



## Heart Rate Variability in Patients with Angina Pectoris and Autonomic Cardioneuropathy Before and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

Tatiana F. MIRONOVA<sup>1</sup>, Vladimir A. MIRONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FBSI “Yekaterinburg Medical-Scientific Center of Prevention and Health Protection of Industrial Workers”  
Yekaterinburg, Russia tel./fax : +7 343 253 8754, e-mail: [info@ymrc.ru](mailto:info@ymrc.ru)

<sup>2</sup>FSBEI of Highest Education “Ural State Medical University” of Health Ministry, Yekaterinburg, Russia  
tel./fax: +7 343 214 8671, +7 343 371 6400; e-mail: [micor\\_mail@mail.ru](mailto:micor_mail@mail.ru)

### Abstract

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 3 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.

**Keywords:** ischemic heart disease, angina pectoris, rhythmocardiography, heart rate variability, percutaneous transluminal coronary angioplasty

## Вариабельность сердечного ритма и автономная кардионейропатия при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике

Татьяна Ф. МИРОНОВА, Владимир А.МИРОНОВ

### 1. Актуальность

Актуальность темы исследования связана с РТСА для реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии 3 ФК. 28 больных с СтСт 3 ФК имели частые приступы СтСт при небольшой нагрузке, с вариабельным ишемическим, порогом, клиническими и инструментальными признаками сердечной недостаточности 2-3 ФК. Исходно по данным КАГ все больные имели атеросклеротическое поражение более одного венечного сосуда с окклюзией более 40%, что нарушало перфузию миокарда, а при нарастании окклюзии и увеличении степени стеноза из-за активации эндотелина-1 вызывало типичные за грудины боли и дискомфорт, требующие лекарственной терапии в больших дозах. Изучение актуального автономного состояния больных, предназначенных для РТСА, исходно предполагало выявление до, во время и после РТСА предвестников осложнений. Дисрегуляторные нарушения работы сердца осуществляются с обязательным участием автономной системы [1-7], как фактора быстрых изменений функций соматических органов, в том числе кардиоваскулярных.

## 2. Материалы и методы

Обследованы 28 пациентов со СтСт 3 ФК стандартными методами, а также РКГ с дискретизацией ЭКС  $1000 \pm 3$  Гц, с синхронной записью ЭКГ в покое и в пробах Вальсальвы-Бюркера, Ашнера, активной ортостатической, с физической нагрузкой PWC120. Подгруппа была с наиболее тяжёлой клиникой заболевания и стабилизированной ВСР. Контролем были 41 здоровый мужчина сопоставимых по возрасту (Рис.1). Больным по стандартным показаниям выполнена РТСА. Анализ ВСР был выполнен до и после РТСА. Группа была отобрана по общим критериям – клинически выраженной Ст и значимому стенозу субэпикардиальных артерий по КАГ, недостаточной эффективности оптимальной медикаментозной терапии, высокому риску развития инфаркта миокарда (ИМ). Клинически она оказалась самой тяжёлой по самочувствию, частоте и продолжительности ишемических эпизодов, и сочетанию СтСт 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, средней девиации волн ВСР-SDNN, среднеквадратической парасимпатической  $-\sigma_s$ , симпатических  $-\sigma_m$ , гуморально-метаболических волн  $-\sigma_l$ . Спектральный анализ с быстрым преобразованием Фурье, спектральными окнами Хамминга и Парсена использовался для оценки соотношения трёх регулирующих факторов по степени спектральной мощности разночастотных диапазонов.

Для визуального сравнения представлен пример Ркг здорового человека на Рис.1 в позе лёжа. Стрелками на Ркг указаны симпатические волны ВСР-m, парасимпатические -s, гуморально-метаболические -l. 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].

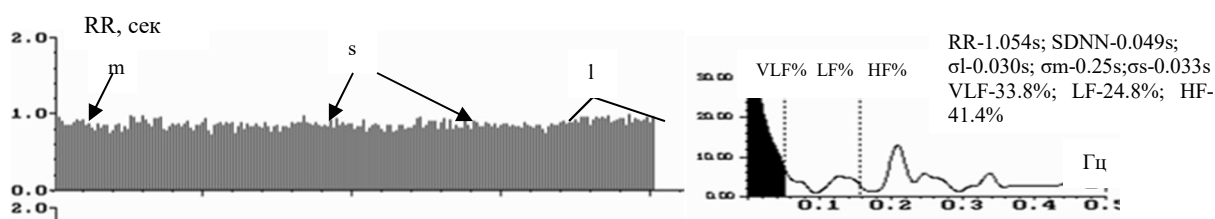


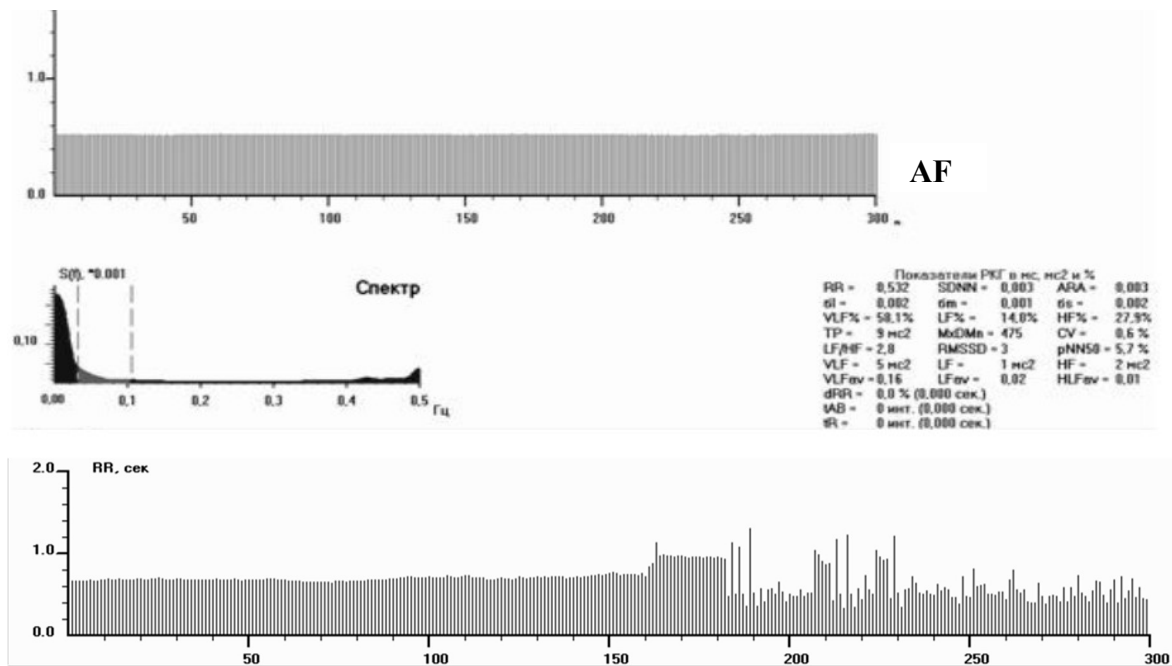
Рис. 1. Ркг, спектрограмма и цифровые показатели ВСР здорового мужчины.

Сравнивались показатели до РТСА у лиц с СтСт, сниженной амплитудой ВСР, но различными флуктуациями, и у больных с СтСт 3 ФК и выраженной стабилизацией ритма (синдром автономной кардионейропатией -АКН), а также данные ВСР в подгруппе со СтСт и АКН до и после РТСА.

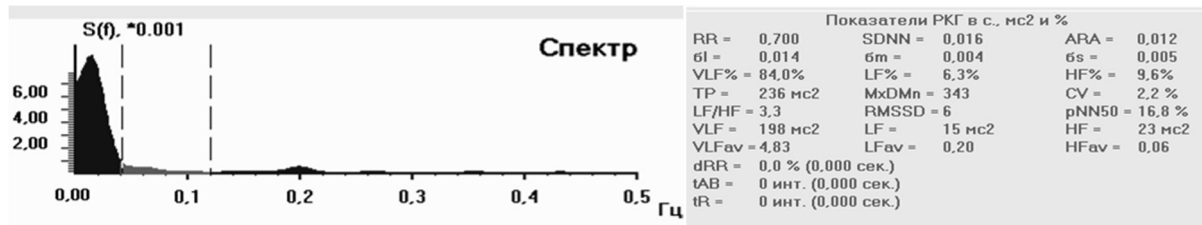
## 3. Результаты и их обсуждение

Результаты обследования выделенной группы пациентов с СтСт 3 ФК и АКН сравнивались с ВСР-показателями у подгруппы СтСт 2 и 3 ФК до РТСА, а также ВСР в подгруппе СтСт 3 ФК+АКН до и после РТСА. Сравнение показало, что наихудший исходный результат был у больных с СтСт 3 ФК+ АКН по статистическим индексам z и p – RR, SDNN,  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ , и исчислялись единицами мс, достоверно по всем 5 позициям,

в покое и в пробах. Гуморально-метаболический фактор также был малоактивен до РТСА. В спектрах произошло перераспределение долей регулирующих ритм факторов в сторону наибольшей доли гуморального (VLF%) влияния за счёт снижения автономной роли – (LF%, HF%) (Рис 2 и 3).



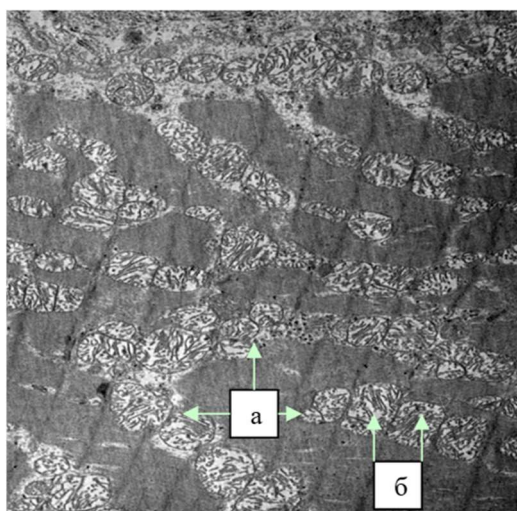
**Рис. 2.** Ритмокардиограмма, спектрограмма и средние значения ВСП-показателей у пациента с автономной кардионейропатией (АН). РКГ не имеет волн, стабилизирована. Судя по спектру, СУ регулируется под влиянием гуморально-метаболической среды, недостаточно эффективной и медленной.



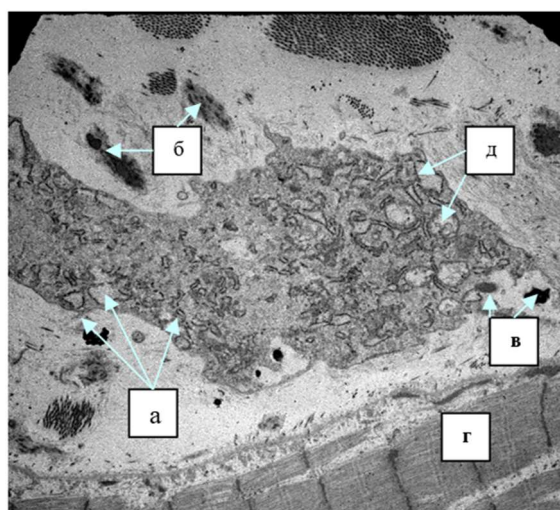
**Рис. 3.** Ркг, спектрограмма и цифровые значения ВСП-показателей у пациента с автономной кардионейропатией после оперативного вмешательства. На Ркг виден переход в пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (AF). Доминирующая периодика – гуморально-метаболическая (VLF% – спектральная площадь окрашена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

Поскольку ведущим регуляторным фактором стала гуморальная среда, филогенетически низкая, медленная и недостаточная, то реакции на разнонаправленные стимулы в пробах ( $\Delta RR\%$ ) также были сниженными или отсутствовали, медленно достигались и ВСП медленно восстанавливалась. После РТСА в первые сутки значения ВСП-данных стали ещё ниже, манифестируя выраженную АН с предельно низкими реакциями на стимулы в пробах или их отсутствием. Визуально Ркг не имела волн, а цифровые данные получены с помощью графического курсора. Автономная регуляция и гуморально-метаболическое влияние на пейсмекеры 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 пейсмекерных клеток СУ. Автоматическое возбуждение пейсмекеров 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).



**Рис. 4. Электронно-микроскопическая гистология пейсмекерной клетки синоатриального узла сердца у здорового человека, умершего от несердечной причины. Видно множество нормальных митохондрий (а) с кристами (б) в протоплазме клетки.**



**Рис. 5. Электронная микроскопия Р-клетки центральной зоны синоатриального узла у пациента с СтСт 3 ФК, имевшего при жизни зарегистрированную на Ркг автономную кардионейропатию со стабилизацией ВСП и отсутствием реакций на стимулы в пробах. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984<sup>х</sup>). Набухание и разрушение митохондрий (а), депозиты кальция в митохондриях (в). Липидные капли на месте разрушенных митохондрий – жировая дистрофия (д), липофусцин (б), интерстициальный фиброз (г)- признаки дистрофии.**

Однонаправленность нарушений всех трёх видов регуляции предполагало единую причину снижения всех показателей ВСП. Был получен аутопсийный материал синоатриального узла и проводящей системы сердца для электронной микроскопии (Давыдова Е.В., 2011) у здоровых лиц, а также у больных, имевших при жизни АКН. Оказалось, что стабилизация ВСП объясняется не автономной денервацией функционального характера, а дистрофическими нарушениями в Р-клетках центральной зоны СУ с разрушениями крист митохондрий, вакуолизацией, скоплениями липофуцина, кальцинатов (Рис. 4 и 5) в результате хронического атеросклеротического нарушения перфузии СУ, особенно при бляшках в правой огибающей ветви коронарных артерий. От неё отходит артерия СУ [9].

Спектральный анализ соотношения регулирующих факторов в СУ в подгруппе СтСт+АКН показал относительно высокую степень гуморально-метаболического фактора при очень низких значениях быстрой автономной регуляции. Уже до РТСА в подгруппе СтСт + АКН ВСП – индексы были высоко достоверно ниже, чем даже у уже болеющих СтСт. Ситуация усугубилась после перенесённой РТСА – руководство ритмом окончательно переключилось на гуморально-метаболический, медленный и недостаточный фактор регуляции (VLF%) до 72,1%. Эти показатели значимо средне и сильно коррелировали с тяжестью кардиологического нездоровья ( $r=0,534-0,711$ ;  $p<0,01-0,001$ ) у пациентов СтСт в сочетании с АКН. Пациентам с СтСт и АКН потребовалось длительное стационарное лечение и персонализированный подбор фармакотерапии после РТСА.

#### 4. Выводы

Неинвазивная РКГ высокого разрешения является информативным и адекватным дополнительным инструментальным диагностическим методом в предварительном обследовании больных стабильной стенокардией при рациональном отборе больных для интервенционной реваскуляризации миокарда методом чрескожной коронарной ангиопластики с установкой стентов.

У изучавшейся подгруппы больных СтСт 3ФК в сочетании с АКН выявлен синдром автономной кардионейропатии 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 во время РТСА и в послеоперационном периоде и повышением риска летального исхода.

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

#### Литература

1. Osterhues H.H., M. Kochs, V. Hombach. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am. Heart J.*, Vol. 35(1), 1998, pp.755-761.
2. Kotecha, D. G. New, M.D. Flather. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart.*, Vol. 98(5), 2012, pp.395-401.
3. Falcone C., A. Colonna, S. Bozzini, et al. Cardiovascular Risk Factors and Sympatho-vagal Balance: Importance of Time domain Heart Rate Variability. *J. Clin. Exp. Cardiol.*, Vol.5, 2014, p.289. doi:10.4172/2155-9880.1000289.

4. da Silva R., C.A.B. Silva, O.J. Greco, M. da C.V. Moreira. Spectral Analysis Related to Bare-Metal and Drug-Eluting Coronary Stent Implantation, *Arg. Bras. Cardiol.*, Vol. 103(2), 2014, pp.138-145, doi:10.5935/abc.20140094.
5. Tamuraand A., T.Watanabe. Circadian variation in symptomatic subacute stent thrombosis after bare-metal coronary stent implantation. *Am.J. Cardiol.*, Vol. 9, 2006, pp.195-197.
6. Zwart B. et al. Vigorous exercise as a triggering mechanism for late stent thrombosis a description of three cases. *Platelets*, Vol. 21, 2010, p.72-76.
7. Van Werkum J.W., A.A. Heestermans, A.C. Zomer. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J. Am. Coll Cardiol.*, Vol.53, 2009, pp.1399-1409.
8. Mironova T., V. Mironov. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability*. Zauralie publishing-polygraphic enterprise, Kurgan, 2000, 208 p.
9. Давыдова Е.В. Закономерности дисрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных профессиональными заболеваниями. докт. дисс. по специальности 14.02.04- медицина труда, Иркутск, 2011, 349 с.