

Миронова Т.Ф.¹, Миронов В.А.², Куватова Е.В.³,

Вариабельность сердечного ритма у пациентов со стенокардией и автономной кардионейропатией до и после стентирования

1 ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Росздравнадзора, г. Екатеринбург; 3 ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Mironova T.F., Mironov V.A., Kuvatova E.V.

Heart rate variability in patients with angina pectoris and autonomic cardioneuropathy before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty

Резюме

Представляются результаты изучения периферической вегетативной (автономной) регуляции ритма сердца у 28 клинически тяжелых пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) стабильной стенокардией напряжения (Ст) 4 функционального класса (ФК) с приступами стенокардии в покое и при физической активности, с варибельным порогом ишемии, клиническими и инструментальными признаками сердечной недостаточности 2-3 ФК. Были обследованы больные, направленные на интервенционную реваскуляризацию миокарда методом чрескожной ангиопластики с имплантацией стентов (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - PTCA) с покрытием. Помимо стандартного кардиологического обследования и коронароангиографии (КАГ) перед PTCA, пациентам проводилась ритмокардиография высокого разрешения (РКГ) на аппаратно-программном диагностическом компьютерном комплексе КАП-РК-01-«Микор» (Пер. удостоверение № ФС 02262005/2447-2006) для анализа варибельности сердечного ритма (ВСР) до и через сутки после PTCA. По результатам временного статистического и спектрального анализа ВСР у больных Ст исходно выявлена стабилизация ритма с выраженным снижением реакций до единиц миллисекунд или отсутствием реагирования на стимулирующие разнонаправленные пробы. Такие признаки соответствуют синдрому автономной кардионейропатии (АКН) с повышенным риском летального исхода. После интервенционного вмешательства статус больных ухудшился, потребовал стационарного персонализированного лечения более длительного, чем у других пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, ритмокардиография, варибельность сердечного ритма, стентирование

Summary

The results of researches peripheral autonomic regulation of the heart rhythm presented here in 28 patients with chronic coronary artery disease and angina pectoris of 4 functional classis and heart failure before and in first day after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Patients were studying except standard cardiological investigation and coronary angiography before and after PTCA by high-resolution rhythmocardiography (RCG) for the heart rate variability (HRV) wave structure analyses by help apparatus-program diagnostic computer complex (№ FS02262005/2447-06). The significant reduction of HRV wave structure was defined, decreased reactions to stimulant tests of different directions. This syndrome was named autonomic cardioneuropathy with high risk of lethal outcome. HRV in this syndrome has very decreased wave structure. These patients were the most heavy and needed in personal stationary treatment, more protracted than in other cases after PTCA.

Key word: heart rate variability, angina pectoris, percutaneous transluminal coronary angioplasty

Введение

Актуальность темы исследования связана с интервенционным вмешательством PTCA для восстановления васкуляризации миокарда при хронической ИБС стабильной стенокардии напряжения. Исходно по данным КАГ все больные имели атеросклеротическое по-

ражение более одного венечного сосуда с окклюзией более 40%, что нарушало кровоснабжение миокарда, а при нарастании окклюзии и увеличении степени стеноза из-за активации эндотелина-1 вызывало типичные загрудинные боли и дискомфорт, требующие лекарственного вмешательства. Изучение вегетативных диз-

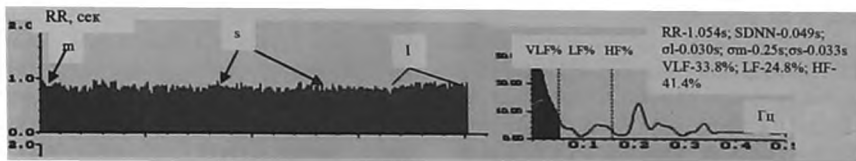


Рис.1 Ркг, спектрограмма и цифровые показатели здорового мужчины. Стрелками на Ркг указаны симпатические волны ВСП-ш, парасимпатические-с, гуморально-метаболические – I. На спектрограмме чёрная часть спектра относится к спектральной площади очень низкочастотных гуморально-метаболических волн- VLF%, средняя-к симпатическим низкочастотным- LF% и высокочастотная – к парасимпатическим –HF%. HF% у здоровых лиц должны преобладать в силу физиологических особенностей [8].

регуляций сердечного ритма предполагает выявление особенностей вегетативных дисрегуляций для последующей коррекции тактики предоперационного периода и медикаментозного лечения. Изучение актуального автономного состояния больных, предназначенных для интервенционного вмешательства, исходно предполагало выявление предвестников тяжести состояния пациентов во время и после вмешательства. Дисрегуляторные изменения деятельности сердца осуществляются с обязательным участием автономной системы, как фактора быстрых изменений функций соматических органов, в том числе кардиоваскулярных. В литературе найдены публикации об изучении автономных изменений при РТСА [1, 2, 3, 4]. Это были поиски закономерностей связи рестеноза с автономными дисрегуляциями [5, 6, 7]. Предполагалось, что решить задачу закономерностей автономных дисрегуляций ВСП, как самых ранних диагностических признаков, представляет значительные трудности. Необходимы специализированная аппаратура вместо извлечения RR-интервалов из Холтеровской ЭКГ-записи, а также корректное программное обеспечение, учитывающее все физиологические особенности формирования сокращений сердца, опыт клинической работы с пациентами.

Целью исследования было изучение дисрегуляторных расстройств деятельности сердца, выделение предикторов осложнений и тяжести состояния оперированных больных. В статье представляется часть результатов исследования, касающаяся выделенной наиболее клинически тяжёлой группы больных.

Материалы и методы

Всего обследовано 138 пациентов с ХИБС и Ст 1-4 классов (по Канадской классификации) – ЭКГ с нагрузкой, ЭКГ мониторинг, ЭхоКГ, по показаниям стресс ЭхоКГ, мониторинг АД, лабораторные методы – исследование тропонина, КФК, а также ритмокардиография высокого разрешения (РКГ) с дискретизацией ЭКС 1000±3Гц, с синхронной записью ЭКГ в реальном времени, с использованием клинико-экспериментального метода вегетативных нагрузочных проб по А.М. Вейну (2003). Из числа всех пациентов отобрана подгруппа с наиболее тяжёлой клиникой заболевания и стабилизированной ВСП-28 больных. Им по стандартным показаниям проведена РТСА. Анализ ВСП был выполнен до и после РТСА. Группа была отобрана по

общим критериям – клинически выраженная Ст, значимый стеноз субэпикардиальных артерий по КАГ, недостаточная эффективность оптимальной медикаментозной терапии, высокий риск остро инфаркта миокарда (ИМ), согласно пациентов. Для научной корректности результата в исследование включены пациенты- мужчины, среднего возраста 47,4±6,43 лет, не имеющие сопутствующей патологии, способной исказить результаты РКГ. Из числа всех больных выделена подгруппа с автономной кардиотерапией (АКН). Клинически она оказалась самой тяжёлой по самочувствию, частоте и продолжительности ишемических эпизодов, вариабельному порогу ишемии и сочетанию Ст с сердечной недостаточностью 2-3 ФК. Представляемая часть исследования рандомизированная, открытая, контролируемая, когортная. Все 28 больных неоднократно были обследованы с помощью РКГ со статистическим временным и спектральным анализом выделением средних показателей: RR, среднеквадратичных отклонений парасимпатических волн ВСП –σs, симпатических –σш, гуморально-метаболических- σl. Спектральный анализ с быстрым преобразованием Фурье, спектральными окнами Хамминга и Парсена предназначен для оценки соотношения трёх регулирующих факторов по степени спектральной мощности разночастотных диапазонов волновой структуры ВСП в общем тотальном спектре(100%). Для визуального сравнения представлен пример Ркг здорового человека на Рис.1 в позе лёжа.

Применялись пробы: Вальсальвы–Бюркера (Vm), преимущественно стимулирующая парасимпатическую регуляцию, Ашнера (pA) – гуморальную, активная ортостатическая (Aop) – симпатический фактор, и нагрузочная, дозированная по ЧСС120 – PWC120, характеризующая адаптивные возможности испытуемого. Периоды стимуляции в пробах оценивались простым математическим анализом по максимальной реакции в пробе (ΔRR), времени её достижения tAB, времени восстановления после стимула – tr. Учитывался в анализе закон Wielder (1957)- зависимости реакции от исходного уровня, по расчёту нормированных показателей (nu). Сравнивались показатели до РТСА у пациентов Ст со сниженной амплитудой ВСП, но различными флуктуациями, и у клинически тяжёлых больных с Ст 3, 4 ФК с синдромом АКН и выраженной стабилизацией ритма. Также сравнивались данные ВСП в подгруппе с Ст и АКН до и после РТСА (таблицы 1 и 2).

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования выделенной группы пациентов с СТ и АКН даны в таблицах 1 и 2. Сравнение ВСР-показателей названных 28 больных с РКГ-данными подгруппы СтСт 2 и 3 ФК (гр.1) до РТСА показало наилучший исходный результат у больных с Ст и АКН по статистическим индексам. Средний RR- интервал был достоверно наименьшим, демонстрируя компенсаторное учащение ритма для сохранения минутного объёма крови. Амплитуда всех флукуаций ВСР на ритмокардиограмме (Ркг)- SDNN- также была наименьшей, как и ожидалось, представляя собой у большинства больных подгруппы почти прямую линию без каких либо колебаний. Среднеквадратичные отклонения σ_1 , σ_m , σ_s исчислялись единицами мс, достоверно по всем 5 позициям, в покое и в стационарной части Ркг после стимулов в пробах. Амплитуда изменений ВСР в разнонаправленных пробах была минимальной, или вообще не было никаких отклонений от исхода. Автономная быстрая регуляция практически не оказывала никакого влияния на пейсмекеры синусового узла (СУ). Гуморально-метаболический фактор также был малоактивен в руководстве ритмом -15,14, 13,10 и 11 миллисекунд, то есть, достоверно ниже, чем в группе 1 с Ст без АКН до РТСА. В спектральном распределении регулирующих факторов исходно до РТСА показатели автономной быстрой регуляции (LF%, HRF%) снизились, значения

гуморально-метаболического же воздействия (VLF%) повысились, поскольку в очень низком частотном гуморальном диапазоне воспринимаем в условиях минимума различий уровня Ркг как гуморальные флукуации с периодом более 30 секунд. Поскольку ведущим регуляторным фактором стала гуморальная среда, филогенетически низкая, медленная и недостаточная, то реакции на разнонаправленные стимулы в пробах ($\Delta RR\%$) также оказались сниженными. Время достижения реакции и восстановления после стимуляции увеличилось (таблица 2, рис.2). Нагрузочная проба в обсуждаемой подгруппе не проводилась из-за тяжести состояния. После РТСА в первые сутки обследования фактические значения ВСР-данных стали ещё ниже, манифестируя выраженную АКН с предельно низкими реакциями на стимулы в пробах Vm и Aor в единицах мс (таблицы 1 и 2, рис.2) и наименьшими показателями ВСР, также в единицах мс. Визуально Ркг представляла собой почти прямую линию без волн, а цифровые данные получены с помощью графического курсора. Такую Ркг впервые записал D.Ewing у больных диабетом и, проследив судьбу пациентов, обнаружил 50% смертность, что позволило ему связать стабилизированную Ркг с высоким риском летального исхода. Эти данные он опубликовал в журнале "British Medicine" в 1978 г., назвав полученный синдром автономной кардионейропатией (АКН). Такую же стабилизацию ВСР, тоже с высоким риском

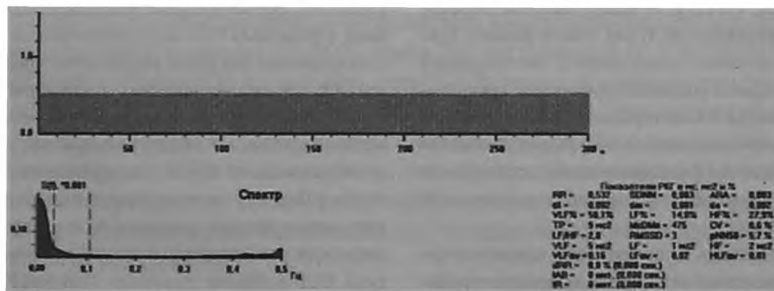


Рис.2 Ритмокардиограмма, спектрограмма и средние значения ВСР-показателей у пациента с автономной кардионейропатией (АКН). РКГ не имеет волн, стабилизирована. Судя по спектрам, СУ регулируется под влиянием гуморально-метаболической среды, недостаточно эффективной и медленной.

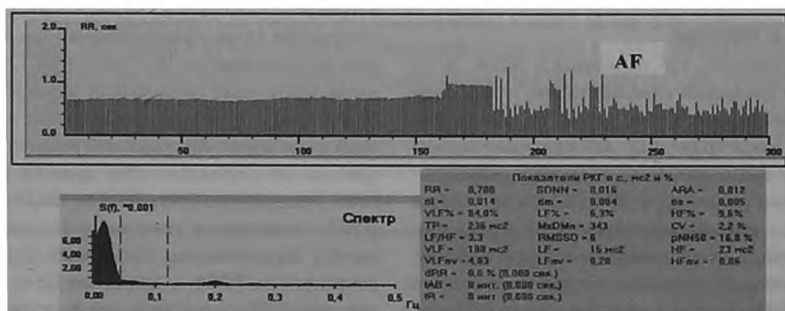


Рис.3. Ркг, спектрограмма и цифровые значения ВСР-показателей у пациента с автономной кардионейропатией после оперативного вмешательства. На Ркг виден переход в пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (АФ). Доминирующая периодика – гуморально-метаболическая (VLF% - спектральная площадь окрашена чёрным цветом), автономная регуляция (LF%, HF%) предельно снижена.

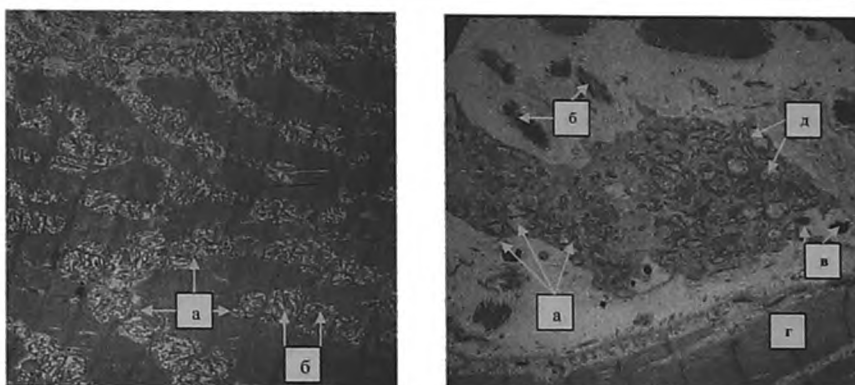


Рис.4. 1. Электронно-микроскопическая гистология пейсмерной клетки синоатриального узла сердца у здорового человека, умершего от несердечной причины. Видно множество нормальных митохондрий (а) с кристами (б) в протоплазме клетки. 4.2. Электронная микроскопия Р-клетки центральной зоны синоатриального узла у пациента с ХИБС и Ст4 ФК, имевшего при жизни зарегистрированную на Ркг автономную кардионейропатию со стабилизацией ВСР и отсутствием реакций на стимулы в пробах. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984X). Набухание и разрушение митохондрий (а), депозиты кальция в митохондриях (в). Липидные капли на месте разрушенных митохондрий - жировая дистрофия (д), липофусцин (б), интерстициальный фиброз (г), т.е. признаки, соответствующие дистрофии.

смерти позднее он обнаружил при почечной недостаточности. Мы также выявили АКН у тяжёлых больных в реанимационном отделении при выраженной лёгочной недостаточности, при ИМ, сердечной недостаточности, при остром коронарном синдроме, у тяжёлых онкологических пациентов и при других нозологиях. Статистические показатели автономной регуляции и гуморально-метаболического влияния оказались значительно, в 1,5-2 раза ниже нормы, и достоверно ниже, чем у пациентов уже болеющих Ст. Автономная регуляция и гуморально-метаболическое влияние на пейсмереры СУ физиологически совершенно различные процессы. На синаптическом уровне симпато-парасимпатическое воздействие – это квантовые выбросы норадреналина или ацетилхолина в синаптическую щель с моментальной утилизацией их остатка либо в кровь, либо обратно в везикулы нервных окончаний. Гуморально-метаболическая же внеклеточная среда – это сброс веществ различных видов обмена, активных медиаторов и продуктов их взаимодействия, способных влиять на скорость ионных токов через клеточную мембрану пейсмерерных клеток СУ. Автоматическое возбуждение пейсмерер СУ, регулируемых вегетативной системой, направляется в проводящую систему сердца и вызывает сокращение миокарда. На фоне АКН активизировались патологические эктопические очаги. У 10 пациентов возникли кардиоаритмии – у 6 желудочковая, у 2-х – суправентрикулярная экстрасистолия и у 2 - пароксизмальная фибрилляция предсердий (Рис.3). Однонаправленность нарушений всех трёх видов регуляции предполагало единую причину снижения всех показателей ВСР. Был получен аутопсийный материал синоатриального узла и проводящей системы сердца для электронной микроскопии (Давыдова Е.В., 2011) у здоровых лиц, имевших при жизни зарегистрированную АКН, а также у пациен-

тов с ХИБС и Ст с АКН. Оказалось, что стабилизация ВСР объясняется не автономной денервацией функционального характера, а дистрофическими нарушениями в Р-клетках центральной зоны СУ с разрушениями крист митохондрий, вакуолизацией, скоплениями липофусцина, кальцинатов (Рис. 4-1и4-2), что характерно для дистрофического поражения пейсмерерных клеток в результате хронического атеросклеротического нарушения перфузии СУ, особенно при бляшках в правой отходящей ветви коронарных артерий, от которой отходит артерия СУ.

Спектральный анализ соотношения регулирующих факторов в СУ в подгруппе Ст и АКН показал относительно высокую степень гуморально-метаболического фактора при очень низких значениях быстрой автономной регуляции. Уже до РТСА в подгруппе Ст и АКН ВСР-индексы были высоко достоверно ниже, чем даже у уже болеющих Ст. Ситуация усугубилась после перенесённой РТСА – руководство ритмом окончательно переключилось на гуморально-метаболический, медленный и недостаточный фактор регуляции (VLF%) до 72,1%, доли же автономной симпатической (LF%) до 8,9% и парасимпатической регуляции (HF%) до 15% оказались были крайне низкими, что манифестировало отсутствие возможности быстрого изменения функций сердца в постоянно меняющихся условиях жизни. Доминирование гуморальных влияний на пейсмереры СУ над автономным руководством ритмом сердца означает снижение адаптивных возможностей со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти показатели значимо средние и сильно коррелировали с тяжестью кардиологического нездоровья ($r=0,534-0,711$; $p<0,01-0,001$) у представляемой подгруппы пациентов Ст в сочетании с АКН. Пациентам с Ст и АКН потребовалось длительное стационарное лечение и персонализированный подбор фармакотерапии после РТСА.

Таблица 1. Временные статистические показатели ВСР у пациентов с Ст без АКН до РТСА (n=53, верхняя строка), у больных с Ст с АКН до РТСА (n=28, средняя строка) и после РТСА (n=28, нижняя строка)

ВСР показатели в секундах (с) и %, M±σ	Rb, фон исходный в позе лежа	Vm, Вальсальвы маневр	рА, проба Ашнера	Аор, Активная ортопроба	PWC 120, проба с физ. нагрузкой
RRс средний интервал	0,816±0,088 0,763±0,032 0,727±0,024 Z1=4,41 Z2=4,8	0,811±0,091 0,760±0,018 0,639±0,012 Z1=4,25 Z2=3,66	0,820±0,111 0,807±0,015 0,618±0,011 Z1=0,86 Z2=5,55	0,803±0,098 0,720±0,013 0,619±0,011 Z1=1,99 Z2=3,36	0,742±0,071 0,701±0,01
SDNN,с стандарт. откл-е всех интервалов	0,025±0,010 0,019±0,004 0,011±0,003 Z1=4,61 Z2=8,88	0,023±0,003 0,020±0,004 0,013±0,003 Z1=3,0 Z2=7,77	0,025±0,011 0,021±0,005 0,016±0,002 Z1=2,35 Z2=5,0	0,019±0,007 0,015±0,005 0,011±0,004 Z1=3,07 Z2=3,33	0,028±0,010 0,018±0,004 Z1=7,69
σI,с среднеквдр. откл-е гуморально-метаболических волн	0,018±0,005 0,015±0,003 0,009±0,002 Z1=3,4 Z2=8,82	0,017±0,001 0,014±0,002 0,010±0,002 Z1=4,3 Z2=7,54	0,018±0,003 0,013±0,002 0,008±0,001 Z1=9,25 Z2=11,9	0,012±0,003 0,010±0,001 0,007±0,003 Z1=10,5 Z2=3,74	0,014±0,008 0,011±0,003 Z1=1,57
σII,с среднеквдр. откл-е симпатических волн	0,012±0,004 0,009±0,002 0,006±0,001 Z1=2,3; Z2=7,14	0,011±0,001 0,009±0,001 0,005±0,002 Z1=9,09 Z2=9,52	0,012±0,001 0,008±0,002 0,006±0,001 Z=8,94 Z2=17,5	0,011±0,003 0,007±0,003 0,004±0,002 Z=2,22 Z2=4,41	0,013±0,003 0,008±0,003 Z1=7,24
σΣ,с среднеквдр. откл-е парасимпатических волн	0,014±0,004 0,011±0,001 0,009±0,002 Z1=5,45 Z2=4,76	0,012±0,003 0,011±0,002 0,008±0,001 Z1=0,018 Z2=7,14	0,013±0,004 0,012±0,002 0,008±0,001 Z1=1,6 Z2=9,52	0,007±0,002 0,008±0,001 0,006±0,002 Z1=3,12 Z2=4,76	0,017±0,004 0,0013±0,003 Z1=5,26

Таблица 2. Спектральные показатели анализа ВСР и периодов стимуляции в пробах у пациентов с Ст без АКН до РТСА (n=53, верхняя строка), Ст с АКН до РТСА (n=28, средняя строка) и после РТСА (n=28, нижняя строка)

ВСР показатели в секундах (с) и %, M±σ	Rb, фон исходный в позе лежа	Vm, Вальсальвы маневр	рА, проба Ашнера	Аор, Активная ортопроба	PWC 120, проба с физ. нагрузкой
VLF% Спектр. доля влияний гуморально-метаболических	46,6±10,1 59,8±8,41 72,1±6,03 Z1=6,28 Z2=6,3	46,8±10,08 58,3±9,71 72,8±4,1 Z1=5,02 Z2=7,28	47,08±10,9 56,7±8,01 74,4±8,3 Z1=4,53 Z2=8,12	50,8±11,72 58,8±8,9 75,3±7,02 Z1=2,02 Z2=7,7	56,81±10,91 65,2±13,1 Z1=2,8
LF% Спектр. доля симпатических влияний	17,7±3,8 10,2±2,51 13,02±3,4 Z1=10,6 Z2=2,67	17,6±3,6 8,9±5,03 5,1 ± 4,7 Z1=8,2 Z2=2,92	18,4±4,4 21,8±1,6 14,4±2,9 Z1=5,03 Z2=16,13	23,3±10,6 19,7±4,51 10,2±3,21 Z1=2,14 Z2=10,35	23,7±5,4 20,1±3,7 Z1=3,5
HF% Спектр. доля парасимпатических влияний	31,51±10,60 23,0±3,1 15,0±4,12 Z1=5,4 Z2=10,52	29,70±9,7 22,7± 5,21 18,2±1,41 Z1=4,24 Z2=4,38	29,50±9,5 21,4±4,06 14,1±3,01 Z1=4,7 Z2=6,59	15,70±1,15 18,0±5,03 24,4±4,1 Z1= 2,4 Z2=4,25	57,6±11,40 24,7±7,4 Z1=15,7
Δ RR% максимальная реакция в пробе	-	8,71±3,5 4,6±0,61 2,3± 1,21 Z1=8,38 Z2=8,98	7,21±2,52 5,4±0,8 Реакции нет Z1=5,02	-15,31±4,51 -8,6±0,45 -5,4±1,7 Z1= 11,0 Z2= 5,58	20,81±8,21 11,2±1,2 Z1=8,4
tAB, (с) время достижения макс. реакции	-	7,41±2,01 12,4±1,54 16,3±1,4 Z1=15,4 Z2=9,91	14,38±2,93 16,39±2,01 - Z1= 4,52	17,11±5,1 23,2±1,8 18,3 ±2,4 Z1=7,82 Z2=8,64	30,8±4,8 42,5±2,2 Z1=15,9
tr, (с) время восстановления	-	10,2±3,5 15,7±3,2 21,3 ± 5,5 Z=7,38 Z2=3,98	11,37±5,6 21,31±2,82 - Z1=10,62	18,61±5,21 24,53±3,0 27,2±1,4 Z1=10,7 Z2=4,26	87,1±10,01 95,7±11,3 Z1=3,39

Примечания. В обеих таблицах 1 и 2 приводятся результаты сравнения ВСР у пациентов с Ст без АКН (1-я строка) и больных с Ст и АКН до РТСА (2-я строка), а также показатели ВСР данных у группы с Ст и АКН до и после РТСА (3-я строка) (Z2). Здесь и в других таблицах принят аналог критерия t-Z для сравнения независимых выборок большого объема. Уровень значимости различий между 1,96 и 2,3 и >с 5% и 1% ошибкой.

Выводы

1. Неинвазивная РКГ высокого разрешения является информативным и адекватным дополнительным инструментальным диагностическим методом в предварительном обследовании больных ХИБС со стенокардией для рационального отбора для интервенционной реваскуляризации миокарда методом коронарной ангиопластики с установкой стентов.

2. У изучавшейся подгруппы больных Ст выявлен синдром автономной кардионей-ропатии с предельно выраженной стабилизацией сердечного ритма и отсутствием реакций на разнонаправленные стимулы в пробах, что является дополнительным маркёром тяжёлого кардиологического состояния и предиктором аритмических осложнений в послеоперационном периоде РТСА и повышением риска летального исхода.

3. Выявленный с помощью РКГ синдром автономной кардионейропатии у больных Ст патогенетически связан с дистрофическими нарушениями в пейсмекерных клетках синоатриального узла сердца и снижением его пейсмекерной активности. ■

Миринова Т.Ф. ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Росздравнадзора, г. Екатеринбург; Куватова Е.В., ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Миринов В.А., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Владимир Миринов, micor_mail@mail.ru

Литература:

1. Kotecha, D. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease / Kotecha D., G. New, M.D. Flather, et al. / *Heart*. - 2012. - Vol. 98(5). - P. 395-401
2. R.M.F.L.da Silva. Spectral Analysis Related to Bare-Metal and Drug-Eluting Coronary Stent Implantation/ R.M.F.L.da Silva, C.A.B. Silva, O.J. Greco and M. da C.V. Moreira/ *Arg. Bras. Cardiol.* 2014.-Vol.103(2).-P.138-145. doi:10.5935/abc.20140094.
3. Osterhues, H.H. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. /H.H. Osterhues, M. Kochs, V. Hombach/ *Am Heart J.*, 1998. - Vol. 135. - P.755-761.
4. Falcone, C. Cardiovascular Risk Factors and Sympatho-vagal Balance: Importance of Time domain Heart Rate Variability / C. Falcone, A. Colonna, S. Bozzini, et al. / *J. Clin. Exp. Cardiol.*, 2014. - Vol.5. - P.289. doi:10.4172/2155-9880.1000289.
5. Zwart B., Van Kerkvoorde T.C., Van Werkum J.W., et al. Vigorous exercise as a triggering mechanism for late stent thrombosis a description of three cases. *Platelets*. 21-2010:72-76
6. Van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C. / Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry./ *J. Am. Coll. Cardiol.* - Vol.53. - 2009. - P.1399-1409.
7. Tamura A., Watanabe T., Nagase K. Circadian variation in symptomatic subacute stent thrombosis after bare-metal coronary stent implantation. *Am. J. Cardiol.* №9. - 2006. - P.195-197.
8. Миринова Т.Ф., Миринов В.А., Куватова Е.В., Приходько В.П. Периперационная ритмокардиография высокого разрешения в кардиохирургии // *Современные проблемы науки и образования*. - 2013. - № 1. - 25 с. URL: www.science-education.ru/107-8241