

вышла стрессовую мобилизацию сердечной функции больных 2 группы. Уменьшение ЦИ (свидетельствующее о ригидности сердечной функции в связи преобладанием симпатической регуляции) при тяжелом клиническом состоянии скорее соответствовало адекватности стрессовой мобилизации вегетативных центров регуляции и компенсаторных механизмов гемодинамики, напрямую связанных с состоятельностью симпатoadреналовой системы. Таким образом, ЦИ является информативным показателем, характеризующим степень выраженности симпатoadреналовых влияний на сердечную функцию. Изменения ЦИ, свидетельствующие о преобладании парасимпатических влияний при

тяжелом состоянии организма ребенка, соответственно, свидетельствует о недостаточной степени мобилизации адаптивных ресурсов, скорее всего обусловленных истощением адаптивных возможностей симпатoadреналовой системы у детей. Показатель ЦИ следует рассматривать в комплексе других параметров гомеостаза, что исключит ошибочную трактовку ложноположительной динамики (увеличение ЦИ выше 1,1) в условиях тяжелого состояния пациента. Медикаментозная коррекция (вазопрессоры, анти- ритмические препараты) у тяжелых больных вносит коррективы в функциональную актив ность центра автоматизма, что следует учиты-вать при оценке циркадного индекса сердечной функции

Литература

- Ardura J., Silva J., Khatib A., P.Aragon. Electrocardiogramma continue de Holter en nines. Ann Esp Pedi- atr:19:1983p.88-99 (Res.Engl.)
 Casolo G., Balli E., Taddei T. et al.: Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. Am J Cardiology 1989; 15:p. 1162-1167.
 Ewing D., Nelson J., Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic using 24-hour electrocardiogram.// Brit. Heart J. 1984 52 p.396-402.
 Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Laurence Autret M., Fauchier P.Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognosis value. JACC 1997;30(4); 1009-1014.
 Makarov L. Holter monitoring in children: what is normal? Annals of Noninvasive ElectrocardiologyVo) 3 (3) Part 2, July.- 1998,-p. 35, N 139. Abstr.of the 8th Congress ISHNE 1998 Ulm, Germany
 Makarov L. Holter monitoring. 2 th edit. Moscow. "Medpractica-M" Publ. House. 2003 - 340 p (Rus).
 Medilog Darwin Clinical Application Guide.Issue 1.0 © 2005 VIASYS Healthcare, p.7.
 Riabykina G., Sobolev A. Monitoring of ECG with analysis of heart rate variability. Moscow. "Medpractica-M" Publ. House. 2005 - 224 p (Rus)
 Shubik Y. Circadian ECG monitoring in the cardiac arrhythmias. S.Petersburg. Inkart, 2001,216 p (Rus).

Мухитдинова Х.Н.,

Расулева Н.Р.,

Мирзаева А.Д.,

Ходжаева М.Х.,

Мирзаева Н.Р.

ИЗМЕНЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

ТашИУВ, РНЦЭМП

В настоящее время в человеческом организме обнаружено более 500 биоритмов на различных структурных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном [1,6]. В спектре многочисленных биоритмов, которые регламентируют многие процессы жизнедеятельности наиболее существенная роль в норме и патологии принадлежит околосуточным биоритмам с периодом около 24 часов. Установлено, что формирование околосуточных биоритмов и их периодичность определяется функциональной активностью и соотношением ведущих механизмов ВНС: симпатoadреналовых и парасимпатических. При этом активность симпатoadреналовых механизмов ВНС приходится на первую половину суток (катаболическая фаза околосуточного ритма). Парасимпатические механизмы регламентируют процессы жизнедеятельности в вечерноночные часы, суток (анаболическая фаза). В настоящее время бесспорным является нарушение временной организации гемодинамики, проявляющееся феноменом внутреннего и внешнего десинхрониза циркадных ритмов показателей гемодинамики у больных. Это в свою очередь может быть связано с формированием различных дискомфортных состояний

вплоть до летального исхода в условиях патологии и риска синдрома внезапной смерти [2,3,7]. Указанные положения достаточно освещены в физиологии и патологии у детей, однако при тяжелой пневмонии особенности отклонений циркадных ритмов гемодинамики недостаточно изучены [4,5,8].

Целью работы явился анализ фазовых структур циркадного ритма гемодинамики, оценка отклонений, выявление возможных закономерностей, позволяющих улучшить прогнозирование ухудшения состояния у детей тяжелой пневмонией в грудном возрасте

Материал и методы. Для реализации поставленной цели в работе проведен хронологический анализ функциональной активности систем гемодинамики: систолического (АДс), диастолического (АДд) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) у детей грудного возраста в динамике околосуточных биоритмов, методом непрерывного мониторингирования на протяжении 20 суток, а также индивидуальные особенности адаптивных реакций со стороны ведущих систем гомеостаза. Исследования проведены по материалам ОРИТ РНЦЭМП г. Ташкента. В анализ включены 63 ребенка раннего возраста с 1 до 12 месяцев, заболевание которых закончилось улучшением состояния (1 группа -43) и летальным исходом (2 группа- 20). Мальчиков было 33, девочек - 30. Основными нозологическими состояниями были тяжелые пневмонии, осложненные сепсисом (15), токсическим кардитом (60), гепатитом (45), ДВС-синдромом (20), синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) (25). В зависимости от характера заболевания и осложнений, детям проводилась общепринятая тактика интенсивной терапии и реанимационных мероприятий на этапе резкого ухудшения состояния и нарушения функциональных систем гомеостаза, основанные на принципах посиндромного подхода. Поддержание гемодинамики допамином в дозе 4-5 мкг/кгв минуту'. Основные параметры вентиляции респираторами VELA составили: время вдоха 0,6-0,8 сек; время выдоха - 1.0-1,2 сек; частота дыхания 30-40 в минуту; соотношение вдох/выдох по времени 1:1, 1:2; инспираторный поток - 5-10 л/мин; лимит давления на вдохе <20 см вод ст; ПДКВ - 3 см вод СТ; FiO₂ - 50%. Респираторную поддержку продолжали до полного восстановления адекватного дыхания. Первую группу' составили дети с улучшением состояния, стабилизацией физиологического уровня параметров, переведены в профильное отделение. Во вторую - включены дети с летальным исходом. Проведен сравнительный анализ фазовых характеристик изменений исследуемых показателей в околоциркадном ритме в обеих группах. В качестве специальных методов исследования использованы: 1 .Амплитуднофазовый анализ циркадных ритмов мониторируемых параметров методом "Косайнор" - анализ биоритмологических данных [9]. 2.Использованы методы статистических обработок результатов исследования в пакете программ XLStat и MicrosoftExcel 2000. Степень интенсивности формирования функциональных взаимосвязей систем организма оценивалась методом парного корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. Гемодинамика детей грудного возраста в первые сутки у детей первой группы не отличалась от нормальноритмической показатель систолического АД составила 98±5,1 мм.рт. ст., однако выявлено смещение батифазы на 5 часов по часовой стрелке и незначительное увеличение максимального размаха колебаний систолического давления до 22.5±3.2 мм.рт.ст. На протяжении всего периода наблюдения достоверно значимых изменений абсолютных показателей максимального, минимального и среднесуточного (мезора) систолического давления не зафиксировано, но выявлены изменения фазовых структур циркадного

ритма. На 6,7,10,13,14 сутки наблюдалось смещение акрофазы с утренних часов на вечерние (в среднем на 9, 6, 12,7,11 часов. p<0,05), и менее выраженный сдвиг (в среднем на 6 и 7 часов, p<0,05)- на 17.20 сутки. Следует отметить, что в течение 13 суток лечения показатель акрофазы мигрировал в пределах утренних часов, то есть был близок к физиологическому показателю, что свидетельствовало об отсутствии грубых отклонений в эти дни суточного ритма АДсот физиологического. Смещение пика суточной волны сердечного выброса на вечерние и ночные часы отражает обострение стрессового напряжения внутренних гуморальных и вегетативных адаптивных систем, что, соответственно, должно влиять на целесообразность стресс имитирующей, противовоспалительной терапии на 6,7,10,13,14 сутки. Эти дни являлись днями повышенного риска развития срыва компенсаторных механизмов ведущей системы гомеостаза. Наиболее выраженное смещение батифазы систолического давления наблюдалось на 3,4, 14,15,16 сутки (отклонения составляли от 9 до 12 часов). При этом изменения батифазы не совпадали с изменением позиции акрофазы, что позволяет предположить участие в адаптивном перестраивании изменений циркадных ритмов в одних случаях акрофазы в других батифазы. Смещение положения батифазы на циферблате несколько (на 1-2 дня) опережало смещение акрофазы

Динамика размаха колебаний максимальных отклонений АДс у пациентов первой группы в 1,16,18.19 сутки соответствовало допустимым в норме значениям (до 20 мм.рт.ст), но в 5, 6, 7, 8, 11 дни отмечалась определенная ригидность - амплитуда суточных колебаний достоверно оказалась уменьшенной до 5-9 мм. рт ст.(p<0,05). Рост амплитуды колебаний на 16-20 сутки в условиях улучшения общего состояния, по-видимому, обусловлено адаптацией к новым условиям (ограничения стресс- лимитирующей коррекции) в связи с улучшением состояния детей. Нестабильность и значительность отклонений выражались в смещении акрофазы на 6,7,10,13,14 сутки, батифазы на 3,4,14,15,16 сутки, и увеличении размахов колебаний в циркадном ритме систолического АД на 1.16.18,19 сутки. Таким образом, отсутствие достоверных отклонений АДс еще не свидетельствует о восстановлении физиологического уровня функции сердечно-сосудистой системы. Чувствительными и характеризующими функциональный дискомфорт сердечно-сосудистой системы, вызван

ный тяжелой пневмонией являются отклонения параметров фазовой структуры циркадного ритма АДс у детей первой группы.

Анализ структуры фазовых характеристик циркадного ритма систолического АД при тяжелой пневмонии во второй группе обследуемых детей позволил констатировать, что при отсутствии достоверно значимых отклонений максимального, минимального уровней АДс в группе НБИ обнаружено смещение пиков ак-рофаз на вечерние и ночные часы на 2,3,9,11,15,17 сутки (сдвиг акрофазы составил от 5 до 12 часов, $p < 0,05$), батифазы - с ночных на дневные в 1,2,3,5,6,9,10,14,16,17,18 (на 7-12 часов). При этом в динамике абсолютных максимальных показателей (пик акрофазы), минимальных (пик батифазы), среднесуточного (мезор) достоверных изменений не выявлено. Обращает на себя внимание достоверно значимое превышение амплитуды суточных колебаний более 21 мм.рт.ст. на 1,5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 сутки. Сравнительный анализ позволил выявить более выраженное (более чем в два раза) достоверное увеличение размаха колебаний во второй группе, свидетельствующее о существенно более выраженной нестабильности АДс в течение более продолжительного времени (14 суток из 20) (в 1,4, 5, 6, 7, 8, 10,11, 13, 14, 15, 17, 18, 19 сутки), чем в группе с БИ. Таким образом, в качестве объективных критериев прогноза можно представить динамику амплитуды волн АДс в циркадном ритме (чем больше размах суточных колебаний АДс тем больше риск неблагоприятного исхода), смещение пика акрофазы (с утренних на вечерние и ночные часы), батифазы (с физиологических ночных на дневные часы) вплоть до инверсии циркадного ритма.

Анализ корреляционных связей формирования компенсаторной синхронизации циркадных биоритмов в исследуемых группах больных позволил выявить некоторые различия.

Так, в обеих группах установлена существенная склонность к увеличению максимального значения АДс в процессе интенсивной терапии: выявлена прямая корреляция между продолжительностью лечения и максимальным АДс (в I группе составившим 0,5055, во 2 группе 0,5194), склонностью к росту размаха колебаний (в I группе 0,4711, во второй 0,4774), во 2 группе рост среднесуточного уровня давления (0,4657), который в I группе составил 0,1840. Достоверно значимыми оказались прямые корреляционные связи между мезором и максимальным отклонением от среднесуточного значения АДс в I группе 0,7297 и 0,8040 - во второй. Также наблюдалась сильная прямая зависимость размаха колебаний АДс от мезора в I (0,7309) и во 2 (0,7703) группах детей. Обнаружена отрицательная корреляция между минимальным значением и размахом колебаний АДс в циркадном ритме (в I группе составившая -0,5913; во второй -0,518). То есть чем ниже систолическое артериальное давление, тем больше склонность к увеличению размаха суточных колебаний АДс, то есть, тем более выражена склонность к нестабильности сердечного выброса. Также выявлено относительно более выраженное влияние уровня мезора на размах колебаний во 2 группе детей (0,5933), чем в первой (0,2450). То есть чем выше среднесуточный показатель АДс, тем больше размах, что характеризует неблагоприятное

состояние гемодинамики. возможно с повышением риска истощения адаптивных ресурсов, ведущим к отягощению состояния.

Таким образом, отличительными признаками изменений циркадного ритма АДсв 1 и 2 группах оказались: 1) прямая корреляционная связь между среднесуточным и минимальным значением АДс (в I группе составил 0,5119, во второй 0,1958), 2) более сильная прямая связь во второй группе между мезором и размахом суточных колебаний АДс (в I группе 0,2450, во второй 0,5933); 3) прямая зависимость мезора от продолжительности лечения (в I группе 0,1840, во второй 0,4657).

Показатель АДд в первой группе пациентов характеризовался наиболее выраженным размахом изменений АДд (более 21 мм.рт.ст.) на 17,18,19 сутки, то есть в те же дни, что и максимальное увеличение флюктуации АДс (отличие достоверно относительно показателя в 1 сутки). Наиболее значимое смещение пика акрофазы отмечено на 4,10,12 сутки, сдвиг пика акрофазы на циферблате составил 8,12, 12 часов (вплоть до инверсии суточного ритма). Последнее свидетельствует о стрессовом состоянии организма ребенка в указанные дни, что можно объяснить высокой степенью воспалительного ответа организма вызванную тяжелой пневмонией. Что касается батифазы, то уже в первые двое суток отмечено смещение на 9 часов против часовой стрелки. Выявленное смещение оставалось значительным на 4,5,6,7,8,11,13,14,15 сутки наблюдения (более чем на 10 часов по часовой стрелке). Возможно, сдвиг акрофазы суточного колебания АДз является достаточно чувствительным показателем стрессовой мобилизации циркадных ритмов гемодинамики, чем АДс. Таким образом, стабилизация показателей артериального давления еще не является отражением благополучия функции сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствует смещение пиков акрофазы, батифазы, увеличение амплитуды колебаний циркадного ритма артериального давления. Чем более выражены указанные отклонения, тем тяжелее патологический процесс и прогноз.

Во второй группе детей АДд отличалось более значительными колебаниями, с прогрессирующим увеличением размаха колебаний в I, 9, 10, II, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, что характеризовало нарастание лабильности тонуса периферических сосудов. Последнее можно объяснить нарастанием токсических воздействий

ствий продуктов нарушенного обмена веществ на сосудистые рецепторы в условиях некупированного системного воспалительного ответа организма грудного ребенка, что осложнялось развитием синдрома полиорганной недостаточности. Следует отметить, что в 1 группе детей размах колебаний более 21 мм рт.ст. наблюдался только в течение трех суток, в то время как этот признак в группе умерших детей выявлен на протяжении 12 суток. Причем размах флюктуации АДд уже в первые сутки составил $38,5 \pm 5,9$ мм.рт.ст. Таким образом, выявление значительных перепадов показателя АДд в первые дни лечения более 21 мм рт.ст., следует считать неблагоприятным в прогностическом смысле показателем. Чрезмерно выраженная неустойчивость тонуса периферических сосудов является свидетельством тяжелой интоксикации, ведущей к повреждению рецепторов сосудистой стенки, также создает неблагоприятные условия для выполнения насосной функции, то увеличивая, то уменьшая пред- и постнагрузку сердца. Следует учитывать и возникающие при этом неблагоприятные условия для трофики миокарда в связи с перепадами коронарного кровотока в условиях резких колебаний АДд.

Выявлена сильная прямая корреляционная связь в обеих группах между длительностью интенсивной терапии и максимальным значением АДд, которая в 1 группе составила 0,7150, во второй 0,6945, а также длительностью лечения и размахом суточных колебаний АДд, то есть амплитуда колебаний АДд увеличивалась по мере продолжительности лечения, в 1 группе составила 0,6060, во второй 0,6643. Отличительными особенностями циркадного ритма АДд в исследуемых группах оказались в 1 группе сильная прямая связь между акрофазой и максимальным значением АДд (0,7150), в то время как во второй эта корреляция составила (-0,2979). То есть у детей 1 группы чем больше максимальное АДд тем более выражен сдвиг акрофазы, то есть выявлена прямая зависимость внешнего десинхроноза от показателя максимального АДд в циркадном ритме. В то время как во второй группе детей данная связь оказалась нарушенной и приобрела слабоотрицательное значение. Выявленная в 1 группе обратная связь между акрофазой и минимальным значением АДд (-0,4068) во второй группе нарушилась и стала слабоположительной (0,1488). В то же время во 2 группе наблюдавшаяся отрицательная корреляционная связь между мезором и акрофазой АДд (-0,4980) в группе детей с благоприятным исходом оказалась прямой (0,3950). То есть если в 1 группе детей изменение среднесуточного уровня АДд влечет наклонность к однонаправленному смещению акрофазы, то во второй группе наоборот - повышение среднесуточного показателя АДд вызывает смещение акрофазы против часовой стрелки, что отражает усиление внешнего десинхроноза в ответ на вазопрессию (повышение АДд). Подтверждением сказанного является усиление прямой корреляционной связи между среднесуточным уровнем АДд и ростом амплитуды колебаний (0,4582) во 2 группе, чем в 1 (0,2139). То есть повышение среднесуточного АДд вызывает наклонность к росту амплитуды перепадов показателя, усиливая нестабильность гемодинамики.

Как видно из табл.5, максимальные, минимальные и среднесуточные значения ЧСС у больных первой

подгруппы практически не отличались от допустимых физиологических значений, в то время как во 2 группе (табл.6) максимальное значение в 1 сутки было повышено на 13% ($p < 0,05$), амплитуда колебаний оказалась больше чем в два раза ($p < 0,05$). Во 2 группе только на 5 сутки достигнуто уменьшение ЧСС на 20% ($p < 0,05$), в то время как в 1 группе уже с 1 суток максимальная ЧСС была в пределах допустимых значений. Несмотря на смещение пика акрофазы в 1 группе миграция происходила преимущественно в дневные часы на протяжении всего наблюдения, а батифазы преимущественно в темновой период суток, что свидетельствует о умеренно значимом десинхронозе циркадного ритма функциональной активности центров регуляции сердечного ритма. Размах колебаний в пределах от $11 \pm 2,4$ до $33,7 \pm 3,1$ ударов в минуту (в сравнении с допустимым по литературным данным 60 в минуту) характеризует некоторую ригидность, возможно, обусловленную медикаментозной коррекцией (дигитализацией, нейрове-гетативной, седативной защитой) у детей первой группы.

Во 2 группе детей, начиная с 14 суток до конца наблюдения ЧСС, оставалась достоверно выше физиологически допустимого уровня. Во 2 группе уже на 3 сутки (21 час) и далее на 10, 11, 13, 15, 18 сутки пик акрофазы сместился в темновой период суток. Отмечен также сдвиг батифазы на дневные часы на 4, 9, 10, 12, 16, 17, 18 сутки. Амплитуда суточных колебаний частоты сердечных сокращений у пациентов 2 группы более чем в два раза превышала показатель 1 группы, существенно увеличиваясь к концу наблюдения. Выявленные отличительные особенности циркадного ритма ЧСС у детей 2 группы характеризуют достоверно более значимые отклонения, соответствующие тяжести патологического процесса, недостаточной эффективности корригирующей терапии обусловленной прогрессирующей органной недостаточностью.

Таким образом, функциональная активность синусового узла является в сравнении с АД более чувствительным показателем стрессовой мобилизации гемодинамики и риска развития декомпенсации сердечно-сосудистой системы при тяжелой пневмонии. Применение метода длительного мониторинга циркадных ритмов артериального давления, частоты сердечного ритма позволяют оптимизировать диагностику тяжести и прогноз тяжелой пневмонии у детей грудного возраста.

Колебания систолического артериального давления в циркадном ритме



Рис.1

Размах колебаний диастолического давления в



Рис.2



Прямая корреляция между продолжительностью терапии и максимальной ЧСС свидетельствует о тенденции к нарастанию ЧСС (0,4749) - признаке, свидетельствующем неблагоприятное развитие событий в лечении больных второй группы, в то время как у детей 1 группы такой связи не было (-0,0413). Подтверждением сказанному является отрицательная корреляционная связь между длительностью терапии и минимальной ЧСС во 2 группе (-0,5232), в первой группе этой связи была значительно менее выражена (-0,2393). А также сильная прямая корреляция между длительностью терапии и размахом суточных колебаний частоты сердечного ритма (0,6739), в то время как в первой данная связь была менее выраженной и составила (0,3618). Таким образом, некупирующаяся тахикардия, наклонность к увеличению в динамике амплитуды колебаний ЧСС в течение суток в процессе интенсивной терапии является признаком неблагоприятного прогноза тяжелой пневмонии у детей грудного возраста.

Отличительными признаками циркадного ритма ЧСС в обеих группах оказалась корреляционная связь между положением акрофазы и минимальным значением ЧСС, составивший в 1 группе детей (-0,3810), а во второй группе противоположную положительную корреляционную связь (0,3623). Уменьшение минимальной ЧСС вызывает наклонность к смещению пика акрофазы по часовой стрелке, в то время как во 2 группе уменьшение минимального значения ЧСС ведет к наклонности к сдвигу акрофазы против часовой стрелки. Отрицательная корреляционная связь между акрофазой и размахом колебаний ЧСС в циркадном ритме (-0,3297) характеризует ситуацию, когда смещение акрофазы против часовой стрелки

вызывает тенденцию к увеличению размаха колебаний пульса, способствуя дестабилизации гемодинамики в условиях тахикардии. В отличие от этих данных в первой группе эта корреляция оказалась слабо положительной (0,2418).

Выводы. Стабилизация показателей артериального давления еще не является отражением благополучия функции сердечнососудистой системы, о чем свидетельствует смещение пиков акрофазы, батифазы, увеличение амплитуды колебаний циркадного ритма артериального давления. Чем более выражены указанные отклонения, тем тяжелее патологический процесс и прогноз.

В качестве критериев прогноза можно представить изменения амплитуды волн изменений абсолютных значений АДс в циркадном ритме (чем больше размах абсолютных значений АДс тем больше риск неблагоприятного исхода), смещение пика акрофазы (с утренних на вечерние и ночные часы), батифазы (с физиологических ночных на дневные часы) вплоть до инверсии циркадного ритма.

Выявление значительных перепадов показателя АДд в первые дни лечения более 21 мм РТ ст., следует считать неблагоприятным в прогностическом смысле показателем.

Функциональная активность синусового узла является в сравнении с АД более чувствительным показателем стрессовой мобилизации гемодинамики и риска развития декомпенсации сердечнососудистой системы при тяжелой пневмонии.

Стойкая тахикардия, наклонность к увеличению в динамике амплитуды колебаний ЧСС в течение суток в процессе интенсивной терапии являются признаками неблагоприятного прогноза тяжелой пневмонии у детей грудного возраста.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Губин Г.Д., Губин Д.Г., Радыш И.В. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания // Тюмень.: Изд-во ТГУ, 1998. - 166 с.
2. Губин Д.Г., Губин Г.Д. Хронометриясердечно-сосудистой системы на различных этапах онтогенеза человека. Тюмень, 2000. - 176 с.
3. Казак С.С.Клинико-электрокардиографическая характеристика дизритмий у детей и подростков. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупику В помощь педиатру 2(5) 2007.
4. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Тэиада-Х. - 2000.
5. Школьникова, М. А., Кравцова, Л. А., Макаров, Л. М.Нормативные тараметры циркадной вариабельности ритма сердца у детей первого года жизни, Вестник аритмологии, №18,2>00, стр. 43-44
6. Таболин В. А., Неудахин Е. В. Хронофармакологические принципы терапии заболеваний у детей // Биоритмы // Хронос, вып. № 19 <http://www.merak.ru/>
7. Gelman S. Venous Function and Central Venous Pressure. Anesthesiology 2008; 108:735-48.
8. Gubin D., Gubin G. Some general effects of aging upon circadian parameters of cardiovascular variables assessed longitudinally by ambulatory monitoring. // Chronobiol. Internal. -2001. -v.i8. - N.3. P.1106 - 1107.
9. HalbergF.Chronobiology. Ann. Physiol. 31. 1969/P/675-725