

**Белялов Ф.И. Исследование механизмов нестабильного течения стенокардии. Сибирский медицинский журнал. 2001;1:32-6.**

## РЕФЕРАТ

В работе изучено влияния вегетативной регуляции и гелиогеомагнитных факторов на течение нестабильной стенокардии при многодневном наблюдении у 67 пациентов. С помощью нейронных сетей выявлены существенные нелинейные взаимосвязи исследуемых переменных, сила которых возрастает по мере увеличения частоты стенокардии. Показано, что наличие вегетативного дисбаланса усиливает влияние солнечной и геомагнитной активности на выраженность ишемии миокарда.

Нестабильная стенокардия нередко предшествует инфаркту миокарда и внезапной смерти, которые могут развиваться даже в условиях стационарного лечения [16]. В настоящее время основными механизмами нестабильного течения стенокардии считают повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки [5,6]. Однако на коронарно-миокардиальном уровне не удается в достаточной степени объяснить нестабильное течение заболевания.

Быстрая динамика течения ишемии миокарда предполагает участие нейрорегуляторных механизмов. В предшествующих исследованиях активно изучалась симпатическая и парасимпатическая активность непосредственно перед развитием эпизодов ишемии миокарда [11,13], однако состояние фонового уровня вегетативной активности изучено недостаточно. В ряде работ показано негативное влияние солнечной и геомагнитной активности на частоту развития инфаркта миокарда [1,2], в то же время мало подобных исследований течения стенокардии [3].

Цель данной работы заключается в изучении влияния вегетативной регуляции и гелиогеомагнитных факторов на течение нестабильной стенокардии при многодневном наблюдении.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Многодневное наблюдение проведено у 67 больных с нестабильной стенокардией мужского пола в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст  $54.5 \pm 4.9$  года), последовательно поступавших в кардиологическое отделение и давших согласие на проведение исследования. У всех пациентов имелась прогрессирующая стенокардия напряжения, в том числе у 39 - спонтанная стенокардия.

Продолжительность непрерывного ежедневного наблюдения за больными составила  $17.2 \pm 7.9$  дней, а суммарное - 1152 дня. Ежедневно два раза в фиксированное время суток в течение всего периода наблюдения проводилась клиническая оценка состояния больного, регистрация ЭКГ и 15-минутную кардиоинтервалограмму. С помощью компьютерной программы «Зонд» (Институт эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н.Северцова) в кардиоинтервалограмме выявляли низкочастотные волны сердечного ритма в диапазоне 0.04 - 0.15 Гц (low frequency, LF), отражающие преимущественно симпатиче-

скую активность, и высокочастотные волны в диапазоне 0.15 - 0.40 Гц (high frequency, HF), отражающие парасимпатическую активность [4,7].

Лечение осуществлялось антиангинальными (бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция) и противотромботическими препаратами в стабильных дозах. Для максимального снижения хронотропных влияний лекарственных средств на сердечный ритм использованы непролонгированные формы препаратов, а исследования проводили до приема лекарств утром и повторно через 6-8 часов.

Оценка гелиогеофизических параметров проводилась по ежедневным данным, представленными Иркутским институтом солнечно-земной физики. Солнечная активность оценивалась по потоку радиоизлучения в диапазоне 600 и 2800 МГц, индексу рентгеновских вспышек, числу солнечных пятен, фотометрическому пятенному индексу и индексу солнечных вспышек. Изменения напряженности магнитного поля Земли определялись по геомагнитному индексу.

Исследование линейных взаимосвязей между частотой стенокардии с одной стороны, вегетативными и гелиогеофизическими переменными с другой стороны проводилось с помощью непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (программа "SPSS 10.0", SPSS Inc), а нелинейные связи оценивались однослойными нейронными сетями типа обратного распространения (программа "BrainMaker Professional 3.11", California Scientific Software).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении линейных взаимосвязей между вегетативными переменными и частотой стенокардии выявлено отсутствие или незначительные корреляционные зависимости. Коэффициенты корреляции между частотой стенокардии и HF, LF и ЧСС составили соответственно -0.02, -0.08 и 0.14.

Для выявления нелинейных связей использовали нейронные сети. После обучения сети, прогнозировали частоту стенокардии при разном уровне допустимых ошибок и времени прогноза (таблица 1).

*Таблица 1. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включающих вегетативные переменные.*

Лаг прогноза (дни)	Точность >85%		Точность >90%		Точность >95%	
	все приступы	≥5 приступов	все приступы	≥5 приступов	все приступы	≥5 приступов
1	93.4	96.2	84.9	92.5	51.9	82.1***
2	93	98	87	95*	48	78***
3	93.6	97.9	87.2	94.4	42.6	79.8***
4	93.2	96.6	87.5	93.2	54.5	54.5

Примечание: \*-  $p < 0.05$ , \*\*\*- $p < 0.001$ .

Как видно из таблицы между вегетативными переменными и частотой стенокардии существуют отчетливые нелинейные связи. После того, как сети было

предложено прогнозировать только дни с частотой стенокардии более 5 приступов, прогностическая способность нейросети значительно возросла, особенно при самом жестком пороге ошибок в 5%. При точности прогноза 85-90% частота правильных решений повышалась недостоверно, что можно объяснить высокой исходной точностью прогноза. Такие результаты свидетельствуют о существенном возрастании роли вегетативной регуляции при более выраженной ишемии миокарда.

При сравнении частот положительных предсказаний при различных интервалах прогноза (1-4 дня) с помощью таблиц сопряженности достоверных различий не выявлено ( $X^2=7.2$ ,  $p>0.05$ ). Этот факт свидетельствует об отсутствии жесткой временной связи вегетативных событий и патологических реакций организма человека.

Изучение линейных взаимосвязей между гелиогеофизическими параметрами и частотой стенокардии (таблица 2) выявило слабые линейные зависимости или их отсутствие.

*Таблица 2. Линейные корреляционные связи между частотой стенокардии и гелиогеофизическими параметрами.*

Показатель	Гелиогеофизические переменные						
	AK	RI	PPSI	F600	F2800	COS	XFI
Средний коэффициент корреляции	0.08	0.11*	0.12**	-0.01	0.08	0.01	0.17**

Примечание. AK-геомагнитный индекс, RI-число Вольфа, PPSI-фотометрический пятенный индекс, F600-поток солнечного излучения 600 МГц, F2800-поток солнечного излучения 2800 МГц, COS-космическое излучение, XFI-индекс солнечных вспышек. \*-  $p<0.05$ , \*\*- $p<0.01$ .

Для выявления нелинейных связей между параметрами солнечной и геомагнитной активности с одной стороны, и частотой стенокардии с другой стороны, был проведен нейросетевой анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

Достаточно высокая точность прогнозирования частоты стенокардии свидетельствует о наличии нелинейных связей. Нейронная сеть значительно лучше прогнозировала дни с частотой стенокардии более 5 приступов, что отражает существенное возрастание роли гелиогеофизической активности при более выраженной ишемии миокарда.

По-видимому, временная связь гелиогеофизических событий и ишемия миокарда нежесткая, поскольку при сравнении частот положительных предсказаний при различных интервалах прогноза (1-4 дня) с помощью таблиц сопряженности достоверных различий выявлено не было ( $X^2=8.9$ ,  $p>0.05$ ).

*Таблица 3. Прогнозирование частоты стенокардии с помощью нейронных сетей, включающих гелиогеофизические переменные.*

Лаг	Точность >85%	Точность >90%	Точность >95%
-----	---------------	---------------	---------------

прогноза (дни)	все приступы	≥5 приступов	все приступы	≥5 приступов	все приступы	≥5 приступов
1	94.3	96.2	84.9	93.4*	59.4	80.2***
2	93	97	84	92	64	75
3	90.4	95.7	77.7	89.4*	55.3	80.9***
4	87	90.9	77.3	90.9	52.3	88.5***

Примечание: \*- p<0.05, \*\*\*-p<0.001.

Для изучения степени влияния гелиогеофизических факторов на вегетативную регуляцию провели корреляционный анализ, показавший наличия слабых линейных связей (таблица 4).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между гелиогеофизическими и вегетативными переменными.

Гелиогеофизические переменные	Вегетативные переменные		
	ЧСС	LF	HF
RI	0.12**	-0.26***	-0.16***
PPSI	0.12**	-0.24***	-0.14***
F600	0.15***	-0.03	-0.07
F2800	0.17**	-0.22***	-0.16***
COS	0.12**	-0.17***	-0.09*
XFI	0.12**	-0.22***	-0.11
АК	-0.04	-0.03	0.01

Примечание. АК-геомагнитный индекс, RI-число Вольфа, PPSI-фотометрический пятенный индекс, F600-поток солнечного излучения 600 МГц, F2800-поток солнечного излучения 2800 МГц, COS-космическое излучение, XFI-индекс солнечных вспышек. \*- p<0.05, \*\*- p<0.01, \*\*\*-p<0.001.

При анализе нелинейных связей (таблица 5) обращает внимание, что гелиогеомагнитные факторы хуже прогнозируют вегетативные переменные, чем частоту стенокардии.

Таблица 5. Прогнозирование вегетативных переменных с помощью нейронных сетей, включающих гелиогеофизические переменные.

Лаг прогноза (дни)	Точность >85%		Точность >90%		Точность >95%	
	HF	LF	HF	LF	HF	LF
1	69.8	68.9	55.7	50.9	32.1	29.2
2	64	68	53	52	34	31
3	64.9	69.1	60.6	52.1	17	31.9
4	68.2	71.6	56.8	63.6	39.8	40.9

Хронологический анализ значительных изменений вегетативных и гелиогеофизических переменных показал, что последние в 74.2% случаев развивались на фоне вегетативного дисбаланса.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Системный подход к изучению патологических механизмов предполагает участие как внутренних, так и внешних факторов. Результаты проведенного исследования показали, что модель, включающая оценку нелинейных связей вегетативной регуляции с одной стороны, солнечной и геомагнитной активности с другой стороны, может достаточно эффективно прогнозировать течение нестабильной стенокардии.

Роль вегетативной нервной системы при ишемической болезни сердца исследована достаточно хорошо и ее дисбаланс может вызывать усиление ишемии миокарда [8,9,10,12,14,15,17]. Взаимосвязь вегетативных и гелиогеофизических факторов может осуществляться в двух вариантах:

1. Активизация гелиогеофизическими факторами вегетативной системы.
2. Воздействие гелиогеофизических факторов в период имеющегося вегетативного дисбаланса.

Ранее было показано, что уровень геомагнитной и солнечной активности существенно коррелируют с признаками вегетативной активности - экскрецией адреналина, активностью холинэстеразы и температурой кожного покрова [1]. Можно предположить, что и при нестабильной стенокардии гелиогеофизические факторы реализуют свое патогенное действие через вегетативную нервную систему.

В то же время результаты настоящего исследования свидетельствуют об относительно независимой роли вегетативной регуляции при нестабильной стенокардии. Представляется реальной следующая модель обострения заболевания: в результате нарушения системных неспецифических регуляторных механизмов, возникает состояние вегетативного дисбаланса. Патогенное воздействие гелиогеофизических (или иных) факторов в этот период значительно возрастает, что приводит к усилению ишемии миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. Между вегетативной и гелиогеофизической активностью с одной стороны, и частотой стенокардии с другой, отсутствует существенная линейная взаимосвязь.
2. Анализ с помощью искусственных нейронных сетей выявил отчетливые нелинейные взаимосвязи вегетативных, гелиогеофизических переменных и частоты стенокардии.
3. Наличие вегетативного дисбаланса усиливает влияние солнечной и геомагнитной активности на выраженность ишемии миокарда.
4. Негативное влияние вегетативной дисфункции и гелиогеомагнитной активности на течение стенокардии возрастает по мере увеличения частоты стенокардии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т.И.,Деряпа Н.Р.,Соломатин А.П. Гелиометеотропные реакции здорового и больного человека.-Л.,1982.
2. Новикова К.Ф.,Бяков В.М.,Михеев Ю.П. и др. Вопросы адаптации и солнечная активность. // Влияние солнечной активности на биосферу.-М.,1982.-С.9-47.
3. Юраж В.Я. Метеотропные реакции при гипертонической болезни и коронарном атеросклерозе в связи с воздушными фронтами и гелиогеофизическими факторами. // Климат и сердечно-сосудистая патология. -Л.,1965.- С.69-85.
4. AHA/ACC Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // JACC.-1999.-Vol.34.-P.912-948.
5. Ambrose J.A.,Dangas G. Unstable Angina. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment. // Arch Int Med.-2000.-Vol.160.-P.1-12.
6. Braunwald E. Unstable Angina. An Etiologic Approach to Management. // Circulation.-1998.-Vol.98.-P.2219-2222.
7. 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.-Vol.17.-P.354-381.
8. Kochiadakis G.E., Rombola A.T., Kanoupakis F.M. et al. Effect of transdermal scopolamine on heart rate variability in patients with severe coronary heart disease. // Pacing Clin Electrophysiol.-1996.-Vol.19.-P.1867-1871.
9. Ludmer P.L.,Selwyn A.P.,Shook T.L.,et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. // NEJM.-1986.-Vol.315.-1046-1051.
10. Matsuo S.,Takahashi M.,Nakamura Y.,Kinoshita M.Evaluation of cardiac sympathetic innervation with iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging in silent myocardial ischemia. // J Nucl Med 1996.-Vol.37.-P.712-717.
11. 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.-Vol.135.-762-771.
12. Saitoh T., Kishida H., Hanashi A., et al. Coronary hyperreactivity to adrenergic stimulation and increased nocturnal vagal tone trigger coronary vasospasm. // Jpn Circ J.-1998.-Vol.62.-P.721-726.
13. Sakata K.,Yoshida H.,Hoshino T.,Kurata C. Sympathetic nerve activity in the spasm-induced coronary artery region is associated with disease activity of vasospastic angina. // JACC.-1996.-Vol.28.-P.460-464.
14. Suematsu M.,Ito Y.,Fukuzaki H. The role of parasympathetic nerve activity in the pathogenesis of coronary vasospasm. // Jap Heart J.-1987.-Vol.28.-P.649-661.

15. Van Den Heuvel A.F.M., Van Veldhuisen D.J., Bartels G.L., et al. Differential anti-ischemic effects of muscarinic receptor blockade in patients with obstructive coronary artery disease. Impaired vs normal left ventricular function. // *Eur Heart J.*-1999.-Vol.20.-P.1717-1723.
16. Zahn R., Schiele R., Seidl K., et al. Acute myocardial infarction occurring in versus out of the hospital: patient characteristics and clinical outcome. // *JACC.*-2000.-Vol.35.-P.1820-1826.
17. Zamotrinsky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* // 1997.-Vol.8.-P.551-557.