

*На правах рукописи*

Белялов Фарид Исмагильевич

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ  
ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

14.00.05 - внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2002

Работа выполнена в Иркутском государственном медицинском университете

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук профессор В.И.Симаненков

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор Б.Б.Бондаренко

доктор медицинских наук профессор В.П.Медведев

доктор медицинских наук профессор Н.Б.Перепеч

**Ведущая организация:**

Военно-медицинская академия

Защита состоится 19 апреля 2002 г. в \_\_\_\_ часов  
на заседании диссертационного совета Д 208.089.01 в Санкт-Петербургской  
медицинской академии последипломного образования  
(193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургской ме-  
дицинской академии последипломного образования  
(195196 Санкт-Петербург, Заневский пр. 1/82).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

А.М.Лиля

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Ишемическая болезнь сердца остается ведущей причиной смерти во всем мире, несмотря на постоянно совершенствующиеся методы диагностики и лечения. Среди форм ишемической болезни сердца особое место занимает нестабильная стенокардия, характеризующаяся возрастанием риска инфаркта миокарда и смерти. Состояние нестабильной стенокардии в 50-70% случаев предшествует инфаркту миокарда и обычно требует госпитализации пациентов (Bahr R.D. et al, 2000).

Эффективность лечения нестабильной стенокардии в настоящее время далека от желаемой. По данным крупных исследований современных методов лечения (FRISC, PRISM, PURSUIT, TIMI IIb) риск инфаркта миокарда или смерти составил 2-16% в течение 4-6-недельного периода.

Важное значение для повышения эффективности лечения придают прогнозированию течения заболевания. С этой целью определяют факторы высокого риска жизнеопасных осложнений в ближайшие 4-6 недель, при наличии которых рекомендуют курс интенсивного медикаментозного лечения или инвазивные методы (AHA/ACC, 2000; ESC, 2000; Solomon D.H. et al, 2001).

Однако такой подход не позволяет динамично оценивать риск осложнений в ближайшие дни и своевременно назначать профилактическое лечение. В то же время проблема краткосрочной нестабильности ишемии миокарда остается мало исследованной. Можно предположить, что многодневное наблюдение за психосоматическими и средовыми факторами в сопоставлении с течением нестабильной стенокардии поможет выявить закономерности и связи, которые позволят разработать эффективную методику краткосрочного прогнозирования заболевания.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Перспективное изучение динамики психосоматических и средовых факторов у пациентов с нестабильной стенокардией для разработки методики краткосрочного прогнозирования течения заболевания.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Разработать методику интегральной оценки и мониторинга клинических, психоаффективных, вегетативных, гемодинамических, гелиогеофизических, метеорологических факторов и медикаментозного лечения.
2. Изучить особенности многодневной динамики ангинозных болей и описать основные варианты течения нестабильной стенокардии.
3. Сопоставить динамику психосоматических и средовых факторов с течением нестабильной стенокардии и изучить их взаимосвязи.
4. Исследовать закономерности развития эпизодов усиления ангинозных болей.
5. Оценить прогностическую значимость психосоматических и средовых факторов и выделить наиболее информативные признаки.
6. С помощью методов многомерного математического анализа разработать методику краткосрочного прогнозирования течения нестабильной стенокардии.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые разработана методика изучения многодневной динамики нестабильной стенокардии и комплекса психосоматических, средовых и лечебных факторов при многодневном наблюдении на основе искусственных нейронных сетей.

Впервые проведено клинко-инструментальное исследование многодневной динамики нестабильной стенокардии и выделены прогрессирующий, регрессирующий, монотонный, рецидивирующий, монопиковый и хаотический типы течения заболевания.

Впервые при нестабильной стенокардии исследована динамика экстракардиальных клинических симптомов во время многодневного наблюдения и выявлен феномен нарастания частоты симптомов в течение трех дней перед усилением ангинозных болей.

Впервые при многодневном наблюдении изучены связи течения стенокардии с одной стороны и экстракардиальных клинических симптомов, психоаффективного состояния, индикаторов вегетативной регуляции, центральной гемодинамики, метеорологических факторов, гелиогеофизической активности и медикаментозного лечения, с другой стороны.

Впервые исследованы связи вегетативных индикаторов сердечного ритма и ишемии миокарда с помощью корреляционного анализа и нейронных сетей при суточном мониторинге ЭКГ.

Впервые разработана методика краткосрочного динамического прогнозирования течения нестабильной стенокардии на основе искусственных нейронных сетей, включающая оценку психосоматических, средовых и лечебных факторов.

#### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

В течении нестабильной стенокардии выделены внекризисные, предкризисные и кризисные периоды. Для краткосрочного прогнозирования течения нестабильной стенокардии могут быть использованы такие признаки предкризисного периода, предшествующего усилению ангинозных болей, как усиление экстракардиальных клинических симптомов, нестабильность гемодинамических характеристик, а также изменение психоаффективного состояния и вегетативной активности.

При исследовании прогностической значимости средовых факторов наибольшее значение для прогноза неблагоприятного течения нестабильной стенокардии имеют значительные изменения атмосферного давления и магнитные бури.

Для более точного предсказания течения нестабильной стенокардии в ближайшие 1-3 дня и динамической корректировки прогноза может быть использована разработанная математическая методика краткосрочного динамического прогнозирования на основе обученных искусственных нейронных сетей.

Выявление психосоматических и средовых предикторов неблагоприятного течения нестабильной стенокардии делает целесообразным усиление проводимой антиангинальной терапии на ближайшие 4-5 дней. Это позволяет существенно снизить риск развития кризисных периодов в течении нестабильной стенокардии.

#### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Для анализа многоуровневых и скрытых взаимосвязей между психосоматическими, средовыми, лечебными факторами и течением нестабильной стенокардии адекватным математическим аппаратом исследования являются искусственные нейронные сети.
2. При многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии в большинстве случаев можно выделить внекризисные, предкризисные и кризисные периоды.
3. Предкризисный период, предшествующий усилению ангинозных болей, характеризуется учащением экстракардиальных клинических симптомов, изменением психоаффективного состояния и вегетативным дисбалансом, что отражает нарастающую дезадаптацию регуляторных процессов в организме.
4. В предкризисном периоде снижается устойчивость к метеорологическим и гелиогеофизическим факторам, связанная с ограничением адаптационных ресурсов организма.
5. Предложенный подход, включающий разработку искусственных нейронных сетей на основе психосоматических, средовых и лечебных факторов, позволяет осуществлять краткосрочное (за 1-3 дня) прогнозирование течения стенокардии.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Материалы работы опубликованы в 14 научных статьях и 2 монографиях. По результатам исследования оформлен патент №2033075 «Способ прогнозирования ишемической болезни сердца».

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 230 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 385 публикаций (98 отечественных и 287 зарубежных), и приложения. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 59 рисунками.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В условиях стационара проведено обследование 165 мужчин с нестабильной стенокардией, последовательно поступавших в кардиологическое отделение и давших согласие на проведение исследования. Средний возраст пациентов составил  $55.6 \pm 8.8$  лет.

Диагноз ИБС ставился на основании наличия типичного болевого синдрома, достоверных данных о перенесенном инфаркте миокарда (96 пациентов), результатов велоэргометрии в анамнезе (106 пациентов) и динамического мониторинга ЭКГ (94 пациента). У 12 пациентов была выполнена коронарная ангиография, подтвердившая наличие критического стеноза коронарных артерий.

Для постановки диагноза нестабильная стенокардия (I 20.0) использовали общепринятые критерии (Braunwald E. et al, 1994; ACC/AHA, 2000; ESC, 2000). В исследование не включали пациентов с анемией, дыхательной недостаточностью, гипертиреозом, тяжелой сердечной недостаточностью (3-4 функционального класса), сахарным диабетом в стадии декомпенсации и другими заболеваниями, которые могли повлиять на течение стенокардии.

Для лечения применяли нитраты (изосорбида динитрат 30-60 мг/сут, нитронг 19.5-26 мг/сут), бета-адреноблокаторы (пропранолол 40-120 мг/сут, атенолол 50-150 мг/сут) и антагонисты кальция (нифедипин 30-60 мг/сут, верапамил 120-320 мг/сут). Аспирин назначали в дозе 125-250 мг/сут, а

нефракционированный гепарин вводился подкожно в дозе 10-40 тыс. ед. в сут.

Многодневное наблюдение проведено у 107 пациентов с нестабильной стенокардией, из них 12 пациентов наблюдались в палате интенсивной терапии с крупноочаговым инфарктом миокарда и ранней постинфарктной стенокардией. Продолжительность ежедневного наблюдения одного человека в среднем составила  $16.8 \pm 7.1$  суток (от 8 до 36 дней), а суммарное время наблюдения - 1798 дней. Ежедневно два раза в фиксированное время суток (с 8 до 10 и с 13 до 17 ч) в течение всего периода наблюдения проводилось комплексное обследование, включавшее клиническую оценку состояния больного (ангинозных болей, экстракардиальных симптомов, психоаффективного состояния), регистрацию ЭКГ, показателей вегетативной активности и центральной гемодинамики. Кроме того, за период наблюдения были получены данные, отражающие ежедневное состояние метеорологических факторов, солнечной и геомагнитной активности. Среди наблюдаемых пациентов девять человек обследованы повторно с интервалом 9-28 месяцев. Исследование вегетативной активности и ее связи с ишемией миокарда при суточном мониторинговании ЭКГ проведено в отдельной группе, состоящей из 58 пациентов.

#### **ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ**

Несмотря на проводимую терапию при многодневном наблюдении зарегистрировано 85 эпизодов усиления ангинозных болей. Критериями эпизода усиления ангинозных болей выбраны следующие признаки:

1. Значительное возрастание частоты стенокардии, превышающее в 2 раза и более среднеквадратическое отклонение от среднесуточной величины за весь период наблюдения у каждого пациента (рисунок 1).
2. Затяжные приступы стенокардии, которые не купируются приемом нитроглицерина более 20 мин.



Верификация ишемической природы болей в грудной клетке проводилась по типичной клинической картине (загрудинная или прекардиальная локализация, давящий/сжимающий характер, эффект нитроглицерина) и ишемическим изменениям на ЭКГ во время боли (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на  $\geq 1$  мм, подъем сегмента ST  $\geq 1.5$

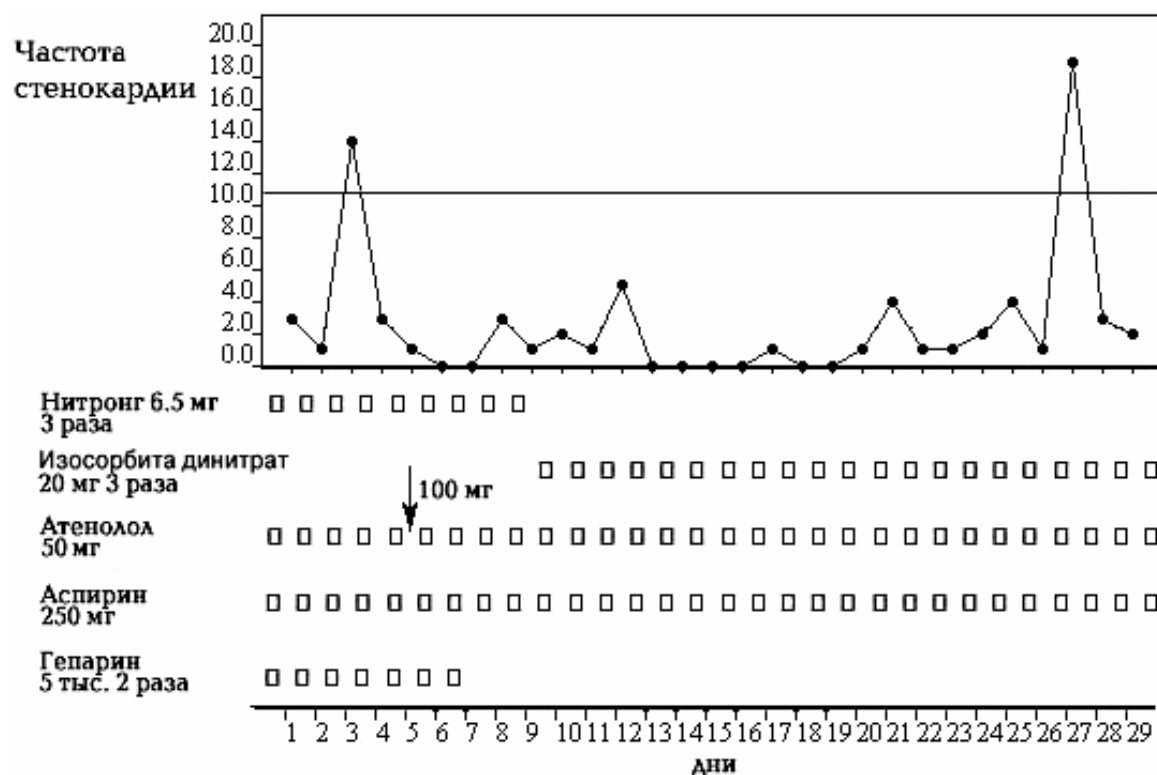


Рисунок 1. Сопоставление многодневной динамики частоты стенокардии и медикаментозного лечения. Горизонтальной линией отмечен пороговый уровень  $M+2\sigma$ .

При затяжных приступах стенокардии диагноз инфаркта миокарда исключался на основании оценки маркеров некроза и отсутствия типичных электрокардиографических изменений (стойкий подъем сегмента ST, появление зубца Q). В исследование не включали эпизоды усиления стенокардии, связанные с физической нагрузкой, существенно превышающей обычный для больного уровень или изменениями в фармакотерапии (перерывы, уменьшение дозы).

За весь период наблюдения в группе пациентов без инфаркта миокарда было зарегистрировано 72 эпизода усиления ангинозных болей, включая 48 случаев учащения стенокардии и 24 случая затяжных ангинозных болей, а

также один инфаркт миокарда. У пациентов с инфарктом миокарда наблюдали 10 эпизодов усиления стенокардии и два случая смерти (один от разрыва миокарда, второй - от фибрилляции желудочков).

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**Клиническая симптоматика.** Экстракардиальные клинические симптомы выявляли активно с использованием разработанной стандартизированной карты. Каждый симптом детально описывался - выясняли его частоту в течение суток, длительность, интенсивность (1 балл - слабый, 2 балла - умеренный, 3 балла - сильный, 4 балла - очень сильный), характер, локализацию, зоны иррадиации, время возникновения, провоцирующие факторы и способы ослабления симптома (рисунок 2).

**Психоаффективный статус.** Для оценки выраженности тревоги использовали шкалу тревоги Кови (Covi L. et al, 1979), а настроение пациентов оценивали с помощью шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery S.A., Asberg M. , 1979).

Временная связь ухудшения психического состояния и текущего тяжелого обострения стенокардии позволяла трактовать психические симптомы в рамках расстройства адаптации в форме депрессивной и тревожной реакции (F 43.2) у 54 пациентов. В том числе в 6 случаях регистрировали сочетание с дистимией (F 34.1), а в 4 случаях - с генерализованным тревожным расстройством (F 41.1).

Среди обследуемых 7.9% пациентов с нарушениями сна получали бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам), а препараты с антидепрессивным эффектом не применялись.

**Вегетативная регуляция.** Состояние вегетативной регуляции оценивали с помощью клинических симптомов (Вейн А.М. и соавт., 1998). Также анализировали структуру сердечного ритма, включая низкочастотные составляющие в диапазоне 0.04-0.15 Гц (LF - low frequency), отражающие преимущественно симпатическую активность, и высокочастотные состав-

ляющие в диапазоне 0.15-0.40 Гц (HF - high frequency), отражающие вагусную активность.

При многодневном исследовании вегетативные индикаторы сердечного ритма определяли с помощью резонансно-поисковых методов, обладающих большими возможностями для выявления скрытых относительно-периодических процессов (Чернышев М.К., Гаджиев М.П., 1983).

Исследование вариативности сердечного ритма непосредственно перед и во время эпизодов ишемии миокарда проводили с помощью спектрального анализа, реализованного в аппарате холтеровского мониторирования ЭКГ «Premier IV» (DRG, США). Для оценки ишемии миокарда применяли традиционные электрокардиографические критерии (ACC/АНА, 1999): горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм, подъем сегмента ST  $\geq 1.5$  мм. За 1392 часа регистрации электрокардиограммы выявлено 100 эпизодов ишемического смещения сегмента ST общей продолжительностью 2612 мин (в среднем  $26.1 \pm 32.3$  мин). Ишемические эпизоды в 34 случаях проявлялись спонтанной стенокардией, в 30 случаях - стенокардией напряжения, а 36 эпизодов были безболевыми.

Для оценки динамики вегетативных индикаторов сердечного ритма в каждом эпизоде ишемии миокарда выделяли 90-минутный исходный период, 30-минутный преишемический период, период ишемии миокарда (смещения сегмента ST) и 30-минутный постишемический период. Расчет показателей сердечного ритма проводился в последовательных 5-минутных интервалах. Для оценки степени отклонения HF и LF рассчитывали среднее значение и среднеквадратическое отклонение за весь исследуемый период времени и определяли пороговый уровень, равный  $M + 1.5\sigma$ .

Симптомы	Дата наблюдения																					
	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Стенокардия покоя																						
Стенокардия напряжения																						
Повышенное настроение								■	■													
Сниженное настроение				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Тревога															■							
Страх															■	■	■	■	■	■	■	■
Нарушение сна	#						#					#	#	>								
Гиперестезия кожи	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Парестезии																						
Головокружение																						
Сердцебиение																						
Тремор																						
Сухость во рту	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Потливость																						
Зябкость															■	■	■	■	■	■	■	■
Поллакиурия	◆	◆	◆	◆											◆	◆						
Заложенность носа									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Кашель																						
Аппетит	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Вздутие живота	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Урчание в животе	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Отрыжка																						
Боли в животе																						
Кардиалгии	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Головная боль	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Люмбалгия	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Фолликулит																						
Зуд кожи	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Рисунок 2. Многодневная динамика клинических симптомов у пациента Б.

Симпатический тип определяли в случае изменения величины LF в преишемическом периоде выше принятого порогового уровня, вагусный - при аналогичных изменениях величины HF, а неопределенный - в случае отсутствия существенных изменений LF и HF или одновременного их повышения.

**Гемодинамика.** Артериальное давление измеряли после 15-минутного отдыха в горизонтальном положении по методу Короткова в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Роуз Дж.А. и соавт., 1984).

Состояние центральной гемодинамики оценивали по методике W.Kubicek в модификации Ю.Т.Пушкаря с помощью трансторакальной тетраполярной реографии на аппарате «РПГ-2-02» и записью сигналов на полиграфе «Mingograf-34». Определяли ударный объем крови, минутный объем крови и общее периферическое сопротивление сосудов. Данная методика использовалась для динамической оценки показателей при многодневных наблюдениях у одного и того же пациента, что повышало информативность методики (Кубергер М.Б., 1992; Shoemaker W.C. et al, 2001).

## **ИССЛЕДОВАНИЕ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ**

**Солнечная и геомагнитная активность.** Оценка гелиогеофизической активности проводилась по ежедневным данным, предоставленными Иркутским институтом солнечно-земной физики РАН. Солнечную активность определяли по интегральным показателям (относительное число солнечных пятен, фотометрический пятенный индекс, индекс солнечных вспышек), признакам электромагнитного излучения (поток радиоизлучения в диапазоне 600 МГц и 2800 МГц, радиовспышки и рентгеновские вспышки), признакам корпускулярного излучения (позитронные и нейтронные вспышки, космическое излучение) и геомагнитной активности (геомагнитный индекс  $A_k$ , магнитные бури).

Интегральные характеристики солнечной активности были получены из международного центра Sunspot Index Data Center (Брюссель, Бельгия). Поток радиоизлучения в диапазоне 2800 МГц (10.7 см) оценивали по данным

Dominion Radio Astrophysical Observatory (Пентиктон, Канада), а в диапазоне 600 МГц - по данным станции Humain (Бельгия). Геомагнитный Ак-индекс вычислялся по данным магнитной обсерватории «Иркутск».

**Метеорологические факторы.** Для оценки состояния погоды использовали среднесуточные значения атмосферного давления, температуры, относительной влажности воздуха, скорости ветра по данным Иркутского гидрометеорологического центра. Данные о состоянии погоды были получены в регионарном метеорологическом пункте измерения, расположенного вблизи больницы, где проводилось настоящее исследование.

#### МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

В результате анализа психосоматических, средовых и лечебных факторов в сопоставлении с течением нестабильной стенокардии выделены внекризисный, предкризисный и кризисный периоды (рисунок 3). Предкризисный период включал 3 дня до эпизода значительного усиления ангинозных болей (кризиса). Для оценки значительных изменений исследуемых факторов в предкризисном периоде вначале определяли средние значения и их среднеквадратические отклонения у каждого пациента за весь период наблюдения. Существенными изменениями считали величины, превышающие пороговый уровень  $M+1.5\sigma$ . Прогностическую значимость надпороговых отклонений переменных оценивали используя расчет показателей чувствительности и прогноза положительного результата (ППР).

Оценка линейных связей между переменными проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различие между переменными оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, а частоты сравнивали с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ . Кластерный анализ (иерархические аггломеративные методы) использовали для выявления устойчивых группировок исследуемых факторов. Обработка данных вышеописанными статистическими методами проводилась с помощью программы «SPSS 10.07» (SPSS Inc., США). Графическое представление данных многодневного на-

блюдения и анализ всплесков проводили с помощью разработанной нами специализированной программы «FStat 5.3».

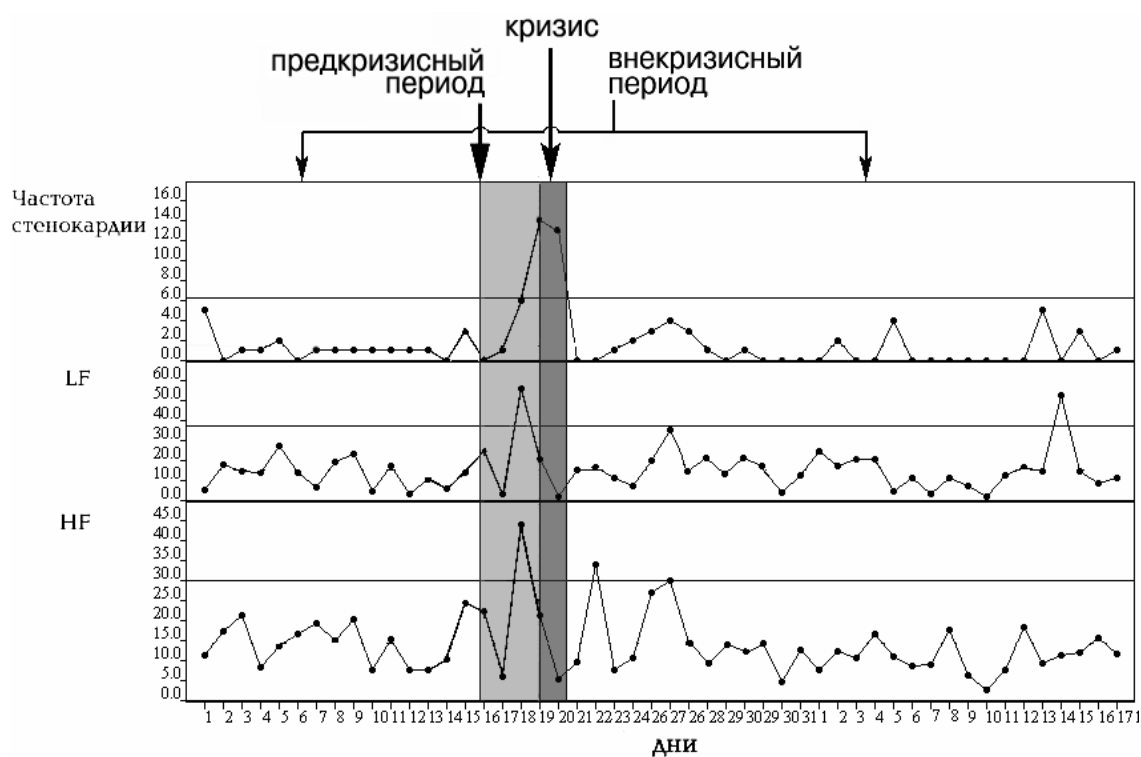


Рисунок 3. Оценка динамики исследуемых факторов при многодневном наблюдении. Горизонтальными линиями отмечены пороговые уровни.

Для разработки методики прогнозирования стенокардии использовали искусственные нейронные сети - математические методы, позволяющие эффективно выявлять скрытые нелинейные связи и обладающие способностью обучаться по мере накопления данных. Искусственные нейронные сети показали высокую эффективность прогнозирования различных процессов, но для исследования течения нестабильной стенокардии ранее не применялись (Горбань А.Н. и соавт., 1998; Корнеев В.В. и соавт., 2000). Разработку и обучение искусственных нейронных сетей осуществляли с помощью компьютерной программы «BrainMaker Professional 3.11» (California Scientific Software, США). Тестирование нейронной сети проводили на случайно выбранных данных, которые не включались в обучающую выборку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### МНОГОДНЕВНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

В результате анализа многодневной динамики ангинозных болей выделено шесть типов течения нестабильной стенокардии:

- «Прогрессирующий» - наблюдается тенденция к повышению ежедневной частоты стенокардии.
- «Регрессирующий» - регистрируется тенденция к снижению ежедневной частоты стенокардии.
- «Монотонный» - отмечается устойчивая ежедневная частота стенокардии.
- «Монопиковый» - за весь период наблюдения регистрируются единичные эпизоды усиления ангинозных болей.
- «Рецидивирующий» - повторяющиеся эпизоды усиления стенокардии развиваются с интервалом 3-6 дней.
- «Хаотический» - частые эпизоды усиления стенокардии развиваются через различные интервалы.

Среди 95 пациентов с нестабильной стенокардией без инфаркта миокарда в 37.9% случаев определялся монопиковый тип течения, в 17.9% - рецидивирующий, в 16.8% - регрессирующий, в 14.7% - хаотический, в 8.4% - монотонный, а в 4.2% - прогрессирующий.

Несмотря на проводимое в стационаре лечение при многодневном наблюдении у пациентов с нестабильной стенокардией без острого инфаркта миокарда у 67 из 95 пациентов (70.5%) наблюдали эпизоды усиления ангинозных болей, соответствовавшие вышеописанным критериям и наблюдавшиеся при монопиковом, рецидивирующем и хаотическом типе течения заболевания.

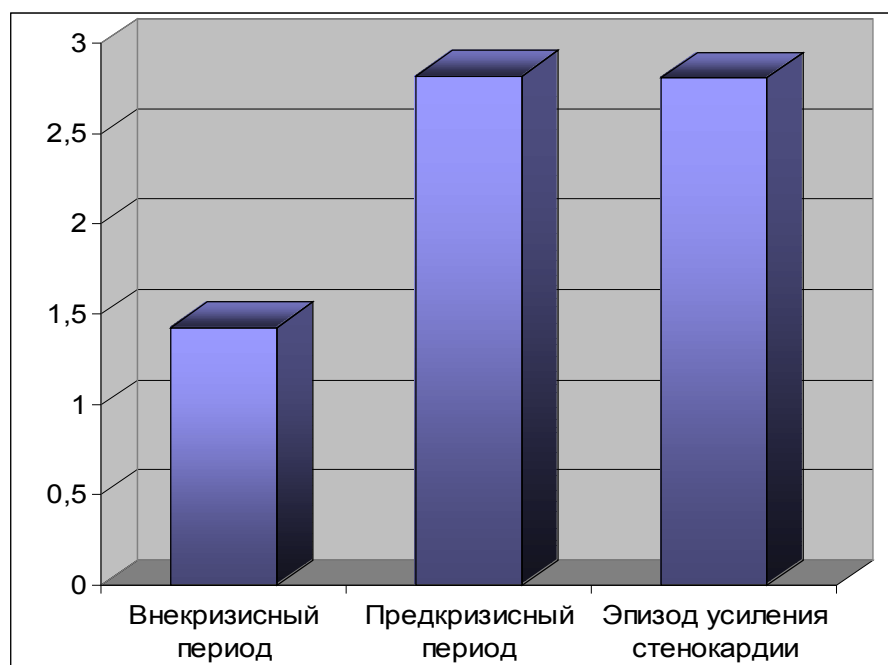
При затяжных ангинозных болях чаще встречался хаотический тип (в 46.4%), при учащении стенокардии покоя и напряжения - рецидивирующий тип течения заболевания (69.2 и 55.5% соответственно). Анализ сопряженности типа течения и формы стенокардии показал достоверность отмеченных особенностей ( $\chi^2=9.6$ ,  $p<0.05$ ).



## ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Проведен анализ частоты экстракардиальных клинических симптомов в различные периоды течения стенокардии. Выявлено, что в предкризисный период достоверно чаще ( $p < 0.01$ ) появляются или значительно увеличивают интенсивность экстракардиальные клинические симптомы (рисунок 4), включая изменение настроения, нарушения сна (затрудненное засыпание, частые просыпания, раннее пробуждение), слабость, боли (в области спины, головы или сердца), симптомы вегетативной дисфункции (сухость во рту, тремор, потливость), изменения аппетита, боли или дискомфорт в животе, проявления ринита (заложенность носа, насморк, чихание) и фолликулита.

В период усиления ангинозных болей также регистрировалось учащение экстракардиальных клинических симптомов: снижения настроения, нарушения сна, болей, сухости во рту, вздутия живота, проявлений ринита и фолликулита.



*Рисунок 4. Ежедневная частота появления или усиления экстракардиальных клинических симптомов в разные периоды нестабильной стенокардии.*

Прогностическое значение появления или усиления (более чем на два балла, например, со слабого до сильного) экстракардиальных клинических симптомов в предкризисном периоде представлено в таблице 1.

Таблица 1. Прогностическая информативность появления или усиления экстракардиальных клинических симптомов в предкризисном периоде.

Группы симптомов	Симптомы	Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
Психоаффективные	Снижение Настроения	31	59	43.7	52.5
	Повышение настроения	27	41	38.0	65.9
	Тревога	23	49	32.4	46.9
	Нарушение сна	49	65	69	75.4
	Слабость	27	44	38	61.4
	<b>Среднее</b>	<b>31.4</b>	<b>51.6</b>	<b>44.2</b>	<b>60.4</b>
Вегетативные	Сердцебиение	17	30	23.9	56.7
	Тремор	14	19	19.7	73.7
	Потливость	16	30	22.5	53.3
	Ощущение жара	3	6	4.2	50.0
	Зябкость	8	14	11.3	57.1
	Сухость во рту	27	39	27.0	69.2
	Поллакиурия	14	21	19.7	66.7
	<b>Среднее</b>	<b>14.1</b>	<b>22.7</b>	<b>18.3</b>	<b>61.0</b>
Гастроинтестинальные	Отсутствие аппетита	14	18	19.7	77.8
	Повышенный аппетит	13	15	18.3	86.7
	Боли в животе	19	28	26.8	67.9
	Изжога	13	21	18.3	61.9
	Тошнота	5	10	7.0	50.0
	Вздутие живота	13	18	18.3	72.2
	Урчание	8	12	11.3	66.7
	Запор	9	11	12.7	81.8
	Диарея	2	5	2.8	40.0
	Тенезмы	1	2	1.4	50.0
	<b>Среднее</b>	<b>9.7</b>	<b>14.0</b>	<b>13.7</b>	<b>65.5</b>
Респираторные	Ринит	28	31	39.4	90.3
	Боли в горле	14	26	19.7	66.7
	Кашель	9	16	12.7	56.3
	<b>Среднее</b>	<b>17</b>	<b>24.3</b>	<b>23.9</b>	<b>71.1</b>
Кожные	Фолликулит	17	24	26.1	70.8
	Геморрагии	4	8	5.6	50.0
	Зуд	10	16	14.1	62.5
	<b>Среднее</b>	<b>10.3</b>	<b>16</b>	<b>15.3</b>	<b>61.1</b>
Воспалительные	Фолликулит	17	24	26.1	70.8
	Ринит	28	31	39.4	90.3
	<b>Среднее</b>	<b>22.5</b>	<b>27.5</b>	<b>32.8</b>	<b>80.5</b>
Болевые	Головная боль	56	87	78.9	64.4
	Кардиалгии	50	70	70.4	71.4
	Боли в спине	39	43	54.9	90.7
	Боли в животе	19	28	26.8	67.9
	<b>Среднее</b>	<b>41.4</b>	<b>57.0</b>	<b>57.5</b>	<b>73.6</b>

Наилучшая чувствительность выявлена у болевых, психоаффективных и воспалительных симптомов, а лучший прогноз положительного результата - у воспалительных, болевых и респираторных симптомов. Сравнение частот симптомов в предшествующие обострению 1, 2 и 3 день с помощью Н-критерия Kruskal-Wallis ( $H=8.0$ ,  $p>0.05$ ) показало, что эти выборки принадлежат одной генеральной совокупности, т.е. могут быть проявлениями одного состояния организма - предкризисного периода.

Перед повторными эпизодами усиления стенокардии у многих пациентов (37.3%) регистрировали одни и те же клинические симптомы, в том числе и одинаковые последовательности симптомов. Например, у пациента Р. двум из трех эпизодов усиления стенокардии предшествовали головные боли с последующим нарушением сна, а у пациента Б<sub>1</sub>. во всех трех эпизодах вначале появлялись острые боли в нижних отделах живота (продолжительностью до 3 ч, облегчавшиеся после стула и отхождения газов), а затем головная боль.

Корреляционный анализ показал, что между экстракардиальными клиническими симптомами и частотой стенокардии линейные связи отсутствовали либо были слабыми.

Нейронные сети, включавшие экстракардиальные клинические симптомы, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 46.4% при ошибке до 5%, и в 78.4% при ошибке до 10%. После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты прогноза улучшились: до 67.6 и 83.7% соответственно.

#### **ПСИХОАФФЕКТИВНЫЙ СТАТУС**

В предкризисном периоде во многих случаях выявляли изменения психоаффективного состояния (появление или усиление симптомов, надпороговое увеличение шкал тревоги и депрессии), причем более информативными оказались симптомы изменения настроения (таблица 2).

*Таблица 2. Прогностическая информативность изменений психоаффективного статуса в предкризисном периоде.*

Признак	Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
Снижение настроения	31	59	43.7	52.5
Шкала депрессии	14	29	19.4	48.3
Повышение настроения	27	41	38	65.9
Тревога	23	49	32.4	46.9
Шкала тревоги	12	22	16.9	54.5

Между частотой стенокардии и шкалой депрессии выявлены слабая положительная корреляционная связь ( $r=0.24$ ,  $p<0.05$ ) при лаге в 1 день, а связи с другими признаками были недостоверными.

Нейронные сети, включавшие психоаффективные симптомы, шкалы тревоги и депрессии, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 33.2% при ошибке до 5%, и в 65% при ошибке до 10%. После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: до 51.7 и 95.3% соответственно.

#### **ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ**

Надпороговое повышение HF и/или LF в предкризисном периоде наблюдались в 49 из 65 эпизодов усиления ангинозных болей, что соответствовало чувствительности 75.4% и ППР 40.5%. Наиболее высокие показатели чувствительности и прогностической точности имели надпороговые подъемы LF и HF, особенно одновременные, перед учащением стенокардии покоя и появлением затяжных ангинозных болей.

Перед повторными эпизодами усиления стенокардии в 28 случаях из 54 (51.9%) изменения периодических составляющих сердечного ритма были сходным. В случае не менее трех повторных эпизодов – в 14 из 18 случаев

(77.8%) характер изменений вегетативных индикаторов сердечного ритма не менялся.

При исследовании линейных зависимостей выявлены слабые связи между частотой приступов стенокардии и ЧСС ( $r=0.19$ ,  $p<0.001$ ), а с остальными признаками связи были недостоверными.

Нейронные сети, включавшие вегетативные симптомы и индикаторы сердечного ритма, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 42.8% при ошибке до 5%, и в 79.6% при ошибке до 10%. После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: до 80.0 и 94.0% соответственно.

В отдельной группе пациентов проанализированы изменения вегетативных индикаторов сердечного ритма непосредственно перед эпизодами ишемии миокарда, зарегистрированные при холтеровском мониторировании ЭКГ (таблица 3).

*Таблица 3. Частоты вегетативных типов преишемического периода при различных формах ишемии миокарда.*

Тип	Форма ишемии миокарда			
	Стенокардия напряжения	Стенокардия спонтанная	Безболевая	Все формы
Вагусный	-	19 (55.9%)	5 (13.9%)	24 (24%)
Неопределенный	8 (26.7%)	8 (23.5%)	12 (33.4%)	28 (28%)
Симпатический	22 (73.3%)	7 (20.6%)	19 (52.8%)	48 (48%)
Всего	30 (100%)	34 (100%)	36 (100%)	100 (100%)

Большинство приступов стенокардии напряжения (73.3%) протекало с увеличением симпатической активности в преишемическом периоде, что достаточно очевидно, а вот перед развитием остальных эпизодов стенокардии во время физической нагрузки не отмечалось значимых изменений HF, LF и ЧСС. Перед спонтанной стенокардией чаще всего (55.9%) происходило увеличение высокочастотного компонента (HF) при одновременном сниже-

нии ЧСС, что указывает на преобладание парасимпатической активности. Эпизодам безболевого ишемии миокарда чаще всего (52.8%) предшествовали признаки увеличения симпатической активности. У 29 человек во время холтеровского мониторирования на ЭКГ зафиксировано от 2 до 4 эпизодов ишемии миокарда. Повторные эпизоды ишемии миокарда с идентичным вегетативным продромом отмечались у 6 пациентов (21%), причем у 4 из них была стенокардия напряжения с преобладанием симпатической активности.

*Таблица 4. Длительность смещения сегмента ST при различных вегетативных типах преишемического периода (мин,  $M \pm m$ ).*

Форма ишемии миокарда	Вегетативный тип		
	Симпатический	Неопределенный	Вагусный
Спонтанная стенокардия	12.1±4	14.3±6.9	20.9±4.0
Стенокардия напряжения	17.9±6.5	13.4±7.2	-
Безболевого ишемия	12.1±6.0	8.6±4.1	10.1±4.9

При использовании U-критерия Манна-Уитни отличия средних величин длительности ишемии при различных вегетативных типах преишемического периода оказались недостоверными и уровне значимости 5% (таблица 4).

Выявлена слабая линейная зависимость длительности депрессии сегмента ST с ЧСС ( $r=0.20$ ,  $p<0.05$ ) и LF ( $r=0.22$ ,  $p<0.05$ ), отражающая увеличение симпатической активности при большей продолжительности ишемии миокарда.

Нейронные сети, включавшие вегетативные индикаторы сердечного ритма, предсказывали длительность ишемии миокарда всех типов в 46.7% при ошибке прогноза до 5% и в 52.4% при ошибке до 10%.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА

Прогностическая информативность надпороговых отклонений гемодинамических факторов в предкризисном периоде в группах с артериальной гипертензией и без нее представлена в таблице 5.

Таблица 5. Прогностическая информативность надпороговых изменений гемодинамических факторов в предкризисном периоде.

Переменные	Предкризисный период		Общая частота		Чувствительность (%)		ППР (%)	
	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ
АДс	4	9	16	22	16	19.6	25	40.9
АДд	2	13	14	24	8	28.2	14.3	54.2
ЧСС	4	13	11	19	16	28.3	36.4	68.4
УО	8	9	16	24	34.8	22	50	37.5
МО	7	12	14	28	30.4	29.3	50	42.9
ОПСС	10	7	17	19	43.5	17.1	58.8	36.8

Примечание. АГ - артериальная гипертензия, АДс - систолическое АД, АДд - диастолическое АД, УО - ударный объем крови, МО - минутный объем крови, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов.

Различия показателей чувствительности и ППР в сравниваемых группах были недостоверными при сравнении частот с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ .

При корреляционном анализе с лагом 1-3 дня у пациентов с артериальной гипертензией выявлена слабая линейная зависимость частоты стенокардии с ЧСС ( $r=0.23$ ,  $p<0.001$ ), а у пациентов с нормальным АД - с диастолическим АД ( $r=0.23$ ,  $p<0.01$ ), минутным объемом крови ( $r=0.21$ ,  $p<0.05$ ) и ударным объемом крови ( $r=0.17$ ,  $p<0.05$ ).

Нейронные сети, включавшие гемодинамические факторы, позволяли прогнозировать частоту стенокардии у пациентов без артериальной гипертензии в среднем в 40.6% при ошибке до 5%, и в 60.3% при ошибке до 10%.

У пациентов с артериальной гипертензией прогноз был лучше: 57.5 и 80% соответственно. После того, как нейронным сетям было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: у пациентов с нормальным АД - до 82.2 и 80.7% при ошибках до 5 и 10%, у пациентов с повышенным АД - до 79.9 и 91.8% соответственно.

У пациентов с артериальной гипертензией наибольший вклад в прогноз внесли АД (диастолическое и систолическое) и ЧСС, а у пациентов без артериальной гипертензии - АД и МО.

#### **ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

При исследовании предкризисного периода выявлена относительно низкая чувствительность солнечных вспышек - 30.6% и магнитных бурь - 18.1%, при относительно высоком ППР - 66.7 и 92.9% соответственно. Таким образом, лишь малое число эпизодов усиления стенокардии может быть объяснено солнечной активностью, хотя влияние ее возмущений достаточно весомо.

Анализ сопряженности признаков в таблице частот показал отсутствие достоверной зависимости между типами стенокардии в период усиления и гелиогеофизическими показателями ( $\chi^2=8.3$ ,  $p>0.05$ ).

Выявлены слабые, но достоверные корреляционные зависимости частоты стенокардии с индексом солнечных вспышек ( $r=0.20$ ,  $p<0.01$ ), относительным числом солнечных пятен ( $r=0.11$ ,  $p<0.05$ ), фотометрическим пятненным индексом ( $r=0.14$ ,  $p<0.01$ ) и геомагнитным Ак-индексом ( $r=0.14$ ,  $p<0.01$ ).

Нейронные сети, включавшие факторы солнечной и геомагнитной активности, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 59.6% при ошибке до 5%, и в 82.2% при ошибке до 10%. После того, как нейронным сетям было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: до 78.8 и 91.6% соответственно.

Наибольший вклад в прогноз частоты стенокардии внесли фотометрический пятненный индекс, индекс солнечных вспышек и геомагнитный Ак-индекс.

#### **МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Перед эпизодами усиления стенокардии нередко наблюдались значительные изменения метеорологических факторов. Чувствительность метеоро-



рологических возмущений была достаточно низкая, а наилучшая точность прогноза выявлена у изменений атмосферного давления - 71.9% (таблица 6).

*Таблица 6. Прогностическая информативность метеорологических возмущений в предкризисном периоде.*

Факторы	Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
Атмосферное давление	23	37	32.4	71.9
Температура	13	29	18.3	44.8
Скорость ветра	19	45	26.8	42.2
Влажность	12	33	16.9	39.4

Примечание. ППР- прогноз положительного результата.

При корреляционном анализе определялись слабые линейные связи частоты стенокардии с атмосферным давлением ( $r=-0.18$ ,  $p<0.001$ ), скоростью ветра ( $r=0.16$ ,  $p<0.001$ ) и умеренные связи с температурой воздуха ( $r=0.35$ ,  $p<0.01$ ).

Нейронные сети, включавшие метеорологические факторы, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 51.9% при ошибке до 5%, и в 79.7% при ошибке до 10%. После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: до 75.1 и 92.8% соответственно. Среди метеорологических факторов наибольший вклад в прогноз вносили атмосферное давление и температура.

#### **МЕДИКАМЕНТНОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

При корреляционном анализе выявлены слабые отрицательные связи частоты стенокардии с бета-блокаторами ( $r=-0.13$ ,  $p<0.05$ ) и верапамилом ( $r=-0.15$ ,  $p<0.01$ ). Слабая связь с нифедипином имела положительную направленность ( $r=0.10$ ,  $p>0.05$ ), но была недостоверной. Положительная связь с гепарином ( $r=0.12$ ,  $p<0.05$ ), по-видимому, была обусловлена фактом назначения препарата в первые 5-10 дней, когда частота стенокардии была наибольшей.

Нейронные сети, включавшие дозовый режим медикаментозных препаратов, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 46.6% при ошибке до 5%, и в 50.9% при ошибке до 10%.

Наилучший прогноз был получен при смещении показателя частоты стенокардии на 1 и 3 дня, что могло отражать краткосрочный и отсроченный антиангинальный эффект. Невысокие показатели прогноза преимущественно были связаны со стабильным дозовым режимом лечения.

### СОЧЕТАНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

Для интегральной оценки динамики психосоматических, средовых и лечебных факторов в сопоставлении с течением нестабильной стенокардии использовали методы кластерного анализа. Наилучшие результаты получены при выборе метрики Махаланобиса для оценки расстояния между объектами, а метода группового среднего для определения межкластерного расстояния.

В результате анализа индивидуальных данных выяснено, что за день перед усилением стенокардии в 65.3% случаев (47 из 72 случаев) определяются кластеры, которые не встречаются в другие периоды наблюдения (рисунок 5).

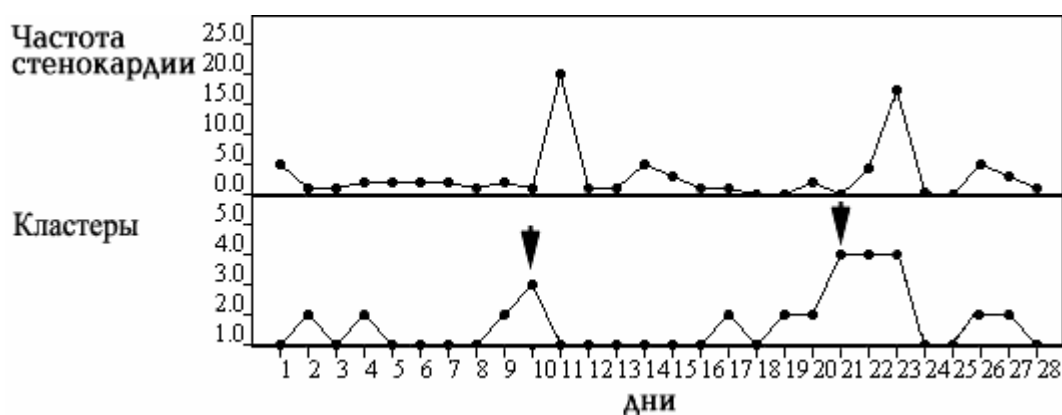


Рисунок 5. Динамика кластеров в сопоставлении с частотой стенокардии пациента М. Метрика Махаланобиса, метод группового среднего. Стрелками отмечены уникальные кластеры перед эпизодами усиления ангинозных болей.

У одного и того же пациента, повторны эпизодам усиления ангинозных болей предшествовали одинаковые кластеры в 58.3% случаев.

Учитывая преобладание нелинейных связей между частотой стенокардии, психосоматическими, средовыми и лечебными факторами были разработаны искусственные нейронные сети, включавшие все исследуемые факторы. Изучение краткосрочного прогноза осуществляли со сдвигом значений (лагом) исследуемых психосоматических, средовых и лечебных факторов на 1-3 значения (дня). Искусственные нейронные сети позволяли прогнозировать частоту стенокардии в среднем в 62.5% при ошибке до 5%, и в 78.6% при ошибке до 10%. После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты улучшились: до 80.6 и 89.0% соответственно.

Предсказание частоты стенокардии нейронными сетями, включавшими все исследуемые факторы, в большинстве случаев было достоверно лучшим по сравнению с нейронными сетями, включавшими переменные одного вида (таблица 7).

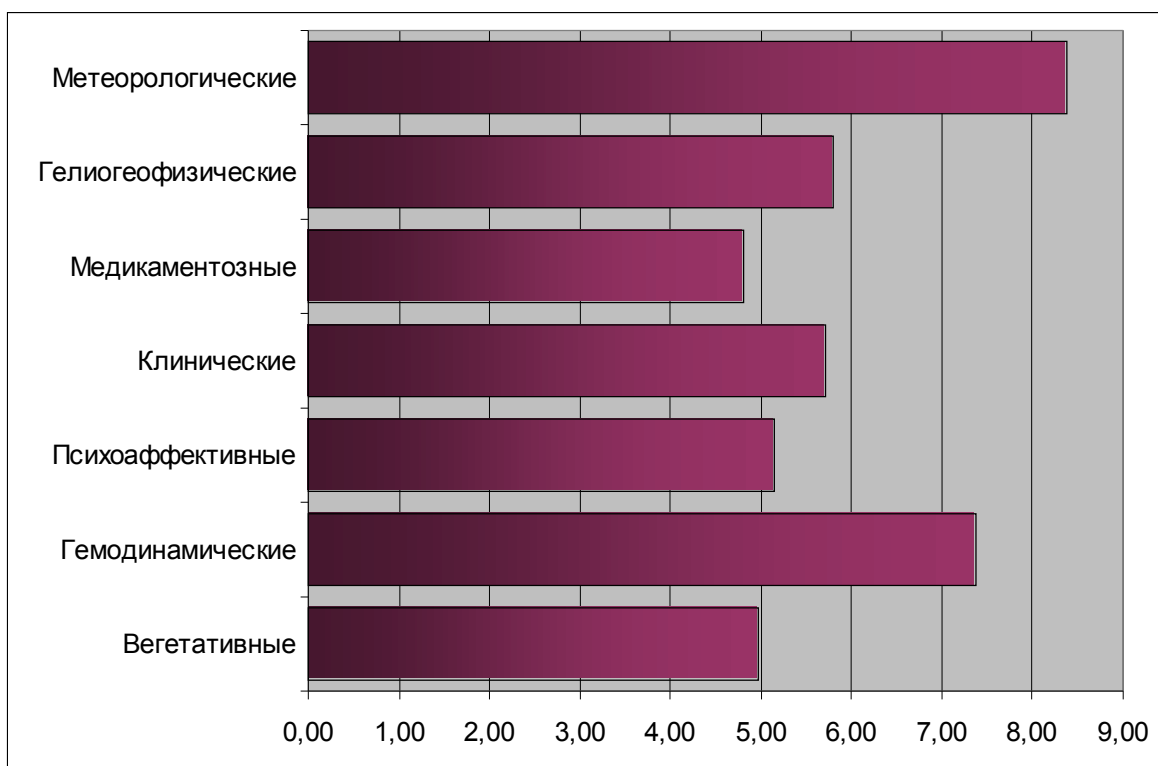
*Таблица 7. Сравнение прогноза нейронных сетей, включавших различные факторы при ошибке прогноза до 5%.*

Лag (сут)	Экстракардиальные симптомы	Психоаффективные факторы	Вегетативные факторы	Гемодинамические факторы	Гелиогеофизические факторы	Метеорологические факторы	Медикаментозное лечение	Все факторы
-1	44.7***	36.5***	55.3*	41.2***	40***	59.3*	51.4*	71.2
-2	30***	39.6***	45*	46.3*	70	55.5	36.4	66.3
-3	26.7**	23.5**	28**	41.3*	56	40.8*	51.7	50.0
Среднее	33.6	33.0	42.8	42.9	55.3	51.9	46.5	62.5

Примечание: \*-  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$  по критерию  $\chi^2$ .

Наибольшее значение в комплексный прогноз внесли метеорологические, гемодинамические и гелиогеофизические факторы (рисунок 6). Относительно низкий вклад антиангинального лечения можно объяснить малым влиянием медикаментозных препаратов на вариативность проявлений ише-

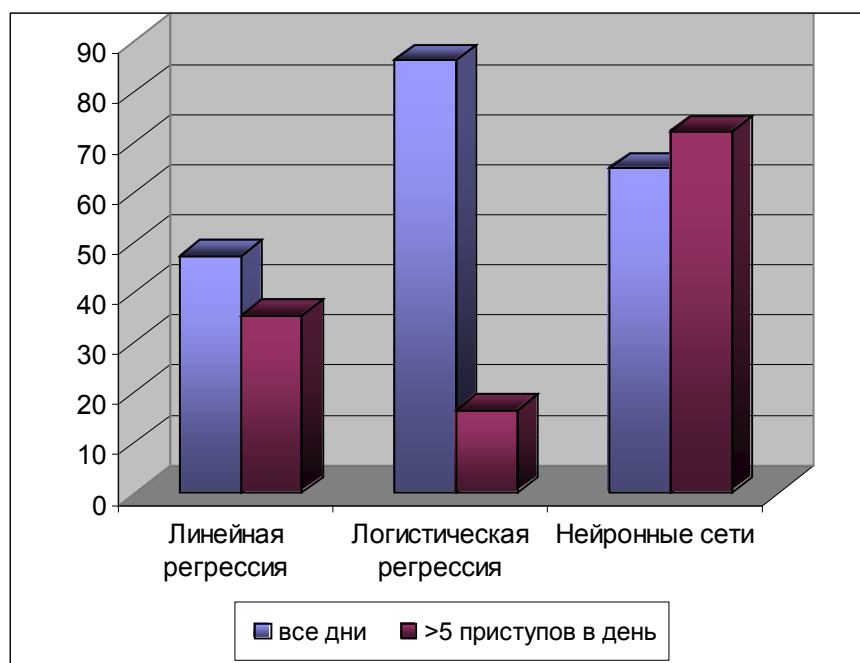
мии миокарда от дня ко дню. По-видимому, лечение в большей степени снижает средний уровень частоты антиангинальных симптомов. Обращает внимание различие весовых оценок при анализе факторов одного вида и всех исследуемых факторов. Поэтому, приведенные весовые оценки имеют значение только при рассмотрении всего комплекса факторов.



*Рисунок 6. Вклад факторов различных типов в комплексный прогноз стенокардии (в условных единицах -  $1/\text{средний ранг} * 100$ ).*

После сокращения числа факторов до наиболее информативных (психоаффективные, болевые и воспалительные симптомы, диастолическое АД, температура, атмосферное давление, фотометрический пятенный индекс, космическое излучение, поток радиоизлучения 600 МГц) точность прогнозирования уменьшилась в среднем на 4.9% ( $p > 0.05$ ).

Было проведено сравнение эффективности прогнозирования частоты стенокардии с помощью нейронных сетей, линейной и логистической регрессии (рисунок 7).



*Рисунок 7. Сравнение прогностических моделей. По оси ординат - средняя точность прогноза частоты стенокардии при лаге 1-3 дня с ошибкой до 5%.*

Невысокие показатели прогнозирования методом линейной регрессии очевидно объясняются слабыми линейными связями, выявленными при корреляционном анализе. При детальном рассмотрении результатов использования метода логистической регрессии выяснилось, что хотя ежедневная частота стенокардии прогнозировались в среднем с вероятностью 86.4%, дни с высокой частотой стенокардии предсказывались только в 16.4% случаев. В то время как прогностическая способность нейронной сети возрастала при увеличении частоты стенокардии.

С целью повышения эффективности прогнозирования нейронных сетей применяли увеличение числа скрытых слоев нейронов до двух и генетические вычислительные алгоритмы (таблица 8).

Улучшение результатов при использовании двухслойных нейронных сетей объясняется увеличением числа промежуточных искусственных нейронов, которые осуществляют основную вычислительную нагрузку.

*Таблица 8. Сравнение точности предсказания частоты стенокардии (в %) при различных модификациях нейронных сетей и ошибке до 5%.*

Лаг (сут)	Нейронные сети однослойные	Нейронные сети двухслойные	Генетические алгоритмы
-1	72.1	79.4	77.3
-2	63	77.3*	75.1*
-3	59.2	64.5	61.4
Среднее	64.8	72.4	71.3

Примечание: \*-  $p < 0.05$ .

Для повышения эффективности работы нейронных сетей также были использованы генетические вычислительные алгоритмы, основанные на создании некоторого количества нейронных сетей (популяции) с различными параметрами. Из этого набора нейронных сетей с помощью специальных методов отбора («мутация», «скрещивание») создавались новые нейронные сети, включавшие параметры сетей, давших лучший прогноз на предыдущем этапе. Положительными особенностями генетических алгоритмов является неподверженность застреванию в локальных минимумах и параллельность обработки данных.

Таким образом, прогностическая многофакторная модель, использованная в искусственных нейронных сетях, достаточно эффективно прогнозировала течение нестабильной стенокардии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Предложенная методика ежедневного наблюдения за психосоматическими и средовыми факторами позволяет изучать их взаимосвязи и характер индивидуального взаимодействия.
2. Выделены шесть типов течения нестабильной стенокардии при многодневном наблюдении: монопиковый, рецидивирующий, хаотический, прогрессирующий, регрессирующий и монотонный.
3. При нестабильной стенокардии в большинстве случаев можно выделить внекризисные периоды с относительно устойчивым течением стенокардии, предкризисные периоды, предшествующие усилению ангинозных болей за 1-3 дня, и кризисные периоды.
4. Предкризисные периоды характеризуются изменением психоаффективного состояния, усилением многих экстракардиальных клинических симптомов, колебаний вегетативных индикаторов сердечного ритма и гемодинамических показателей, что отражает неустойчивый характер регуляции физиологических функций.
5. При кластерном анализе в большинстве случаев выявлены уникальные группы психосоматических и средовых факторов перед эпизодами усиления ангинозных болей, характеризующие комплексную природу усиления ангинозных болей.
6. Повторным эпизодам усиления ангинозных болей в большинстве случаев предшествовали различные солнечные, геомагнитные и метеорологические возмущения и их сочетания, что отражает снижение стрессогенной толерантности в предкризисном периоде.
7. Развитие эпизодов значительного усиления стенокардии на фоне продолжающейся антиангинальной терапии свидетельствует о формировании феномена относительной терапевтической рефрактерности в предкризисном периоде.
8. Преобладание нелинейных связей между исследуемыми факторами, выявленное с помощью корреляционного и регрессионного анализа, искусствен-

ных нейронных сетей свидетельствует о сложном характере нарушения регуляции при нестабильном течении стенокардии.

9. Применение обученных искусственных нейронных сетей, включающих клинические, психоаффективные, вегетативные, гемодинамические, метеорологические, гелиогеофизические показатели и дозовый режим антиангинальных препаратов позволяет прогнозировать частоту стенокардии за 1-3 дня с вероятностью 72-79% и ошибкой до 5%.

10. Точность предсказания частоты стенокардии нейронными сетями возрастает при использовании генетических алгоритмов, увеличении числа скрытых слоев нейронов, и не снижается при включении наиболее информативных признаков. При этом нейронные сети давали более точный прогноз по сравнению с линейным и логистическим регрессионным анализом при более тяжелой стенокардии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При краткосрочном прогнозировании течения нестабильной стенокардии необходимо учитывать не только особенности клинического течения заболевания, но и оценивать динамику экстракардиальных клинических симптомов.

2. Наибольшей прогностической значимостью в отношении развития кризисного периода нестабильной стенокардии обладают такие психосоматические характеристики как усиление депрессивной симптоматики и симпатикотонии.

3. Из средовых факторов наибольшее прогностическое значение по отношению к кризисному периоду течения нестабильной стенокардии имеют выраженные изменения атмосферного давления и магнитные бури.

4. Для более точного предсказания течения нестабильной стенокардии целесообразно использовать разработанную математическую методику краткосрочного прогнозирования на основе обученных искусственных нейронных сетей.



5. Выявление описанных индикаторов неблагоприятного течения нестабильной стенокардии является основанием для усиления проводимой антиангинальной терапии на ближайшие 4-5 дней.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Беялов Ф.И. К оценке и прогнозу функционального состояния кардиологических больных/ Ф.И.Беялов, С.Г.Куклин, Л.И.Баженова//Актуальные проблемы теории и практики клинической медицины.- Иркутск, 1989.-С.16-27.
2. Дзизинский А.А. Математический анализ сердечного ритма в оценке и прогнозе функционального состояния кардиологических больных/А.А.Дзизинский, Ф.И.Беялов, С.Г.Куклин//Актуальные вопросы кардиологии.-Томск, 1993.-Вып.7.-С.36-39.
3. Дзизинский А.А. Патент №2033075 на изобретение «Способ прогнозирования течения ишемической болезни сердца» от 20.04.95/ А.А.Дзизинский, Ф.И.Беялов.
4. Дзизинский А.А. Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования вариабельности ритма сердца/А.А.Дзизинский, Ю.Ю.Смирнова, Ф.И.Беялов// Кардиология.-1999.-№1.-С.34-36.
5. Беялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств./Ф.И.Беялов.- М.:Медицинская книга, 2000.-350 с.
6. Беялов Ф.И. Неспецифические симптомы при обострениях стенокардии/Ф.И.Беялов//Сибирский медицинский журнал.-2000.-№4.-С.37-41.
7. Беялов Ф.И. Влияние метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца/Ф.И.Беялов//Иркутск, 2001.-12 с. Деп. в ВИНТИ 12.02.01. №171-В2001.
8. Беялов Ф.И. Влияние солнечной и геомагнитной активности на течение ишемической болезни сердца/Ф.И.Беялов//Иркутск, 2001.-18 с. Деп. в ВИНТИ 12.02.01. №172-В2001.
9. Беялов Ф.И. Прогнозирование течения нестабильной стенокардии/Ф.И.Беялов//Иркутск, 2001.-17 с. Деп. в ВИНТИ 10.05.01. № 1207-В2001.
- 10.Беялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта/Ф.И.Беялов.-М: Медицинская книга, 2001.-272 с.

- 11.Белялов Ф.И. Исследование механизмов нестабильного течения стенокардии/Ф.И.Белялов//Сибирский медицинский журнал.-2001.-№1.-С.32-36.
- 12.Белялов Ф.И. Многодневная динамика симптомов депрессии и тревоги при нестабильной стенокардии/Ф.И.Белялов, С.Г.Куклин//Сибирский медицинский журнал.-2001.-№4.-С.35-39.
- 13.Белялов Ф.И. Клиника продромального периода при обострениях стенокардии/Ф.И.Белялов//Клиническая медицина.-2001.-№8.-С.28-30.
- 14.Белялов Ф.И. Многодневная динамика вегетативной активности при нестабильной стенокардии/Ф.И.Белялов//Кардиология.-2001.-№4.-С.57-58.
- 15.Белялов Ф.И. Краткосрочное прогнозирование течения нестабильной стенокардии/Ф.И.Белялов// Кардиология.-2001.-№10.-С.81-85.
- 16.Симаненков В.И. Применение антидепрессантов в клинике внутренних болезней/В.И.Симаненков, Е.Г.Порошина, Э.А.Кашаева, Ф.И.Белялов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.-2002.-№1.-С.46-49.
- 17.Белялов Ф.И. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии/Ф.И.Белялов, С.Г.Куклин//Кардиология.-2002.-№1.-С.48-51.