы, ортостатический тест и глубокое дыхание) в диагностике ДВН. Данные литературы свидетельствуют о следующих частотных характеристиках ВРС, выявляемых у больных с ДВН: а) снижение мощности во всех частотных диапазо-

нах, что является наиболее распространенной находкой, б) отсутствие прироста НЧ-компонента при вставании, что является отражением нарушенной реакции симпатического звена или сниженной чувствительности барорефлекса; в) аномально сниженная общая мощность с неизменным отношением НЧ/ВЧ-компонентов. При далеко зашедшей невропатии анализ спектра мощности в покое часто выявляет очень низкие амплитуды всех спектральных компонентов, затрудняя отграничение их от шума.

Выводы

1. Изучение ВРС по результатам холтеровского мониторинга является одним из методов оценки развития СН у беременных с пороками сердца. Снижение общей ВРС и особенно активация симпатического отдела вегетативной нервной системы в родовом периоде у ряда беременных с врожденными и приобретенными пороками сердца, сопровождающимися выраженными гемодинамическими расстройствами, сочетанием перегрузки объемом и давлением, являются самостоятельным фактором риска усугубления СН и во многом определяют тактику ведения родов.

2. Выраженные изменения ВРС при СД чаще встречаются при 1-м типе заболевания с длительностью более 10—11 лет и, отражая развитие ДВН, предопределяют неблагоприятные исходы родов не только для матери, но и для плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арболишвили Г.Н., Мареев В.И., Орлова Л.А., Беленков Ю.Н. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердеч-

ной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания. Кардиология 2006; 46: 4—11.

2. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. М: Медицина 2002; 150.
3. Takase B., Takeishi Y., Hirai T. *et al.* Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension. *Circ J* 2008; 72: 764–769.
4. Lindmark S., Wiklund U., Bjerle P. *et al.* Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med* 2003; 20: 399–405.
5. Bassi A., Colivicchi F., Santini M., Caltagirone C. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2007; 14: 917–922.
6. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S. *et al.* Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.
7. Gasic S., Winzer Ch., Bayerle-Eder M. Impaired cardiac autonomic function in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 42–47.
8. Ekholm E.M., Hartiala J., Huikuri H.V. Circadian rhythm of frequency-domain measures of heart rate variability in pregnancy. *Br J Obstet Gynaec* 1997; 104: 825–828.
9. Miao Z., Tang X., Lin Q. The prognostic value of heart rate variety on congestive heart failure of pregnant women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33: 466–468.
10. Ducza E., Kormanyos Z., Resch B.E., Falkay G. Correlation between the alterations in the mRNA expressions of the alpha 1-adrenoceptor and estrogen receptor subtypes in the pregnant human uterus and cervix. *Eur J Pharmacol* 2005; 528: 183–187.
11. Karknias G.B., Eigen A.M. Estradiol attenuates alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of hypothalamic norepinephrine release. *J Neurosci* 1993; 13: 3448–3455.
12. Butera G., Bonnet D., Sidi D. *et al.* Patients operated for tetralogy of Fallot and with non-sustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability. *Herz* 2004; 29: 304–309.
13. Davos C.H., Davlouros P.A., Wensel R. Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106: 12: Suppl 1: I69–175.
14. Folino A.F., Russo G., Bauce B. *et al.* Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2004; 148: 985–989.
15. Weissman A., Lowenstein L., Peleg A. *et al.* Power spectral analysis of heart rate variability during the 100-g oral glucose tolerance test in pregnant women. *Diabetes Care* 2006; 29: 571–574.