

Белялов Ф.И., Куклин С.Г. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии. Кардиология. 2002;1:48-51.

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние вегетативной регуляции на течение нестабильной стенокардии с помощью оценки вариативности сердечного ритма при многодневном наблюдении. Выявлено, что между показателями вариативности сердечного ритма и антиангинальными препаратами (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) с одной стороны, и частотой стенокардии с другой, преобладали нелинейные связи.

Известно, что активность вегетативной нервной системы влияет на возникновение ишемии миокарда и ее проявлений. Например, увеличение симпатической активности повышает потребность миокарда в кислороде и может вызвать стенокардию напряжения, а также, наряду с ваготонией, способствует развитию вазоспазма [1,2,3].

Для косвенной оценки симпатической и парасимпатической активности в настоящее время широко используется изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [4]. Параметры ВСР исследовались у пациентов после инфаркта миокарда, в том числе для прогнозирования заболевания [4,5,6,7]. В то же время при нестабильной стенокардии, характеризующейся повышенным риском инфаркта миокарда и внезапной смерти ВСР исследована значительно меньше.

Цель данной работы заключалась в изучении связи частоты приступов стенокардии и ВСР у пациентов с нестабильной стенокардией при многодневном наблюдении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Многодневное наблюдение проведено у 118 мужчин с нестабильной стенокардией в возрасте до 75 лет, последовательно поступавших в кардиологическое отделение.

Диагноз ИБС выставлялся на основании наличия типичного болевого синдрома, достоверных данных о перенесенном инфаркте миокарда (76 пациентов), анамнестических результатов велоэргометрии (79 пациентов) и динамического мониторинга ЭКГ (54 пациента). У 12 пациентов была выполнена коронарная ангиография, подтвердившая наличие критического стеноза коронарных артерий. Диагноз нестабильной стенокардии устанавливался с соответствии с общепринятыми в кардиологической практике критериями [8, 9]: стенокардия покоя, длительностью более 20 мин; впервые возникшая стенокардия напряжения, соответствующая 3-4 функциональному классу; значительное повышение частоты или длительности стенокардии или снижение переносимости физических нагрузок (по меньшей мере на один функциональный класс и до 3-4 функционального класса).

Из исследования исключили 18 пациентов с выраженной анемией, дыхательной или сердечной недостаточностью, сахарным диабетом в стадии декомпенсации и другими заболеваниями, которые могли повлиять на течение стенокардии. Кроме того, пять пациентов отказались от исследования после первых дней наблюдения, а у 28 человек во время наблюдения приступов стенокардии зарегистрировано не было.

Возраст включенных в исследование 67 пациентов составлял 46-75 лет (в среднем 54.5 ± 4.9 года). У 53 пациентов перед госпитализацией наблюдалось развитие тяжелой стенокардии напряжения, в 19 случаях имелись затяжные приступы стенокардии покоя. Факторы риска в исследуемой группе: у 15 пациентов имелся сахарный диабет 2 типа, у 26 - артериальная гипертензия, у 29 - повышение уровня общего холестерина (>5.2 ммоль/л), 39 пациентов курили.

Продолжительность многодневного наблюдения за течением заболевания колебалась от 8 до 36 дней и в среднем составила 17.2 ± 7.9 дней. Ежедневно утром в фиксированное время суток с 7 до 9 ч в течение всего периода наблюдения проводилось обследование, включавшее клиническую оценку состояния больного (частота и длительность стенокардии, число таблеток нитроглицерина за прошедшие сутки), запись ЭКГ в 12 отведениях и кардиоинтервалограммы (рисунок 1).

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 (депрессия сегмента ST горизонтальная или косонисходящая на ≥ 1 мм, подъем сегмента ST ≥ 1.5 мм). При затяжных ангинозных болях диагноз инфаркта миокарда исключали, используя определение маркеров некроза миокарда и по отсутствию типичных изменений на ЭКГ.

Кардиоинтервалограмма регистрировалась в течение 20 минут после 15-минутного отдыха в положении лежа на спине, при произвольном дыхании, натощак или через 1.5-2 ч после еды. Электрический сигнал миокарда, полученный с помощью произвольных отведений ЭКГ, вводился в компьютер через специальное устройство с последующим определением продолжительности RR-интервалов [10]. Кардиоинтервалограмма обрабатывалась с помощью компьютерной программы «Зонд», разработанной в Институте эволюционной морфологии и экологии животных (Москва). Выявлялись статистические характеристики ВСР, в частности средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и коэффициент вариации (КВ), а также период и амплитуда низкочастотных волн сердечного ритма в диапазоне 0.04 - 0.15 Гц (low frequency, LF), отражающих преимущественно симпатическую активность, и высокочастотных волн в диапазоне 0.15 - 0.40 Гц (high frequency, HF), отражающие парасимпатическую активность [4]. Периодические составляющие сердечного ритма определялись с помощью резонансно-поисковых методов, которые, в отличие от спектрального анализа, не требуют стационарности временного ряда, точнее оценивают реальную периодичность и более устойчивы к артефактам [11].

Тактика ведения пациентов определялась врачами отделения в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении. Больные получали бета-блокаторы (обычно пропранолол в дозе 40-160 мг/сут), нитраты (изосорбит динитрат 60 мг/сут или пролонгированные формы нитроглицерина - сустак, нитронг - в дозе 19.2-25.6 мг/сут), антагонисты кальция (нифедипин короткого действия 30 мг/сут, верапамил 120-320 мг/сут), а также гепарин (10-40 тыс. ед. подкожно 5-10 дней) и аспирин 250 мг/сут. Бета-блокаторы и нитраты получали 39 пациентов, бета-блокаторы и нифедипин - 12 пациентов, верапамил и нитраты - 7 пациентов, нитраты с бета-блокаторами и нифедипином - 9 пациентов.

Для изучения зависимостей были подготовлены данные, включавшие ежедневные значения ВСП (ЧСС, КВ, LF, HF), а также доз антиангинальных препаратов (нитраты, бета-блокаторы, нифедипин, верапамил) и частоты приступов стенокардии в течение суток после оценки ВСП. Чтобы включить затяжные приступы стенокардии (>20 мин) использовали прием, приравнивающий один затяжной приступ к пяти обычным.

Многодневные данные каждого пациента объединили друг с другом в один массив, содержащий 1668 значений переменных. В связи со значительными индивидуальными различиями исследуемых переменных перед объединением данных проводили их нормирование ($(x_i - M) / \sigma$). Для оценки временных зависимостей между исследуемыми переменными, значения частоты стенокардии смещали последовательно на 1-3 значения назад относительно других независимых переменных, что соответствовало временному лагу 1-4 дня.

Ввиду существенных отличий распределений данных от нормального, линейные зависимости исследовали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена и t-статистики. Достоверность различия частот оценивали с помощью таблицы сопряженности и критерия χ^2 . Для статистического анализа использовали программу «SPSS» (SPSS Inc, версия 10.07).

Изучение нелинейных зависимостей проводили с помощью искусственных нейронных сетей, которые позволяют выявлять связи неизвестной и сложной формы [12,13,14]. В предыдущих исследованиях этот метод успешно применяли для диагностики и прогнозирования инфаркта миокарда [15,16,17,18]. В настоящей работе использовали нейронные сети, созданные с помощью программы «BrainMaker Professional» (California Scientific Software, версия 3.11). Переменные ВСП и медикаментозные препараты определяли как входные (независимые) переменные, а частоту приступов стенокардии как выходную (зависимую) переменную. Для устранения трендов и уменьшения чувствительности сети к предшествующим данным ряды перемешивали случайным образом. Кроме того, в данные вносились шумовые составляющие (5%), которые позволяют повысить способность сети к обобщениям, в противовес запоминанию фактов. Допустимая ошибка прогноза суточной частоты приступов стенокардии составляла 5-10%. Эффективность прогнозирования ежедневной частоты приступов стенокардии проверялась на выборках, включавших 20% исходных данных и не вошедших в обучающую выборку.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования линейных зависимостей между переменными ВСР, медикаментозными препаратами и частотой приступов стенокардии представлены в таблице 1. Между ЧСС и частотой приступов стенокардии на интервале 1-4 дня выявлены слабые линейные связи, а слабые связи с другими переменными ВСР (КВ, LF и HF) регистрировались при лаге 3-4 дня.

Слабые отрицательные линейные зависимости выявлены между частотой стенокардии с одной стороны и дозами нитратов, бета-блокаторов и верапамила с другой стороны. С нифедипином связь имела положительную направленность, что усиливает имеющуюся настороженность в отношении короткодействующих форм нифедипина даже в сочетании с бета-блокаторами. Хотя в исследовании HINT при нестабильной стенокардии негативного эффекта при сочетании с бета-блокаторами не выявили [19]. Положительная связь с гепарином по-видимому была обусловлена фактом назначения препарата в первые 5-10 дней, когда частота стенокардии была наибольшей. Заметим, что с помощью корреляционного анализа изучали связи многодневной вариативности частоты приступов стенокардии и доз антиангинальных препаратов, а не общую эффективность последних.

Для исследования нелинейных зависимостей использовали нейронные сети, включающие переменные ВСР (таблица 2). Как видно из таблицы лучшие результаты прогнозирования частоты стенокардии были получены при лаге 1-3 дня. Переменные ВСР могли предсказать частоту стенокардии за 1-3 дня в 58.1-62.9% с ошибкой до 5% и в 77.4-81.3% с ошибкой до 10%. Анализ величины вкладов различных переменных в прогноз (чувствительность входов) дал такую последовательность в порядке снижения весовых значений: ЧСС - HF - КВ - LF.

После того, как нейронным сетям, включающим переменные ВСР, было предложено прогнозировать только дни с частотой стенокардии более 5 приступов в сутки, существенно (на 15-20%) и достоверно возросла их прогностическая способность, особенно при самом жестком пороге ошибок в 5% (таблица 2). Полученные результаты свидетельствуют о возрастании роли вегетативной активности при усилении ишемии миокарда либо вследствие особенностей регуляции, либо вследствие повышения чувствительности к вегетативным стимулам.

Заметим, что мы не ставили целью получить наилучшие результаты прогноза частоты стенокардии, что можно было сделать путем увеличения числа скрытых слоев нейронной сети или применения генетических алгоритмов программы «Genetic Training Option» (California Scientific Software).

При сравнении с результатами корреляционного анализа становится очевидным преобладание нелинейной зависимости ВСР и частоты приступов стенокардии, свидетельствующее о переходе системы регуляции на более сложный уровень при нестабильных состояниях.

В связи с возможным воздействием медикаментов на ВСР и соответствующим влиянием на результаты оценки связей ВСР с частотой стенокардии, был проведен

корреляционный анализ между суточными дозами лекарственных препаратов и переменными ВСР (таблица 3). Нитраты мало влияли на ВСР, аналогично результатам других исследователей [20]. Бета-блокаторы и верапамил снижали ЧСС, нифедипин повышал ЧСС, а связи этих препаратов с остальными переменными были недостоверными.

Результаты использования нейронных сетей, включавших медикаментозные препараты, для прогноза частоты стенокардии представлены в таблице 4. Наилучший прогноз частоты стенокардии был получен при смещении переменной частоты стенокардии на 3 дня. В то же время такие различия не следует преувеличивать ввиду значимого элемента случайностей при обучении нейронных сетей [12,13]. Существенная роль нелинейного характера зависимости, по-видимому, обусловлена сложностью клинико-фармакологического действия медикаментозных препаратов и индивидуальными различиями.

Сравнение частот положительных предсказаний при различных интервалах прогноза (1-4 дня) с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 не выявило достоверных различий. Этот факт свидетельствует нежесткой временной связи исследуемых переменных и проявлений ишемии миокарда. Ни в одном из тестовых исследований сеть не смогла предсказать всех фактов с заданным порогом ошибки (5-10%), что очевидно объясняется невозможностью объяснить вариативность ишемии миокарда только вегетативными влияниями и лечением.

ВЫВОДЫ

1. При нестабильной стенокардии между переменными ВСР с одной стороны, и частотой стенокардии с другой, выявляются нелинейные связи, которые позволяют тем лучше дать прогноз количества приступов, чем более выражено ухудшение состояния больного.
2. Нет строгой синхронности (в пределах 1-3 суток) между появлением наиболее информативных сдвигов в ВСР и днем ухудшения состояния пациента с нестабильной стенокардией.
3. Между дозами антиангинальных препаратов (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) и изменениями частоты приступов стенокардии преобладает нелинейная зависимость.

Таблица 1. Корреляционные связи между частотой стенокардии, переменными ВСР и медикаментозным лечением.

| Лаг (сут) | Вегетативные переменные | | | | Лечение | | | | |
|-----------|-------------------------|---------|--------|---------|---------|----------------|-----------|-----------|---------|
| | LF | HF | KB | ЧСС | Нитраты | Бета-блокаторы | Нифедипин | Верапамил | Гепарин |
| -1 | -0.04 | -0.06 | -0.02 | 0.20*** | -0.14** | -0.16 | 0.09 | -0.15** | 0.1 |
| -2 | -0.07 | -0.04 | 0.02 | 0.17** | -0.13* | -0.12* | 0.1 | -0.15** | 0.13* |
| -3 | -0.13* | -0.14* | -0.10 | 0.21*** | -0.12* | -0.10 | 0.10 | -0.13 | 0.14* |
| -4 | -0.12* | -0.18** | -0.15* | 0.22*** | -0.11 | -0.10 | -0.12 | -0.12* | 0.12* |

Примечание: достоверность коэффициентов корреляции: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Таблица 2. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включающих вегетативные переменных.

| Лаг (сут) | Ошибка <10% | | Ошибка <5% | |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | все приступы | ≥5 приступов | все приступы | ≥5 приступов |
| -1 | 80 | 92.5 | 62.9 | 82.1*** |
| -2 | 81.3 | 95.0* | 58.1 | 78.0*** |
| -3 | 77.4 | 94.4* | 59.0 | 79.8*** |
| -4 | 69.0 | 93.2 | 53.8 | 54.5 |

Примечание: различия частот по критерию χ^2 : * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$.

Таблица 3. Корреляционные связи между медикаментозными препаратами и переменными ВСР.

| ВСР | Медикаментозные препараты | | | | |
|-----|---------------------------|----------------|-----------|-----------|---------|
| | Нитраты | Бета-блокаторы | Нифедипин | Верапамил | Гепарин |
| ЧСС | -0.06 | -0.17* | 0.27*** | -0.11** | 0.14* |
| КВ | -0.08 | 0.10 | -0.10 | 0.10 | 0.07 |
| HF | -0.02 | 0.08 | -0.16 | 0.10 | 0.01 |
| LF | -0.03 | 0.04 | -0.13 | 0.02 | 0.04 |

Примечание: достоверность коэффициентов корреляции:

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Таблица 4. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включающих медикаментозные препараты.

| Лаг (сут) | Ошибка <10% | Ошибка <5% |
|-----------|-------------|------------|
| -1 | 81.4 | 61.4 |
| -2 | 81.8 | 60.6 |
| -3 | 85.5 | 67.7 |
| -4 | 77.6 | 58.6 |

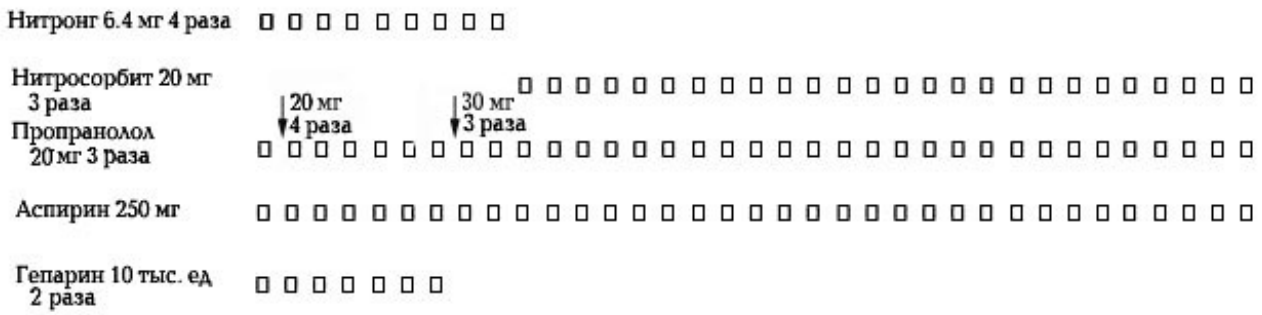
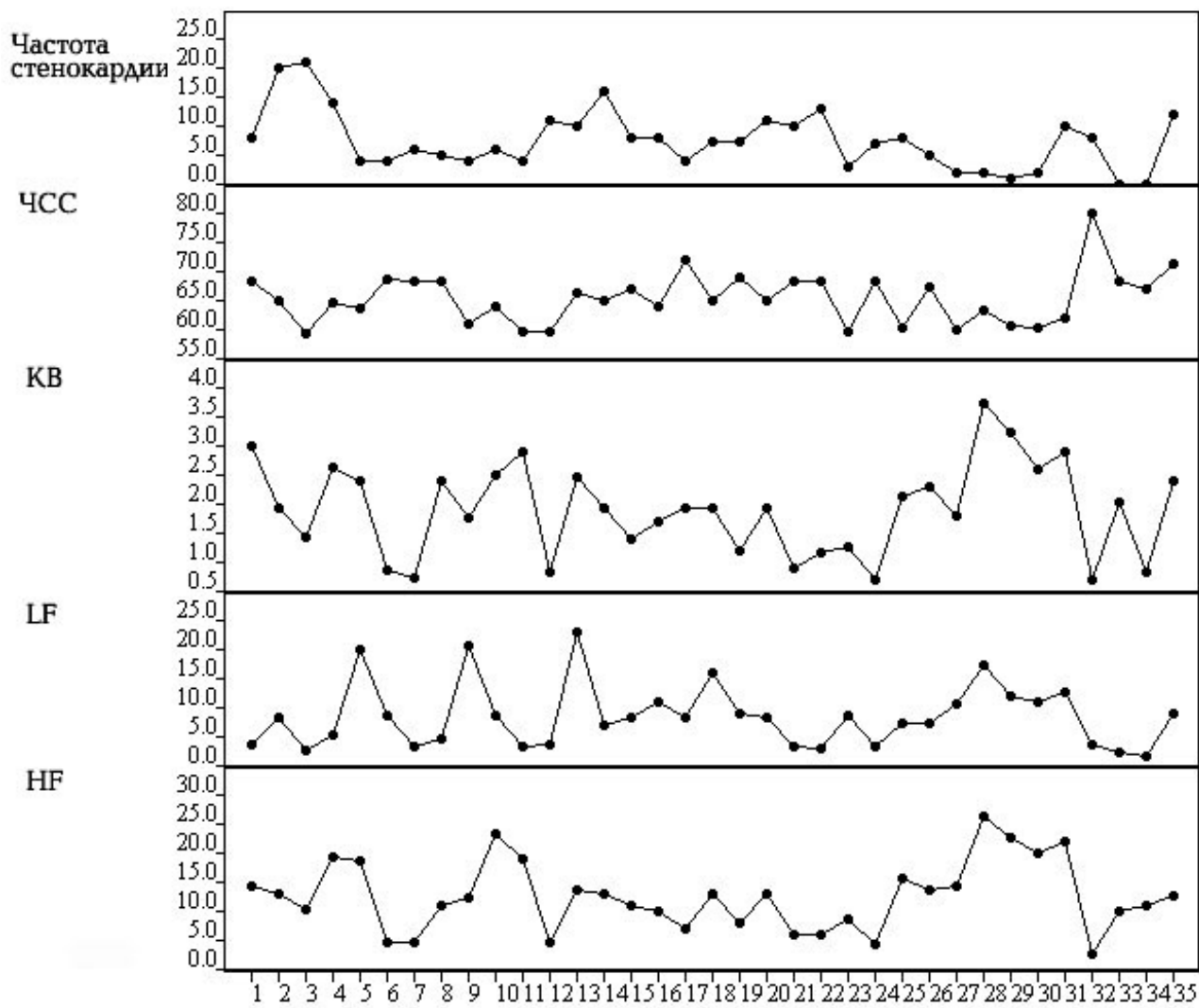


Рисунок 1. Сопоставление динамики частоты приступов стенокардии, ВСП и лечения. По оси абсцисс - дни наблюдения, по оси ординат - мониторируемые переменные: ЧСС (уд/мин), КВ (%), амплитуда LF (мсек) и HF (мсек).

ЛИТЕРАТУРА

1. Miwa K., Igawa A., Miyagi Y. et al. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment. *Am Heart J* 1998;135:762-771.
2. Takusagawa M., Komori S., Umetani K. et al. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999;82:75-81.
3. Inazumi T., Shimizu H., Mine T., Iwasaki T. Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J* 2000;64:197-201.
4. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
5. AHA/ACC Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:912-948.
6. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. *Кард* 1997;2:61-69
7. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. *Кард* 1997;3:74-81.
8. Braunwald E., Mark D.B., Jones R.H. et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical practice guideline. АНCPR, NHBLI 1994.
9. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-1432.
10. Чуканов В.В., Куклин С.Г. Анализатор сердечного ритма на базе ЭВМ. В кн.: Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. Иркутск 1985;41.
11. Чернышев М.К. Резонансно-поисковые вычислительные методы анализа скрытых колебательных процессов в живых системах. В кн.: Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М 1976;11-34.
12. Горбань А.Н., Дунин-Барковский В.Л., Кирдин А.Н. и др. Нейроинформатика. Новосибирск 1998.
13. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. Пер. с англ. М 2000.
14. Корнеев В.В., Гарев А.Ф., Васютин С.В., Райх В.В. Базы данных. Интеллектуальная обработка информации. М 2000.

15. Selker H.P., Griffith J.L., Patil S. et al. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J Investig Med* 1995;43:468-476.
16. Lapuerta P., Azen S.P., LaBree L. Use of neural networks in predicting the risk of coronary artery disease. *Comput Biomed Res* 1995;28:38-52.
17. Kennedy R.L. et al. An artificial neural network system for diagnosis of acute myocardial infarction in the accident and emergency department: evaluation and comparison with serum myoglobin measurements. *Comput Meth Progr Biomed* 1997;52:93-103
18. Россиев Д.А. Медицинская нейроинформатики. В кн.: Горбань А.Н., Дунин-Барковский В.Л., Кирдин А.Н. и соавт. *Нейроинформатика Новосибирск* 1998.
19. Lubsen J., Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60(2):18A-25A.
20. Wennerblom B., Lurje L., Westberg S. et al. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris. *Cardiology* 1998;89:87-93.