

Особенности эхокардиографических показателей, вариабельности ритма сердца и цитокинового профиля у беременных женщин

О.А. Каштальян, М.С. Пристром

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Каштальян О.А. — аспирант кафедры терапии Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО); Пристром М.С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии БелМАПО.

Контактная информация: Белорусская Медицинская академия последипломного образования, ул. Слободская, д. 157, кв. 188, 220013 Минск, Республика Беларусь. Тел: (+375 017) 292-25-49, 292-24-74. E-mail: oksanakashtalyan@tut.by (Каштальян Оксана Александровна).

Резюме

Цель исследования — сравнительное изучение вариабельности ритма сердца матери, гемодинамики, продукции про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных женщин. Всем пациенткам проведены общеклинические исследования, эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование с последующим расчетом общепринятых показателей вариабельности сердечного ритма. Вычисляли циркадный индекс частоты сердечных сокращений (соотношения день/ночь). Установлено, что течение гестоза сопряжено с нарушением цитокинового баланса. Изменение иммунного гомеостаза является ведущим фактором в структуре гестационных осложнений.

Ключевые слова: беременность, про- и противовоспалительные цитокины, вариабельность сердечного ритма, эхокардиография, гестоз.

Echocardiography indices, heart rate variability and cytokine profile in pregnant women

O.A. Kashtalyan, M.S. Prystrom

Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Corresponding author: Belarus Medical Academy of Postgraduate Education, 157-188 Slobodskaya st., 220013 Minsk, Belarus. Phone: (+375 017) 292-25-49, 292-24-74. E-mail: oksanakashtalyan@tut.by (Kashtalyan Oxana, a postgraduate student at the Internal Disease Department in Belarus Medical Academy of Postgraduate Education).

Abstract

Objective. To analyze heart rhythm variability, hemodynamics, pro- and anti-inflammatory plasma cytokines production in pregnant women. General clinical examination was carried out in both groups, echocardiography, Holter monitoring with subsequent calculation of generally accepted heart rate variability indices were performed. The circadian heart rate index (ratio day/night) was calculated. It was found that pregnancy-induced hypertension was accompanied by impaired cytokine balance. Altered immune homeostasis has been established to be a leading factor in the pattern of gestational complications.

Key words: pregnancy, pro- and anti-inflammatory cytokines, heart rate variability, echocardiography, gestosis.

Статья поступила в редакцию: 29.05.09. и принята к печати: 04.08.09.

Введение

Гипертензивный синдром является частым осложнением беременности, оказывающим неблагоприятное воздействие на здоровье матери и плода [1]. Особую опасность представляет преэклампсия (гестоз). У женщин, перенесших гестоз, отмечается снижение индекса здоровья: формируются хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринные нарушения. При современном уровне медицины гестоз нельзя вылечить, можно лишь предотвратить переход легкой формы в более тяжелую [2].

Ранние признаки гестоза носят характер неспецифических изменений. Анализ показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) позволяет выявить состояния, пред-

шествующие развитию болезни, и оценить адаптационные возможности организма [3-4]. S. Rang et al. (2004) в своих работах показали возможность ранней диагностики гестоза (с 6-й недели беременности) по изменениям показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) матери [5].

В патогенезе гестоза важное значение имеют иммунные нарушения, возникающий дисбаланс цитокинов вследствие иммунной дезадаптации [6].

Цель исследования

Целью нашего исследования стало изучение особенностей продукции цитокинов, динамики ВРС, эхокардиографических показателей у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью.

Материалы и методы

Исследование проходило в 2 этапа на базе отделения патологии беременности 3-й городской клинической больницы и женской консультации 6-й центральной городской клинической поликлиники г. Минска. Общее количество обследованных — 150 пациенток.

На 1 этапе обследовано 105 женщин, из них 75 беременных. Основная группа — женщины с гестозом легкой и средней степени тяжести в III триместре беременности ($n = 46$), находящиеся на лечении в отделении патологии беременности. В группу сравнения вошли практически здоровые небеременные женщины ($n = 30$). Контрольную группу составили 29 женщин с физиологическим течением беременности в III триместре.

Наряду с общеклиническими методами исследования, женщинам проводились эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по стандартной методике. Анализ показателей ВРС соответствовал стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования Рабочей группы Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Для оценки циркадной динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали циркадный индекс (ЦИ = средняя ЧСС днем/средняя ЧСС ночью). Время наступления сна и пробуждения достоверно определялось с учетом кривой тренда ЧСС, дневника пациентки [7–8].

На 2 этапе исследования сформирована группа из беременных женщин, ставших на диспансерный учет в женской консультации ($n = 45$). Проведено двухкратное клиничко-иммунологическое обследование в конце I (период формирования плаценты) и в начале III триместров (период физиологической гиперволемии) беременности. На момент обследования беременные не имели хронических заболеваний в стадии обострения, острых инфекционных заболеваний, клинических признаков гестоза. Дополнительно к перечисленным методам исследования определялись провоспалительные (интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6) и противовоспалительные (интерлейкин-4) цитокины в сыворотке периферической крови с помощью соответствующих наборов реагентов для иммуноферментного анализа. Для нормализации данных проводили их логарифмическую трансформацию. Иммунологическое исследование совмещалось с забором крови для биохимического исследования, согласно стандартам обследования беременных женщин в женской консультации.

У 15 женщин (32,6 %) беременность впоследствии осложнилась гестозом. Две (4,4 %) пациентки (самопроизвольный выкидыш) исключены из исследования. Ретроспективно сформированы группы, сравнимые по возрасту, срокам гестации: 1 группа — женщины с развившимся гестозом в 36–40 недель беременности ($n = 15$), 2 группа — женщины с физиологически протекающей беременностью ($n = 13$), 3 группа — беременные женщины с появившимися после обследования клиническими признаками воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной природы ($n = 15$).

Статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами статистического анализа с использованием критерия Вилкоксона, корреляционного анализа Спирмана. Вероятность достоверности различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (Statistica 6,0). Результаты представлены в виде цифр: нижний квартиль — медиана — верхний квартиль (25 % — М — 75 %).

Результаты и их обсуждение

На 1 этапе исследования получены данные, позволяющие сделать вывод о значимых изменениях исследуемых параметров у женщин с гестозом, в сравнении с физиологической беременностью (табл. 1).

При анализе показателей ВРС выявлено достоверное снижение временных и спектральных показателей, говорящих о преобладании симпатических влияний на фоне снижения тонуса вагуса.

При анализе средней ЧСС (ЧСС_{ср}) за сутки отмечено наличие умеренной синусовой тахикардии днем у беременных женщин. При осложненной гестозом беременности отмечается снижение ЦИ ЧСС менее 1,20 за счет увеличения ЧСС_{ср} ночью.

Показатели ЭхоКГ у женщин с гестозом в сравнении с физиологической беременностью характеризуются увеличением размеров левого предсердия, ударного объема и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), уменьшением отношения Е/А за счет увеличения максимальной скорости во время предсердной систолы (пик А).

Гиперкинетический тип гемодинамики, увеличение ЧСС являются компенсаторной реакцией, направленной на поддержание гемодинамики и перфузии жизненно важных органов матери.

С учетом полученных результатов на 1 этапе исследования нами предпринята попытка выявить наиболее значимые диагностические показатели неблагоприятного прогноза течения беременности.

При ЭхоКГ исследовании женщин в III триместре с развившимся впоследствии гестозом (1 группа) в сравнении с физиологической беременностью (2 группа) выявлен ряд статистически значимых изменений: увеличение ударного объема ЛЖ (82,5–91,1–99 и 66,7–74,1–79,0 мл соответственно; $p = 0,01$), объема левого предсердия (45,9–48,6–49,6 и 33,9–36,1–42,4 мл соответственно; $p = 0,001$), митральной (R МК, мм) регургитации (1,3–2,9–3,9 и 0,2–0,4–2,0; $p = 0,02$), снижение отношения Е/А (1,2–1,3–1,4 и 1,4–1,5–1,6; $p = 0,01$).

У них отмечается достоверное снижение временных показателей: SDNN, характеризующего общую ВРС, соответственно 79–90–101 и 101–108–118 мс ($p = 0,001$); ЦИ ЧСС — 1,18–1,19–1,2 и 1,23–1,24–1,27 ($p = 0,0001$) (табл. 2).

Динамика цитокинов в 1 группе также имела свои особенности: отмечены снижение уровня провоспалительного цитокина IL-4 (–0,1–0,2–0,7 и 0,4–0,6–0,8; $p = 0,04$) и более высокие уровни провоспалительного TNF α (0,8–0,9–1,2 и 0,3–0,6–0,8; $p = 0,01$) в сравнении с

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ,
ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ЖЕНЩИН НА 1 ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Основная группа (n = 46)	P ₁₋₂	Контрольная группа (n = 29)	P ₂₋₃	Группа сравнения (n = 30)
SDNN, мс	76–83–95 (64–99)	0,0001	108–121–136 (101–164)	0,003	121–138–150 (102–215)
SDANN, мс	58–66–77 (41–140)	0,0001	80–100–118 (55–147)	0,0004	55–73–97 (46–140)
rMSSD, мс	24–28–32 (14–104)	0,002	28–37–53 (19–114)	0,0001	53–104–142 (19–201)
SDNNi, ис	39–43,5–51 (32–81)	0,0001	49–55–66 (35–81)	0,0004	37–46–51 (23–90)
pNN50	2–5–8 (0,3–24)	0,0004	4–9–18 (2–35)	0,5	7–9,5–17 (2–31)
VLF, мс ²	988–1300–1515 (649–2506)	0,003	1357–1443–1860 (890–2690)	0,3	1352–1528–2239 (1084–3674)
LF, мс ²	434–581–786 (254–1195)	0,01	583–778–1174 (305–3003)	0,047	664–1007–1658 (305–2486)
HF, мс ²	156–281,5–526 (65–1114)	0,001	244–495–931 (103–3570)	0,3	357–5755–1007 (103–3310)
LF/HF	1,51–1,99–2,58 (1,0–5,63)	0,01	1,01–1,56–2,07 (0,68–3,0)	0,3	1,44–1,78–1,1,9 (0,71–3,21)
Ср.ЧСС _{день} уд./мин.	96–100–104 (80–111)	0,01	93–97–100 (73–105)	0,0002	88–90–94 (82–102)
Ср.ЧСС _{ночь} уд./мин.	83–86–90 (69–97)	0,0001	74–77–78 (59–94)	0,0001	65–68,5–72 (60–75)
ЦИ ЧСС	1,14–1,17–1,18 (1,08–1,19)	0,0001	1,23–1,26–1,29 (1,21–1,41)	0,003	1,26–1,35–1,39 (1,22–1,44)
Ср.ЧСС _{сутки} уд./мин.	90–95–102 (77–113)	0,03	86–92–94 (69–100)	0,001	83–87–90 (73–94)
Эхокардиографические данные					
Объем ЛП, мл	53,2–55,3–59,9 (51,9–67,5)	0,0001	38,5–40,1–42,4 (25,2–48,7)	0,001	31,3–34,3–38,8 (24,3–45,8)
КДР ЛЖ, мм	49,4–51,7–52,9 (42,4–57,7)	0,0004	46,2–49,0–50,0 (40,1–54,1)	0,01	41,3–44,9–49,3 (39,5–52,2)
КСР ЛЖ, мм	26,1–28,0–29,0 (21,1–33,3)	0,02	27,9–30,0–30,8 (24,4–34,3)	0,002	24,4–27,9–29,1 (20,9–33,1)
КДО ЛЖ, мл	115,1–127,1–134,8 (90,5–156,2)	0,0002	98,1–113,0–118,2 (70,5–128)	0,01	75,4–91,6–114,3 (68,1–130,7)
КСО ЛЖ, мл	24,8–30,2–32,2 (14,5–42,9)	0,01	29,3–35,2–37,4 (21,0–48,5)	0,001	21,0–29,3–32,4 (14,3–44,6)
УО ЛЖ, мл	85,4–95,9–105,2 (65,2–129,8)	0,0001	66,8–79,0–82,6 (48,2–98,7)	0,04	55,6–63,7–82,2 (48,3–97,2)
ФВ ЛЖ, %	73,4–75,9–80,9 (69,5–88,0)	0,0001	67,3–69,0–70,9 (62,0–77,1)	0,04	67,9–71,3–74,2 (60,7–79,7)
Пик Е, м/с	0,68–0,78–0,84 (0,51–0,9)	0,5	0,72–0,78–0,84 (0,62–0,93)	0,3	0,73–0,83–0,86 (0,65–0,91)
Пик А, м/с	0,54–0,59–0,63 (0,39–0,72)	0,0001	0,45–0,49–0,54 (0,41–0,61)	0,7	0,45–0,51–0,56 (0,39–0,6)
Е/А	1,22–1,29–1,34 (1,12–1,58)	0,0001	1,54–1,58–1,62 (1,41–1,79)	0,5	1,52–1,6–1,68 (1,45–1,9)
ММЛЖ, г	132,6–139,2–146,9 (110,9–166,8)	0,01	123,5–131,8– 138,1 (97,3–150,8)	0,003	106,1–119,7–126,0 (94,9–133,5)

Примечание: ЛП — левое предсердие; КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; УОЛЖ — ударный объем левого желудочка; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; пик Е — скорость трансмитрального кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик А — скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; показатели вариабельности ритма сердца: SDNN — стандартное отклонение NN-интервалов; SDANN — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов; HF — высокочастотный компонент спектра; LF — низкочастотный компонент спектра; Ср.ЧСС_{день} — средняя частота сердечных сокращений днем; Ср.ЧСС_{ночь} — средняя частота сердечных сокращений ночью; ЦИ ЧСС — циркадный индекс частоты сердечных сокращений; p₁₋₂ — уровень значимости при сравнении показателей между 1 и 2 группами; p₂₋₃ — между 2 и 3 группами (p < 0,05, Mann-Whitney U Test). Данные представлены как: нижний квартиль-медиана-верхний квартиль (минимум — максимум).

Таблица 1
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА, УРОВНИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА 2 ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	Беременные, у которых гестоз развился (n = 15)		Женщины с физиологической беременностью I (n = 13)	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
Объем ЛП, мл	28,6–31,2–35,6 25,7–38,6	45,9–48,6–49,6 43,7–52,4*#	27,6–32,6–35,9 24,3–40,9	33,9–36,1–42,4 27,9–44,8*
КДРЛЖ, мм	44–47,1–48,3 37,8–52,8	48,7–50,2–51,9 43,7–55,4*	42,4–44,3–47,6 39–50,2	47,6–48,3–49,8* 44,3–56,1
КСРЛЖ, мм	25,4–24,8–29,7 22,7–34	25,4–26,7–29,5 24,1–32,6#	25,4–26,7–28 20,9–31,3	28–30,6–31,3 25,9–37,8*
УО ЛЖ, мл	60,1–68,1–84,9 43,6–99,3	82,5–91,1–99,0 63,0–115,6*#	56,8–62,0–72,5 51,6–82,6	66,7–74,1–79 62–93,9*
ФВЛЖ, %	63,9–70,7–77,0 61–81,2	72,9–75,5–78,6 71,2–82,9*#	69,2–70,5–73,8 63,2–78,3	62,3–67,9–70,9 60,3–74,9*
E, м/с	0,71–0,76–0,91 0,62–0,98	0,76–0,81–0,89 0,61–0,93	0,74–0,78–0,84 0,68–0,98	0,7–0,77–0,84 0,63–0,96
A, м/с	0,45–0,49–0,51 0,37–0,6	0,56–0,62–0,69 0,43–0,71*#	0,48–0,49–0,5 0,41–0,67	0,5–0,53–0,6 0,42–0,63
E / A	1,5–1,58–1,69 1,45–1,83	1,23–1,29–1,38 1,17–1,87*#	1,5–1,6–1,65 1,4–1,7	1,4–1,5–1,6 1,3–1,9
R МК, мм	0,2–0,9–2,1 0,1–4,2	1,3–2,9–3,9 0,2–7,3*#	0,2–0,3–1,0 0,1–3,0	0,2–0,4–2,0 0,1–5,0*
ММЛЖ, г	109–116,6–129 103,1–138,6	128–139,5–153,3 115,8–156*#	116,3–119,8–126,5 101–136	122,3–126,6–128,6 101–136*
Временные показатели variability ритма сердца				
SDNN, мс	101–122–132 95–162#	79–90–101 72–113*#	126–142–144 102–167	101–108–118 79–133*
SDANN, мс	84–98–114 0,0–145,0	50–64–96 0,0–127*	1104–114–130 72–145	72–82–98 51–121*
Ср ЧСС _{день} уд./мин.	87–96–99 83–108	91–96–105 85–107	85–89–95 79–97	90–92–98 80–107
Ср ЧСС _{ночь} уд./мин.	65–70–81 62–88	77–82–87 71–88*#	64–70–70 60–75	73–75–77 65–86*
ЦИ ЧСС	1,23–1,3–1,38 1,2–1,42	1,18–1,19–1,2 1,15–1,2*#	1,25–1,27–1,36 1,24–1,4	1,23–1,24–1,27 1,21–1,29*
Содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин (пкг/мл)				
Ln IL-1α	1,23–1,63–2,01 1,23–2,11	1,43–1,95–2,08 1,4–2,51	0,0–0,0–0,0 0,0–0,0	0,0–0,0–0,0 0,0–0,0
Ln TNFα	0,26–0,46–0,81 1,13–1,16	0,82–0,92–1,17 0,53–1,51#	0,58–0,79–0,94 0,38–1,19	0,28–0,58–0,8 –0,38–0,93
Ln IL-6	0,28–0,4–0,48 –0,15–1,05	0,53–0,57–0,6 0,28–0,91*	0,27–0,4–0,59 0,0–0,71	0,57–0,66–0,79 0,27–1,08*
Ln IL-4	0,5–0,61–0,71 –0,17–0,82	–0,09–0,2–0,7 –0,46–0,82*#	0,16–0,55–0,61 –0,06–0,71	0,38–0,64–0,81 –0,15–0,98*

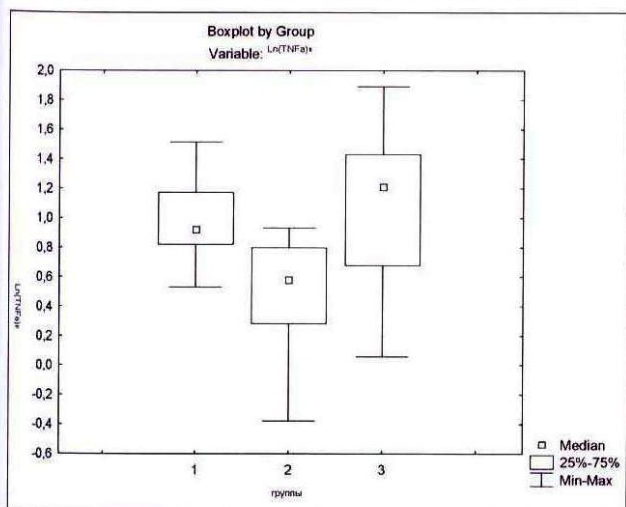
Примечание: ЛП — левое предсердие; КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; УОЛЖ — ударный объем левого желудочка; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; пик E — скорость трансмитрального кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; пик A — скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия; R МК — митральная регургитация; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; показатели variability ритма сердца: SDNN — стандартное отклонение NN-интервалов; SDANN — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов; HF — высокочастотный компонент спектра; LF — низкочастотный компонент спектра; Ср.ЧСС_{день} — средняя частота сердечных сокращений днем; Ср.ЧСС_{ночь} — средняя частота сердечных сокращений ночью; ЦИ ЧСС — циркадный индекс частоты сердечных сокращений; IL — интерлейкин; Ln — натуральный логарифм; различия достоверны (p < 0,05); # — по отношению к физиологической беременности в том же триместре беременности (Mann-Whitney U Test); * — в сравнении с показателями в I триместре в пределах группы (Wilcoxon Matched Pairs Test). Данные представлены как: нижний квартиль — медиана — верхний квартиль (минимум — максимум).

физиологической беременностью, то есть преобладание активности провоспалительных Th₁-цитокинов на фоне снижения содержания Th₂-цитокинов в III триместре предшествует клинической картине гестоза и может

служить прогностическим критерием.

У женщин с выявленными после обследования воспалительными заболеваниями (3 группа) не наблюдалось достоверного изменения уровня IL-4. Возможно,

Рисунок 1. Уровни цитокина фактора некроза опухоли α по группам в третьем триместре беременности (пкг/мл)



Примечание: Ln (TNF α) — натуральный логарифм показателя уровня фактора некроза опухоли α .

инфекция вызывает смещение в цитокиновой сети с Th₂ на Th₁-зависимый путь иммунного ответа [9]. В III триместре у них выявлены более высокие уровни IL-1 α в сравнении с беременностью, осложнившейся гестозом: 2,94–3,12–3,31 и 1,23–1,63–2,01 соответственно. Причем при физиологической беременности IL-1 α не выявлялся, а содержание TNF- α (рис. 1) в III триместре ниже, чем в первой и третьей группах ($p = 0,01$).

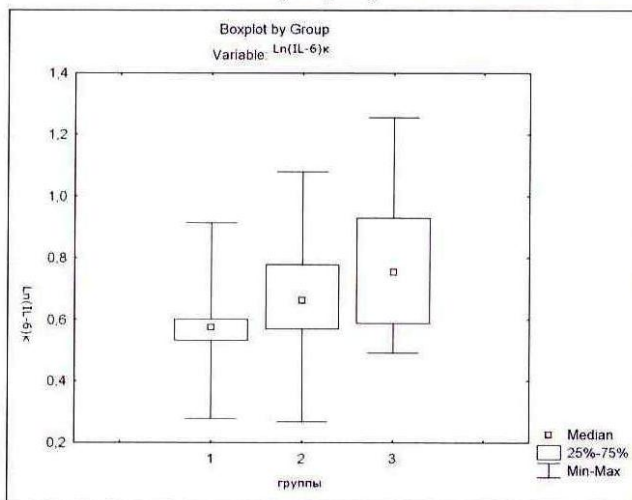
Достоверная динамика увеличения секреции IL-6 на протяжении гестации во всех группах объясняется необходимостью его присутствия для успешной имплантации и сохранения беременности. Наличие отрицательной корреляционной связи между IL-6 и TNF α ($p = 0,02$) при физиологической беременности говорит о его противовоспалительных и иммунорегуляторных свойствах. Высокие значения IL-6 отмечались у беременных с появившимися после обследования признаками воспалительных заболеваний в I триместре (0,18–0,46–0,57), а в III триместре они достоверно выше, чем в первой группе: 0,59–0,76–0,93 и 0,53–0,57–0,60 ($p = 0,02$) соответственно (рис. 2).

Корреляционный анализ показателей у беременных с развившимся впоследствии гестозом выявил наличие положительных связей между ЦИ ЧСС и конечно-систолическим размером ЛЖ ($p = 0,049$), ЦИ ЧСС и диаметром левого предсердия ($p = 0,005$), уровнем IL-4 и ударным объемом ЛЖ ($p = 0,02$), отрицательной — между SDANN и объемом левого предсердия ($p = 0,03$).

Выводы

Таким образом, динамика показателей в первой группе имеет свои особенности. Развитие гестоза сопровождается снижением ВРС (SDNN < 100 мс, ЦИ < 1,2), увеличением фракции выброса ЛЖ, размеров левого предсердия и дисбалансом цитокинов, которые выявляются до появления клинических симптомов заболевания.

Рисунок 2. Концентрации цитокина интерлейкина-6 по группам в третьем триместре беременности (пкг/мл)



Примечание: Ln (IL-6) — натуральный логарифм показателя уровня интерлейкина 6.

Литература

1. Пристром А.М. Повышение артериального давления у беременных: гестационная гипертензия — тактика ведения // Мед. панорама. — 2006. — № 11. — С. 8–13.
2. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И. и др. Гестоз — болезнь адаптации. — Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. — С. 42–138.
3. Баевский Р.М. Концепции физиологической нормы и критерии здоровья // Рос. физиологический жур. им. И.М.Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 4. — С. 473–487.
4. Калентьева С.В., Ушакова Г.А. Особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 43–45.
5. Rang S., Wolf H., Montfrans G., Karemaker J. Serial assessment of cardiovascular control shows early signs of developing pre-eclampsia // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 33. — P. 369–376.
6. Osman I., Young A., Ledingham M. et al. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term // Mol. Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 9. — P. 41–45.
7. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В. и др. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. — СПб.: Инкарт, 2004. — С. 6–41.
8. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика, 2008. — С. 81–130.
9. Чистякова Г.Н., Газиева И.А. и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 3–8.
10. Task force of the European of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043–1065.