

ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТОДАХ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОМ И ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ

СИВАКОВ В.П.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»;
кафедра поликлинической терапии.*

Резюме. В литературном обзоре рассматривается вопрос о прогностической роли частоты сердечных сокращений и параметров вариабельности ритма сердца в развитии и течении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогноз развития и течения.

Abstract. The literary review about of role heart rate and heart rate variability in forecasting of development and current of arterial hypertension.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии – Сиваков В.П.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных проблем современной кардиологии. Известно, что АГ ассоциируется с наличием факторов риска, которые не только способствуют ее развитию, но и влияют на характер течения данной патологии [40].

Факт значительной распространенности АГ, ее негативное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неоднозначный подход к проблеме факторов риска (ФР) и роли вегетативной нервной системы при данном заболевании указывают на необходимость изучения аспектов клинко-патогенетического взаимодействия ФР и вегетативной нервной системы (ВНС) в развитии и течении АГ.

В этой связи целью исследования явилось определение прогностической значимости частоты сердечных сокращений (ЧСС) и параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) в развитии АГ.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы

Интерес многих исследователей направлен на определение роли вегетативной нервной системы и, в частности, ее симпатического отдела, при сердечно-сосудистой патологии и непосредственно в развитии и влиянии на характер течения АГ [19, 29].

В этом плане необходимо привести данные, которые были представлены в работах М. Elser [22], G.L. Jennings и соавт. [33]. Эти авторы выявили, что у лиц с эссенциальной гипертензией присутствует повышение активности симпатической нервной системы (СНС), в то время как при вторичных гипертензиях активность СНС не отличалась от таковой у лиц с нормальными цифрами артериального давления (АД). Кроме того, ее повышенная активность вносит свой вклад в формирование осложнений при данной патологии [39], а также способствует развитию других заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с АГ как в ранний период ее становления, так и при дальнейшем течении данного заболевания [35].

Заслуживают внимания исследования, проведенные I. Biaggioni [15], G. Grassi и соавт. [25, 26] и Y. Yano и соавт. [57], которые во время проведения суточного мониторирования артериального давления выявили, что повышение АД в ночное время у больных с АГ (отсутствие снижения АД в ночные часы) ассоциировано с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы в данное время.

Значение ВНС в развитии АГ рассматривалось в ряде работ, а именно, указывалось, что повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы у лиц с нормальными цифрами АД может играть ключевую роль в патогенетических механизмах подъема артериального давления (АД) в будущем [6, 8, 14, 53].

В этой связи необходимо отметить указания на прогностическую роль активации СНС во время выполнения нагрузочных проб с целью выявления лиц, которые предрасположены к развитию АГ, где отмечается увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [5, 23, 24, 48].

Частота сердечных сокращений

Проведенные исследования указывают на тот факт, что у лиц с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) в условиях покоя отмечается более высокий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в дальнейшем [3, 52]. Кроме того, по данным ряда авторов отмечается, что у лиц с высокой ЧСС на фоне патологии сердечно-сосудистой системы существует большая вероятность осложненного течения этих заболеваний [40] и смертности от этих заболеваний [37]. Кроме того, согласно данным, представленным T.W. Hansen и соавт [28] и P. Palatini и соавт. [41], также отмечается и более высокая общая смертность.

Однако, несмотря на результаты проведенных исследований, показатель ЧСС до настоящего времени не занял должного места (как важный фактор риска и фактор прогноза) в международных рекомендациях по АГ (JNC VII, 2003 и ESH/TSC, 2007) [19, 40]. Тем не менее, данные эпидемиологических исследований указывают на необходимость анализа ЧСС как фактора риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности от них [9, 38].

В этой связи необходимо отметить данные проспективного когортного исследования J. Hsia и соавт. [31], при котором было определено, что у женщин ЧСС в покое является важным предиктором развития инфаркта миокарда и

ИБС в будущем. Ранее идентичные данные были получены и при исследовании мужчин [51].

Также на важную роль повышенной ЧСС в развитии сердечно-сосудистой патологии указывали и другие авторы [36, 42]. Особый интерес представляют данные, представленные G.B. Habib [27], в которых отмечается тот факт, что с ростом ЧСС увеличивается вероятность смерти от кардиологических и других причин, и на этот факт не влияет ни пол, ни возраст, ни раса. Тем не менее, некоторые авторы не нашли четкой связи между увеличением ЧСС и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и общей смертности [32, 45].

Проведенные исследования показали важную прогностическую значимость повышенной ЧСС при АГ [7, 13], кроме того, популяционные исследования показали, что величина ЧСС и уровень АД положительно коррелируют между собой во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин [43].

Необходимо отметить данные, представленные Е.В. Шляхто [10] и S. Julius [34], которые отмечают, что ЧСС коррелирует со многими факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, и этот факт является результатом и отражением активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Вариабельность ритма сердца: современные методы исследования, клиническое и прогностическое значение

Среди методов изучения функции вегетативной нервной системы выгодно отличается от других метод исследования вариабельности сердечного ритма (ВРС). Причиной этого является тот факт, что методика проведения исследования ВРС является неинвазивной, технически несложной, хорошо воспроизводимой и необременительной для пациента процедурой [1].

Под вариабельностью сердечного ритма подразумевают изменение величины интервала R-R между соседними сердечными сокращениями. В СССР еще в 60-х годах в исследованиях Р.М. Баевского и соавт. [1] была разработана методика исследования ВРС и был предложен для клинического использования ряд интегральных параметров. Также в работах Д.И. Жемайтиса и соавт. [2] определены типы ритмограмм при различных вариантах регуляции сердечного ритма. За рубежом необходимо отметить работы Е. Нон и соавт. [30], М. Wolf и соавт. [55] и S. Akselroad и соавт. [11], которые занимались изучением данной проблемы в 60-80 годах прошлого века. В дальнейшем этот метод разрабатывался, модифицировался и стал применяться для научных и клинических исследований [4, 20], т.е. метод исследования вариабельности сердечного ритма закрепился и широко используется в повседневной кардиологической практике [50]. Параметры ВРС во многих исследованиях применялись как прогностические показатели в плане прогноза развития [21, 56], а также в прогнозе осложнений и смертности [47] от заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний [50].

Важным достоинством метода исследования вариабельности сердечного ритма является возможность не только определиться с ведущим модулирующим влиянием на сердечный ритм того или иного отдела вегетативной нервной системы, но и количественно оценить вклад симпатического или парасимпати-

ческого влияния и определиться с вариабельностью сердечного ритма в целом [1, 11, 50].

Необходимо отметить, что важнейшей характеристикой ритмограммы является ее стационарность; без соблюдения этого условия интерпретация данных исследования вариабельности сердечного ритма затруднена и требует иных подходов, которые в данное время еще только разрабатываются как с технической, так и с базово-математической точки зрения [50]. Под стационарным понимается процесс, который имеет вид непрерывного колебания около некоторого среднего значения и, в свою очередь, не зависит от времени. Соответственно, нестационарный процесс этими характеристиками не обладает, и с практической точки зрения под нестационарными процессами можно представить экстрасистолию, фибрилляцию предсердий, другие аритмии и артефакты [1].

Традиционно считается, что характеристикам наибольшей стационарности отвечают короткие участки записи ритмограммы длительностью до 5 минут. Кроме того, существуют разработки по исследованию ВРС длительностью от 5 минут до суток, которые фактически сводятся к анализу 5-минутных и менее интервалов записи за сутки [1, 11, 50]. По общепризнанным рекомендациям, длина записи ритмограммы классифицируется на короткую запись (от 2 до 5 минут) и длительную (от 5 минут и более). Кроме того, оговаривается, что в соответствии с целями и задачами исследования длительность записи ритмограммы может быть иной (менее 2 минут), но для сравнительного анализа данных проведенного исследования необходимо использовать ритмограммы только одинаковой длины записи (по точкам отчета) [1, 50]. Показателями для контроля стационарности изучаемой ритмограммы могут служить коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также о стационарности ритмограммы можно судить по отношению разности между величинами максимального и минимального значений интервала R-R (ΔX мс) к средней величине интервалов R-R анализируемой записи (RRNN мс) [1].

Методы изучения данных вариабельности сердечного ритма можно разделить на анализ во временной и спектральной области [50].

Во временной области рассчитываются: частота сердечных сокращений, среднее значение нормальных R-R интервалов (RRNN, мс) или математическое ожидание, два этих показателя отражают конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм [1]; стандартное отклонение нормальных R-R интервалов (SDNN, мс), которое в целом характеризует вариабельность сердечного ритма; коэффициент вариации (CV) [1, 50]. К анализу во временной области можно отнести и геометрические методы исследования, которые позволяют количественно оценить форму и параметры гистограммы распределения R-R интервалов. Рассчитывают следующие показатели: классовой интервал с наибольшим количеством интервалов R-R - мода (МО мс); количество интервалов R-R модального класса, выраженное в процентах от общего числа интервалов, - амплитуда моды (АМО %) [15]; разность между максимальным и минимальным интервалами R-R - вариационный размах (ΔX , мс.) и другие показатели [50]. Также, опираясь на данные анализа гистограммы, рассчитываются интегральные показатели, такие как индекс напряжения регуля-

торных систем, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции, индекс вегетативного равновесия [1].

Проведение анализа вариабельности сердечного ритма во временной области основывается на применении ряда методов: дискретно-временного преобразования Фурье с использованием сглаживающего окна (Хэмминга, Хана, Бартлетта и др.), быстрого преобразования Фурье (частный случай дискретно-временного преобразования), авторегрессионных моделей и других методов анализа [50]. Определяются три основные спектральные компоненты: очень низкой частоты – меньше 0,04 Hz (VLF – very low frequency, или медленные волны второго порядка – So), низкой частоты – от 0,04 до 0,15 Hz (LF – low frequency, или медленные волны первого порядка – Sm) и высокой частоты – от 0,15 до 0,5 Hz (HF – high frequency, или дыхательные волны – Sd) [1, 50].

Считается, что мощность в диапазоне очень низких частот может быть отражением активности нейрогуморальных систем, а именно: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, систем терморегуляции, концентрации адреналина и норадреналина в крови, а также может быть интерпретирована как показатель высокой централизации управления сердечным ритмом (показателем активности симпатического влияния на сердечную деятельность) [1, 16]. Согласно мнению ряда авторов, на величину мощности в диапазоне компоненты низкой частоты преимущественно влияет симпатический отдел вегетативной нервной системы, в то время как на величину мощности компоненты высокой частоты сказывается влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [11, 50]. Общая спектральная мощность по физиологическому смыслу не отличается от стандартного отклонения интервалов R-R (SDNN), а именно, характеризует вариабельность сердечного ритма в целом [11, 50]. Величина мощности спектра в диапазоне низкой и высокой частоты выражается в виде процента от общей мощности спектра с вычетом величины мощности в диапазоне очень низкой частоты. Эти показатели получили название «нормализованный спектр» в соответствующих диапазонах частот [50]. Необходимо отметить, что клинический и методический смысл приведения абсолютных значений к нормализованному виду заключается в том, что это способствует сглаживанию межиндивидуальных различий и, в этом плане, обращает внимание исследователя на процентное соотношение симпатического и парасимпатического влияния на сердечную деятельность [22].

В плане физиологической интерпретации нормализованного спектра вызывают интерес данные авторов, которые указывают, что низкочастотная компонента спектра, выраженная в нормализованном виде, увеличивается при проведении ортостатической пробы (ортостазе), при умеренной физической нагрузке, а также этот показатель увеличивается при психологическом стрессе. Данные факты позволяют считать показатель низкочастотной компоненты спектра, который выражен в нормализованных единицах – LF %, отражением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на деятельность синусового узла, а показатель высокочастотной составляющей спектра (в нормализованных единицах) – HF %, – отражением влияния парасимпатического

отдела вегетативной нервной системы на деятельность синусового узла [50]. Кроме того, рассчитывается симпато-вагусный индекс (соотношение) – LF/HF.

Также важно, что показатели спектрального профиля вариабельности ритма сердца очень чувствительны к нестационарностям, и поэтому их анализ проводится по коротким участкам записи (до 5 минут), т.к. при этих условиях достигается наилучший уровень стационарности ритмограммы [50].

За многолетний период исследования параметров вариабельности сердечного ритма накопился определенный научно-практический опыт применения этого метода при различных заболеваниях [52], в том числе и при АГ [37].

В этой связи особый интерес представляет собой исследование R. Vertanen и соавт. [54], где было выявлено, что снижение общей ВРС ассоциируется с повышенным АД, старшим возрастом, но не с потреблением поваренной соли, ИМТ, курением или статусом потребления алкоголя. В этом исследовании также отмечено, что повышение активности ренина плазмы крови является независимым показателем снижения HF компоненты спектра в покое (т.е. снижение парасимпатической активности у больных АГ). Вышеизложенные данные нашли подтверждение в работе I. Antelmi и соавт. [12], которые установили, что параметры вариабельности сердечного ритма зависят от возраста, пола и не зависят от массы тела.

Необходимо привести данные исследования EROGH [49], которое было проведено в четырех европейских странах (Россия, Польша, Румыния, Италия), в рамках которого проходило изучение влияния на ЧСС и ВРС ряда традиционных ФР, таких как возраст, пол, наследственность по артериальной гипертензии, вес, курение, статус потребления алкоголя, уровень физической активности, а также изменение положения тела (при выполнении активной ортостатической пробы), САД и влияние дыхания. По результатам проведенного исследования были сделаны выводы о том, что на ЧСС и параметры ВРС влияют возраст, пол, а также изменение положения тела при выполнении активной ортостатической пробы, а все остальные факторы объясняют популяционные различия на уровне 8%.

Проведенные исследования указывают на тот факт, что ЧСС и параметры вариабельности сердечного ритма больше зависят от немодифицированных факторов риска и в меньшей степени – от факторов стиля жизни. При ряде других исследований было отмечено, что снижение веса влияет на структуру показателей вариабельности сердечного ритма [17].

При изучении больных АГ были выявлено, что у них отмечается снижение общей вариабельности ритма сердца и преобладание симпатического влияния на сердечный ритм, а также отмечается, что риск развития АГ ассоциируется со снижением общей ВРС и активности парасимпатической нервной системы [44, 46].

При проведении эпидемиологического исследования выявлены следующие данные: увеличение активности симпатической нервной системы (по данным ВРС) отмечается у здоровых лиц с наследственной отягощенностью по АГ, хотя эти изменения были более выражены у лиц с прегипертензией [56].

Сходные данные получили D.A. Duprez [21] и A. Steptoe [48], которые изучали показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых лиц без семейного анамнеза по АГ и у здоровых людей, у которых семейный анамнез по АГ был отягощен.

При проведении Фреймингемского исследования было выявлено, что риск развития АГ связан со снижением общей вариабельности сердечного ритма и с повышением мощности в диапазоне LF в условиях покоя, т.е. увеличением симпатической активности [46], в то время как при исследовании ARIC риск развития АГ ассоциировался как со снижением общей ВРС, так и со снижением мощности в диапазоне HF в условиях покоя, т.е. снижением парасимпатической активности [44].

В связи с этим приведем нашим данные, которые были получены при проведении десятилетнего когортного исследования лиц с нормальными цифрами АД. Нами выявлено, что построить прогностические модели риска развития АГ с адекватными статистическими параметрами по показателям ЧСС и ВРС в условиях покоя не удастся даже при пошаговом включении в модель таких ФР, как возраст, пол, индекс массы тела, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, липиды и др. [7]. Это, на наш взгляд, указывает на целесообразность исследования ЧСС и параметров ВРС при проведении стандартных нагрузочных проб.

Заключение

Таким образом, метод исследования ВРС является неинвазивным, стандартизированным методом исследования ВНС, при помощи которого можно количественно оценить активность того или иного отдела ВНС, а также судить о вариабельности ритма в целом.

Особого внимания, заслуживают данные по изучению роли симпатического отдела вегетативной нервной системы и ЧСС в развитии и течении АГ. Однако, несмотря на проведенные исследования по этой теме, до настоящего времени нет единого мнения о вкладе этих факторов в формирование данной патологии. Кроме того, их прогностическая роль в плане развития и характера течения АГ остается недостаточно изученной.

Литература

1. Баевский, Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкина. – М.: Наука, 1984. – 275 с.
2. Жемайтите, Д. Анализ сердечного ритма / Д. Жемайтите, Л. Тельк-снис. – Вильнюс: Мокслас, 1982. – С. 130.
3. Маколкин, В.И. Частота сердечных сокращений как прогностический фактор у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев // Consilium-medicum [Электронный ресурс]. – 2006. – Т. 8, № 5. – Режим доступа: www.consilium-medicum. – Том 8 – № 5. – 2006.htm. – Дата доступа: 15.12.2009.
4. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.

5. Подпалов, В.П. Прогностическое значение параметров variability ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П. Подпалов, А.Д. Деев, В.П. Сиваков, Л.А. Розум // Кардиология. – 2006. – Т. 46. – № 1. – С. 39-42.
6. Подпалов, В.П. Прогнозирование развития артериальной гипертензии: нелинейные модели риска / В.П. Подпалов, В.П. Сиваков, А.Д. Деев // Вестник ВГМУ. – 2004. – Том 3. – № 3. – С. 46-53.
7. Подпалов, В.П. Прогнозирование развития и прогрессирования артериальной гипертензии (Монография) / В.П. Подпалов, В.П. Сиваков. – Витебск: Издательство Витебского медицинского университета, 2005. – 133 с.
8. Подпалов, В.П. Механизмы формирования артериальной гипертензии: роль факторов риска, симпатической нервной системы и состояния эндотелия / В.П. Подпалов, А.И. Счастливленко, О.Н. Журова, В.П. Сиваков, К.Н. Егоров, Н.Н. Огрызко, Н.М. Федоренко, В.Г. Сорокина // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 60-ой научной сессии ВГМУ, посвященной 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. ВГМУ, Витебск, 5-6 мая 2005 г. / ВГМУ; редкол.: А.Н. Косинец [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 268-270.
9. Шальнова, С.В. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.В. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г., Оганов // Кардиология. – 2005. – Т. 10. – С. 45-50.
10. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия [Электронный ресурс]. – 2003. – Т. 3, № 3. – Режим доступа: www.consilium-medicum.com/media/gyper/03_03/81.shtml. – Дата доступа: 04.01.2009.
11. Akselroad, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control / S. Akselroad, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C., Barger, R. J., Cohen // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220-222.
12. Antelmi, I. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease / I. Antelmi, R.S., De Paula, A.R. Shinzato, C.A. Peres, A.J. Mansur, C.J. Grupi // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 381-385.
13. Ben-Dov, I.Z. Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality / I.Z. Ben-Dovi, J.D. Kark, D. Ben-Ishay, J. Mekler, L. Ben-Arie, M. Bursztyn // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 2116-2121.
14. Biaggioni, I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping / I. Biaggioni // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 797 - 798.
15. Biaggioni, I. Should we target the sympathetic nervous system in the treatment of obesity-associated hypertension? / I. Biaggioni // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 168-171.

16. Bigger, J.T. Frequency Domain Measures of Heart Period Variability and Mortality Rate After Myocardial Infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 164-171.
17. Bobbioni-Harsch, E. Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss / E. Bobbioni-Harsch, J. Sztajzel, V. Barthassat, V. Makoundou, G. Gastaldi, K. Sievert, G. Chassot, O. Huber, P. Morel, F. Assimacopoulos-Jeannet, A. Golay // *Obesity* [Electronic recourse]. - 2008. – Mode of access: <http://ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 07.12.2009.
18. Burns, J.P. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns, M.U. Sivananthan, S.G. Ball, A.F. Mackintosh, D.A. Mary, J.P. Greenwood // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1999-2005.
19. Chobanian, A.V. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L-Jr. Izzo, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T-Jr. Wright, E.J. Roccella // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
20. De la Cruz Torres, B. Analysis of heart rate variability at rest during aerobic exercise: a study in healthy people and cardiac patients / B. De la Cruz Torres, C.L. Lypez, J.N. Orellana // *British Journal of Sports Medicine*. – 2008. – Vol. 42. – P. 715-720.
21. Duprez, D.A. Cardiac autonomic imbalance in pre-hypertension and in a family history of hypertension / D.A. Duprez // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1902-1903.
22. Elser, M. The sympathetic system and hypertension / M. Elser // *Am. J. Hypertens*. – 2000. - Vol. 13. – P. 99S-105S.
23. Flaa, A. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure an 18-year follow-up / A. Flaa, I.K. Eide, S.E. Kjeldsen, M. Rostrup // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 226-230.
24. Fu, Q. Neural and nonneural mechanisms for sex differences in elderly hypertension an exercise training help? / Q. Fu , W. Vongpatanasin, B.D. Levine // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 787-794.
25. Grassi, G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Treva, R. Dell'Oro, F. Arenare, D. Spaziani, G. Mancia // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 205-209.
26. Grassi, G. Response to Possible Difference in the Sympathetic Activation on Extreme Dippers With or Without Exaggerated Morning Surge / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Treva, R. Dell'Oro, M. Bombelli, C. Cuspidi, R. Facchetti, G. Bolla, G. Mancia // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. e2.
27. Habib, G.B. Is heart rate a risk factor in the general population? / G.B. Habib // *Dialog Cardiovasc. Med*. – 2001. – Vol. 6. – P. 25-31.

28. Hansen, T.W. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations / T.W. Hansen, L. Thijs, J. Boggia, Y. Li, M. Kikuya, K. Bjurklund-Bodegerd, T. Richart, T. Ohkubo, J. Jeppesen, Ch. Torp-Pedersen, L. Lind, E. Sandoya, Imai Yutaka, J. Wang, H. Ibsen, E. O'Brien, J.A. Staessen // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 229-235.
29. Hart, E.C. Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation / E.C. Hart, N. Charkoudian, B.G. Wallin, T.B. Curry, J.H. Eisenach, M.J. Joyner // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 571-576.
30. Hon, E. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations/ E. Hon, S. Lee // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1965. – Vol. 87. – P. 814-826.
31. Hsia Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study / J. Hsia, J.C. Larson, K.J. Ockene, G.E. Sarto, M.A. Allison, S.I. Hendrix, J.G. Robinson, A.Z. LaCroix, J.A. Manson // *BMJ*. – 2009. – V. 338. – P. b219.
32. Imai, Y. Heart rate measurement and outcome / Y. Imai, A. Hozawa, K. Ohkubo, M. Kikuya, J. Hashimoto, M. Michimata, M. Matsubara, J. Yamaguchi, T. Ugajin, I. Tsuji, I. // *Blood press. monit.* – 2003. – Vol. 8. – P. 53-55.
33. Jennings, G.L. Noradrenaline spillover and microneurography in patients with primary hypertension / G.L. Jennings // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (suppl.). – P. 35-38.
34. Julius, S. Effects of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension / S. Julius // *Eur. Heart J.* – 1998. - Vol. 19 (suppl.). – P. 14-18.
35. Julius, S. Hyperkinetik borderline hypertension in Tecumseh, Michigan / S. Julius // *J. Hypertens.* – 1991. – Vol. 9. – P. 77-84.
36. Kannel, W.B. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease / W.B. Kannel, P. Wilson, S.N. Blair // *Am. Heart J.* – 1985. – Vol. 109. – P. 876-885.
37. Kikuya, M. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study / M. Kikuya, T. Ohkudo, H. Metoki, K. Asavama, A. Hara, T. Obara, R. Inoue, H. Hoshi, J. Hashimoto, K. Totsune, H. Satoh, Y. Imai // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1045-1050.
38. Kristal-Bohen, E. 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) / E. Kristal-Bohen, H. Silber, D. Harari, D. // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 116-124.
39. L'De Quatto, V. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension / V. L'De Quatto, M. Feng // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 64-69.
40. Mancia, G. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A.M. Heagerty, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A.

Rynkiewicz, R.E. Schmieder, H.A. Struijker-Boudier, A. Zanchetti // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

41. Palatini, P. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting / P. Palatini, A. Benetos, G. Grassi, S. Julius, S.E. Kjeldsen, G. Mancia, K. Narkiewicz, G. Parati, A.C. Pessina, L.M. Ruilope, A. Zanchetti // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 603-610.

42. Palatini, P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension / P. Palatini, A. Benetos, S. Julius // Drug. – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 1-13.

43. Reunanen, A. Heart rate and mortality / A. Reunanen, J. Karjalainen, P. Ristola, M. Heliuvaara, P. Knekt, A., Aromaa // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. – 247. – P. 231-239.

44. Schroeder, E.B. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E.B. Schroeder, D. Liao, L.E. Chambless, R.J. Prineas, G.W. Evans, G. Heiss // Journal of The American Heart Association. – 2003. – Vol. 42. – P. 1106-1111.

45. Sega, R. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazione (PAMELA) Study / R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli, G. Cesana, G. Corrao, G. Grassi, G. Mancia // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1777-1783.

46. Singh, J.P. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / J.P. Singh, M.G. Larson, H. Tsuji, J.C. Evans, J.C. Odonnell, D. Levy, D. // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 293-297.

47. Stein, P.K. CAST Investigations. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction / P.K. Stein, P.P. Domitrovich, H.V. Huikuri, R.E. Kleiger // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 13-20.

48. Steptoe, A. Psychophysiological stress reactivity and hypertension / A. Steptoe // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 220-221.

49. Stolarz, K. Host and environment determinants of heart rate and heart rate variability in four European populations / K. Stolarz, J.A. Staessen, T. Kuznetsova, V. Tikhonoff, D. State, S. Babeanu, R.H. Fagard, E. Casiglia, K. Kawecka-Jaszcz, Y. Nikitin // J. of Hypertens. – 2003. – Vol 21 (suppl. 4). – P. S257.

50. 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 // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.

51. Thayer, J.F. The role of vagal function in the for cardiovascular disease and mortality / J.F. Thayer, R.D. Lane // Biol. Psychol. – 2007. – Vol. 74. – P. 224-242.

52. Tverdal, A. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study 379 843 men and women aged 40-45 years / A. Tverdal, V. Hjellvik, R. Selmer // European heart journal. – 2008. – Vol. 29 (22). – P. 2772-2781.

53. Vasan, R.S. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham heart study: a cohort study / R.S. Vasan, M.G. Larson, E.P. Leip, W.B. Kannel, D. Levy // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1682-1686.
54. Virtanen, R. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity / R. Virtanen, A. Jula, T. Kuusela, H. Helenius, L.-M. Voipio-Pulkkil // *Journal of Human Hypertension*. – 2003. – Vol. 17. – P. 171-179.
55. Wolf, M.M. Sinus arhythmia in acute myocardial infarction / M.M. Wolf, G.F. Varigos, D. Hunt, J.G. Sloman // *Med. J. Aust.* – 1978. – Vol. 2. – P. 52-53.
56. Wu, J-Sh. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function / J-Sh. Wu, Yi-Ch. Lu, Thy-Sh. Lin, J.-J. Chen, Ch.-H., Wu, Y.-H. Huang, Ch.-J Chang // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 51. – P. 1986-1901.
57. Yano, Y. Possible Difference in the Sympathetic Activation on Extreme Dippers with or without Exaggerated Morning Surge / Y. Yano, K. Kario // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. e1.