

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Иркутский государственный медицинский университет

На правах рукописи

Беялов Фарид Исмагильевич

Психосоматические и средовые факторы при нестабильной стенокардии

14.00.05 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
профессор В.И.Симаненков

Иркутск
2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Течение нестабильной стенокардии	11
1.2. Факторы нестабильного течения стенокардии	13
1.2.1. Коронарогенные факторы	13
1.2.2. Психосоматические отношения	15
1.2.3. Вегетативная регуляция	24
1.2.4. Экстракардиальные клинические симптомы	30
1.2.5. Центральная гемодинамика	32
1.2.6. Солнечная и геомагнитная активность	33
1.2.7. Метеорологические факторы	41
1.3. Оценка и прогнозирование течения нестабильной стенокардии	44
Глава 2. Материал и методы	56
2.1. Характеристика исследуемых пациентов	56
2.2. Общая схема исследования	57
2.3. Оценка течения стенокардии	59
2.4. Исследование клинической симптоматики	62
2.5. Исследование психоаффективного состояния	64
2.6. Исследование вегетативной регуляции	65
2.6.1. Методика суточного исследования	69
2.7. Исследование гемодинамики	72
2.8. Исследование гелиогеофизической активности	73
2.9. Исследование метеорологических факторов	77
2.10. Методы математической обработки	77
2.10.1. Статистические методы анализа данных	78
2.10.2. Искусственные нейронные сети	82
2.10.3. Программа «Fstat»	89
Глава 3. Результаты исследования	92
3.1. Многодневное течение нестабильной стенокардии	92
3.2. Динамика клинических симптомов	95
3.2.1. Предкризисный период	95

3.2.2.	Связи клинических симптомов и стенокардии	102
3.3.	<i>Психоаффективный статус</i>	105
3.3.1.	Предкризисный период	105
3.3.2.	Связи психоаффективных симптомов и стенокардии.....	108
3.3.3.	Связи клинических симптомов.....	109
3.4.	<i>Вегетативная регуляция</i>	110
3.4.1.	Предкризисный период	110
3.4.2.	Связи вегетативной регуляции и стенокардии	113
3.4.3.	Вегетативная регуляция при эпизодах ишемии миокарда .	115
3.5.	<i>Центральная гемодинамика</i>	125
3.5.1.	Предкризисный период	125
3.5.2.	Связи центральной гемодинамики и стенокардии	127
3.6.	<i>Гелиогеофизические факторы</i>	130
3.6.1.	Предкризисный период	130
3.6.2.	Связи гелиогеофизических факторов и стенокардии.....	132
3.7.	<i>Метеорологические факторы</i>	135
3.7.1.	Предкризисный период	135
3.7.2.	Связи метеорологических факторов и стенокардии	136
3.8.	<i>Медикаментозное лечение</i>	138
3.9.	<i>Сочетание факторов</i>	140
3.9.1.	Предкризисный период	140
3.9.2.	Комплексное исследование связей и прогноза	141
3.9.3.	Динамика устойчивых групп исследуемых факторов	146
3.9.4.	Сравнение методов прогнозирования стенокардии	147
3.10.	<i>Возможности профилактического лечения</i>	149
3.11.	<i>Особенности течения нестабильной стенокардии</i> ..	152
3.11.1.	Течение стенокардии у отдельных пациентов	152
3.11.2.	Нестабильная стенокардия без эпизодов усиления ангинозных болей.....	157
3.11.3.	Нестабильная стенокардия при инфаркте миокарда.....	158
Глава 4.	Обсуждение результатов	163
4.1.	<i>Средовые и психосоматические факторы</i>	164
4.2.	<i>Комплексное влияние средовых и психосоматических факторов на течение нестабильной стенокардии</i>	173
4.3.	<i>Принципы разработки и возможности применения методики прогнозирования течения стенокардии</i>	178

4.4. Перспективы исследования.....	183
Выводы	184
Практические рекомендации	186
Литература.....	187
Приложение.....	224
<i>Кодировка клинических симптомов.....</i>	<i>224</i>

Сокращения

АД - артериальное давление

АДд - артериальное давление диастолическое

АДс - артериальное давление систолическое

ВНС - вегетативная нервная система

ИБС - ишемическая болезнь сердца

МО - минутный объем крови

ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов

ППР - прогноз положительного результата

УО - ударный объем

ЧСС - частота сердечных сокращений

ФК - функциональный класс

ЭКГ - электрокардиограмма

ACC - American College of Cardiology

АНА - American Heart Association

АНСРР - Agency for Health Care Policy and Research

ESC - European Society of Cardiology

HF - высокочастотная вариативность сердечного ритма (0.15-0.40 Гц)

LF - низкочастотная вариативность сердечного ритма (0.04-0.15 Гц)

NASPE - North American Society of Pacing and Electrophysiology

NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute

M - средняя арифметическая

m - ошибка репрезентативности

σ - среднеквадратическое отклонение

r - коэффициент корреляции

η - корреляционное отношение

Введение

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, который сохраняется повышенным течение 4-8 недель (PURSUIT, PRISM).

Важность исследования нестабильной стенокардии усиливается в связи высокой смертностью в первые часы после инфаркта миокарда: около 30% всех летальных исходов происходит в первые 15 мин, а еще 30% пациентов погибает в первые 2 часа. Короткий временной интервал до остановки сердца не позволяет в значительном большинстве случаев оказать своевременную квалифицированную помощь.

В то же время эффективность лечения нестабильной стенокардии далека от желаемой. Даже при современном медикаментозном лечении нестабильной стенокардии (без повышения уровня тропонинов в плазме) в 4-6-недельный период риск инфаркт миокарда или смерти составил 2-8% (FRISC, PRISM, PURSUIT, TIMI IIB).

Важное значение для повышение эффективности лечения придают прогнозированию осложнений заболевания. С этой целью определяют факторы высокого риска, при наличии которых проводят курс интенсивного медикаментозного лечения и рекомендуют инвазивные методы лечения (Braunwald E. et al, 1994; АНА/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 этой связи можно предположить, что изучение при многодневном

наблюдении факторов, оказывающих влияние на течение стенокардии, может выявить закономерности и связи, которые позволят лучше описать течение заболевания и разработать более эффективную методику прогнозирования заболевания.

Цель исследования

Проспективное 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 клинико-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.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования течения и прогноза нестабильной стенокардии внедрены в работу Факультетских клиник Иркутского медицинского университета, Дорожной клинической больницы №1 ст. Иркутск-пассажирский. Данные диссертационной работы используются в подготовке лекционных курсов семинарских и практических занятий на кафедре факультетской терапии Иркутского медицинского университета.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы представлены на Втором конгрессе кардиологов Центральной Азии (Алма-Ата, 1995), российском кардиологическом симпозиуме (Иркутск, 1996), международной научно-медицинской конференции (Иркутск, 2000), международном медицинском симпозиуме (Иркутск, 2001). По результатам исследования оформлен патент №2033075 «Способ прогнозирования ишемической болезни сердца». Материалы работы опубликованы в 14 научных статьях и 2 монографиях.

Объем и структура диссертации

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

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Течение нестабильной стенокардии

Известно, что в 50-70% случаев инфаркту миокарда предшествует состояние нестабильной стенокардии (Harper R.W. et al, 1979; Bahr R.D. et al, 2000). Наибольший риск развития инфаркта миокарда и смерти приходится на первые 7-10 дней и остается повышенным вплоть до 30-60 дней. В недавних исследованиях противотромботических препаратов и инвазивных методов лечения риск смерти или нефатального инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии составлял 8-16% в течение месяца (PURSUIT, TIMI IIIb, PRISM-PLUS; Anderson H.V. et al, 1995).

Важность изучения нестабильной стенокардии усиливается в связи с высокой смертностью в первые часы инфаркта миокарда: около 30% умерших пациентов погибает первые 15 мин, а еще 30% - в первые 2 часа. Такой короткий временной интервал до остановки сердца не позволяет в значительном большинстве случаев оказать своевременную квалифицированную помощь. Согласно данным Национального регистра инфаркта миокарда в США, включившего 1620 госпиталей и 364131 пациентов, среднее время госпитализации пациентов с инфарктом миокарда в 1997 году составило 5.5 ч, не отличаясь существенно от данных 1995 года (Goldberg R.J. et al, 1999).

В контексте настоящего исследования важно отметить, что в условиях стационара развивается 6.8% всех инфарктов миокарда, причем летальность в этих случаях значительно выше, чем у пациентов с внегоспитальными инфарктами миокарда - 27.3% против 13.9% (Zahn R. et al, 2000).

В изученной литературе отсутствуют исследования многодневного течения стенокардии, и имеются лишь немногочисленные работы по оценке ишемии миокарда и ее проявлений в течение 2-3 дней или повторно с интервалом в несколько дней.

Повторные пробы с эргометрином у больных с нестабильной стенокардией без лечения показали, что через 1-2 дня в 27% случаев проба становится отрицательной. Стабилизация состояния больных - под влиянием лечения или спонтанная - сопровождалась снижением реакции на эргометрин (Грацианский Н.А., Маевская Е.Г., 1982).

У больных со стабильной стенокардией при 72-часовом мониторинге ЭКГ определялись значительные колебания выраженности ишемии в различные дни наблюдения. Вариабельность по числу ишемических эпизодов составила 36%, по продолжительности ишемии - 51%, а по глубине депрессии сегмента ST - 31% (Tzivoni D. et al., 1987). E.G.Nabel и соавт. (1988) при повторном холтеровском мониторинге ЭКГ через день, неделю и месяц выявили значительную вариативность частоты, длительности эпизодов и общей продолжительности ишемии миокарда, причем различия не были связаны с лечением. У одного из пациентов провели 10 повторных исследований в течение 9 месяцев и зарегистрировали значительные изменения суточной частоты (4-15) и средней длительности (3-16 мин) эпизодов ишемии миокарда.

M.Galvani с соавт. (1988) провели 4 велоэргометрических теста за 2 нед и в 2/3 случаев отметили изменение порога возникновения ишемии, определяемого на основании показателя двойного произведения и времени развития депрессии сегмента ST. При повторных велоэргометрических тестах, проведенных 3 раза в течение недели, только у 52% больных были выявлены положительные результаты во всех тестах (Scardi S. et al, 1990).

Э.В.Кулешова с соавт. (1992) показали, что у большинства (67.8%) из 28 больных со стенокардией, включая 14 человек со стабильной стенокардией 3-4 ФК и 5 человек с нестабильной стенокардией, наблюдались значительные колебания порога стенокардии во время повседневной и максимально переносимой нагрузки.

Таким образом, течение стенокардии характеризуется появлением периодов нестабильного состояния с возрастанием риска инфаркта миокарда

и внезапной смерти. Показано, что при повторных исследованиях даже у пациентов со стабильной стенокардией имеются, порой значительные, колебания выраженности и порога возникновения ишемии миокарда. В то же время многодневная динамика стенокардии в нестабильном периоде изучена недостаточно.

1.2. Факторы нестабильного течения стенокардии

Выделяют первичную нестабильность, когда не удается найти причинных факторов, и вторичную нестабильность, при которой выявляются определенные причины усиления ишемии миокарда (ACC/AHA, 2000). Последние включают различные соматические заболевания и патологические состояния. Например, лихорадка и гипертиреоз повышают потребность миокарда в кислороде, а анемия и дыхательная недостаточность уменьшают доставку кислорода. Кроме того, усилить ишемию миокарда способны некоторые медикаментозные препараты.

В настоящем исследовании изучались факторы, которые могли повлиять на течение нестабильной стенокардии, не связанной с очевидной причиной ухудшения коронарного кровоснабжения.

1.2.1. Коронарогенные факторы

Фаза нестабильного течения стенокардии характеризуется усилением дисбаланса между обеспечением миокарда кислородом и его потребностями. В настоящее время выделены следующие локальные причины нестабильной стенокардии, неисключающие друг друга (Fuster V. et al, 1988; Braunwald E., 1998; AHA/ACC, 2000; ESC, 2000):

- Неокклюзирующий тромбоз на поврежденной атеросклеротической бляшке.
- Динамическая обструкция (коронарный спазм или вазоконстрикция).
- Прогрессирующая механическая обструкция.
- Воспаление в зоне бляшки.

В исследованиях показано, что атеросклероз представляет собой не устойчивый линейный процесс, а скорее заболевание с фазами стабильного и нестабильного состояния. Чаще всего снижение миокардиальной перфузии при нестабильной стенокардии вызвано разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки с выделением тканевого фактора, содержащегося в большом количестве в липидном ядре, и формированием неокклюзивного тромбоза. По данным ангиографических исследований внутрикоронарный тромб или поврежденную бляшку находят в 50-80% случаев заболевания (Ambrose J.A. et al., 1985; Williams A.E. et al., 1988; Rehr R. et al., 1989). В работе G.Dangas с соавт. (1997) показано, что тяжесть нестабильной стенокардии достоверно коррелирует с наличием и выраженностью коронарного тромбоза или повреждения атеросклеротической бляшки.

Реже причиной нестабильности служит выраженный локальный спазм эпикардиальной коронарной артерии (стенокардия Принцметала), обусловленный эндотелиальной дисфункцией высвобождением вазоконстрикторов (тромбоксан А₂, серотонин) из тромбоцитов (Willerson J. et al., 1989). Возможно и динамическое сужение мелких интрамуральных резистивных сосудов.

Третьей причиной является значительное сужение коронарной артерии вследствие прогрессирующего атеросклероза или рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства без спазма или тромбоза .

Воспаление стенки артерий также может вызвать сужение сосудов, дестабилизацию бляшки, ее разрыв и тромбообразование. При морфологическом исследовании нестабильных атеросклеротических бляшек находят большие зоны инфильтрации активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, особенно в плечевых отделах бляшки (Moreno P.R. et al., 1994). Полагают, что воспалительные клетки повышают активность металлопротеиназ, которые разрушает фиброзную крышку, вызывая истончение и разрыв бляшки (Libby P., 2000). Активированные Т-лимфоциты вырабатывают цитокины, которые стимулируют макрофаги и вызывают пролиферацию клеток

гладкой мускулатуры (Libby P., 2000). Причиной воспаления могут быть инфекционные агенты, например, цитомегаловирусы или *Chlamydia pneumoniae* (Siscovick D.S. et al, 2000).

Показаны тесные взаимосвязи процессов воспаления и тромбообразования. Например, выявлена сильная корреляция между активностью тканевого фактора и наличием макрофагов (Moreno P.R. et al., 1994). Полагают, что локальная экспрессия тканевого фактора макрофагами может вызвать каскадное тромбообразование (Annex B.H. et al, 1995; Moreno P.R. et al, 1996). В свою очередь, активация тромбоцитов способна вызвать воспаление в месте сосудистого повреждения (Liuzzo G. et al, 1994).

1.2.2. Психосоматические отношения

При ИБС наибольшее значение среди психологических факторов придают депрессии, тревоге и стрессу (Губачев Ю.М., 1992; Симаненков В.И., Порошина Е.Г., 1999; Hemingway H., Marmot M. et al, 1999; Januzzi J.L. et al, 2000; Lavoie K.L., Fleet R.P., 2000). Исследователи психосоматических отношений отмечают при тяжелых соматических заболеваниях сложность типирования психических расстройств, включающих психогенные, соматогенные, личностные, социальные, фармакогенные и эндогенные факторы (Мосолов С.Н., 1995; Смулевич А.Б., 2000). Не случайно, во многих исследованиях изучалась выраженность психоаффективных симптомов без указания на их синдромальную или нозологическую принадлежность.

1.2.2.1. Депрессия

Среди амбулаторных и стационарных пациентов депрессия в различных своих проявлениях встречается в 10-33% случаев, а рекуррентная депрессия - в 2-16% (Ustin T.B., Sartorius N., 1995; Lyketsos C.G. et al, 1999). У амбулаторных пациентов преобладают эндогенные депрессии (38.5%) и дистимии (33.8%), а в стационаре чаще встречаются психогенные депрессии (59.3%), связанные с психотравмирующим влиянием соматического заболевания (Смулевич А.Б., 2000).

Во многих исследованиях изучались связи депрессии и риска развития ИБС в форме инфаркта миокарда, стенокардии и коронарной смерти (таблица 1).

Таблица 1. Исследования влияния депрессии на риск развития ИБС.

Проявление депрессии	Событие ИБС	Риск события ИБС	Количество (мужчин/женщин)	Контроль (годы)	Исследование
депрессивный эпизод депрессия <2 недель	инфаркт миокарда	4.5 2.0	1550/0	14	Pratt L. et al (1996)
шкала депрессии (ММПИ)	инфаркт миокарда общая смертность	1.7 1.6	409/321	10	Barefoot J.C., Schroll M. (1996)
депрессивный эпизод	ИБС инфаркт миокарда	2.1 2.1	1190/0	40	Ford D.E. et al (1998)
шкалы депрессии (SCL, ММПИ-2 D и DEP)	ИБС	1.5-2	1305/0	7	Sesso H.D. et al (1998)
шкала депрессии (CES-D)	ИБС фатальная ИБС	1.7 2.3 (у мужчин)	5007/2886	10	Ferketich A.K. et al (2000)
шкала депрессии (CES-D)	ИБС общая смертность	1.2 1.2	5888/0	6	Ariyo A.A. et al (2000)

Выявлено повышение риска развития ИБС в 1.2-2.0 раза при умеренной/тяжелой депрессии, оцениваемой по различным шкалам, и в 2.1-4.5 раза при наличии депрессивного эпизода. Аналогичные результаты были получены Н. Hemingway и М. Marmot (1999) при мета-анализе, включавшем более ранние исследования.

Таблица 2. Исследования влияния депрессии на течение ИБС.

Проявление депрессии	Событие ИБС	Риск события ИБС	Количество (мужчин/женщин)	Контроль (годы)	Исследование
депрессивный эпизод	фатальная ИБС	4.3	222/0	6 мес	Frasure-Smith N. et al (1993)
депрессивный эпизод	фатальная ИБС	8.0	218/0	18 мес	Frasure-Smith N. et al (1995)
депрессия	нефатальный ИМ+ фатальная ИБС	2.7	268/35	7.9	Denollet J., Brutsaert D.L. (1996)
шкала депрессии (Цунга)	фатальная ИБС общая смертность	1.7 1.8	1250/0	19.4	Barefoot J.C. et al (1996, 2000)
симптомы депрессии	внезапная сердечная смерть	2.5	986/216	2	Irvine J. et al (1999)
симптомы депрессии (два и более)	нефатальный ИМ+ фатальная ИБС+ реваскуляризация	1.9	0/292	5	Horsten M. et al (2000)
шкала депрессии (BDE)	нефатальный ИМ+ фатальная ИБС	6.7	430/0*	1	Lesperance F. et al (2000)

Примечание. ИМ - инфаркт миокарда, *-пациенты с нестабильной стенокардией.

Исследования влияния депрессии на прогноз ИБС представлены в таблице 2.

Наибольший риск осложнений отмечен при депрессивном эпизоде - наиболее тяжелой форме депрессии. В этих случаях частота смерти от ИБС возросла в 4.3-8 раз. Среди депрессивных симптомов наибольшее прогностическое значение имели снижение настроения и чувство безнадежности (Barefoot J.C. et al, 2000).

Значительно хуже изучено влияние депрессии на течение стенокардии. В исследовании F.Lesperance и соавт. (2000) показано, что наличие депрессии при нестабильной стенокардии повышало летальность в течение 1 года в 6.7 раза.

Депрессия также является большим фактором риска повышения общей смертности (таблица 3).

Таблица 3. Исследования влияния депрессии на смертность.

Проявление депрессии	Исследуемый показатель	Риск смерти	Контроль (годы)	Число больных	Исследование
шкала депрессии (GDS)	общая смертность	1.34	3	573	Covinsky K.E. et al (1999)
шкала депрессии (HAD)	общая смертность	1.9	1.8	454	Herrmann C. et al (1998)
симптомы депрессии	общая смертность	1.43	6	5201	Schulz R. et al (2000)
шкала депрессии (GDS)	общая смертность	1.6	5	613	Rozzini R. et al (2001)
малая депрессия большая депрессия	общая смертность	1.5 3.9	4	2847	Penninx B.W. et al (2001)
шкала депрессии	внутрибольничная смертность	1.13	-	3529	Roach M.J. et al (1998)
симптомы депрессии	внутрибольничная смертность	независимый фактор риска	-	241	Furlanetto L.M. et al (2001)
депрессивный эпизод	внутрибольничная смертность	независимый фактор риска	-	241	Cavanaugh S.A. et al (2001)

Хотя инфаркт миокарда и смертность являются важными критериями неблагоприятного влияния депрессии, не следует забывать и влияние депрессии на другие аспекты жизни пациентов: способность получать удовольствие от жизни, интерес к окружающим событиям, энергичность и т.д. Например, у пациентов после коронарной ангиопластики с депрессией (дистимия, рекуррентное депрессивное расстройство) функциональная способность была значительно ниже, чем у пациентов без депрессии (Sullivan M. et al, 2000).

Механизмы через которые депрессия реализует свое влияние на заболеваемость и смертность можно разделить на прямые патофизиологические и поведенческие. Важную патогенетическую роль при депрессии отводят повышению активности симпатoadреналовой системы, приводящей к увеличению ЧСС, АД, сократимости миокарда и, соответственно, потребления миокардом кислорода. У пациентов с депрессией не только повышен базальный уровень циркулирующих катехоламинов, но и увеличена их продукция в ответ на эмоциональный стресс (Esler M. et al, 1982; Krantz D. et al, 1991; Carney R.M. et al, 1995). Косвенно о симпатикотонии свидетельствует также снижение вариативности сердечного ритма, повышение низкочастотной составляющей сердечного ритма (LF) и ЧСС (Rechlin T. et al, 1994; Carney R.M. et al, 1995; Carney R.M. et al, 2001). При депрессии также выявлено снижение вагусной активности, которая оценивалась по изменению барорефлекторного ответа и снижению высокочастотной составляющей сердечного ритма (HF) (Rechlin T. et al, 1994; Watkins L.L., Grossman P., 1999; Stein P.K. et al, 2000). У пациентов с ИБС и депрессией находят повышенную агрегационную способность тромбоцитов (Levine S.P. et al, 1985; Musselman D.L. et al, 1998). В работе A.Appels и соавт. (2000) у пациентов с острыми коронарными синдромами с депрессией выявлены более высокие титры антител против *S.pneumoniae* и цитомегаловируса в плазме крови, а также более высокий уровень интерлейкина-1 и опухолевого некротического фактора в плазме крови и биоптате бляшки (Licinio J., Wong M.L., 1999).

Кроме того, негативное влияние депрессии на прогноз ИБС связывают с поведенческими факторами, например, нежеланием пациентов принимать медикаментозные препараты и соблюдать предписанный режим (Ziegelstein R.S. et al, 2000).

Для лечения депрессии в настоящее время широко применяют антидепрессанты и психотерапевтические методы. Пока недостаточно ясно влияние антидепрессантов на течение ИБС. В одном из ранних исследований

В.А.Райского и соавт. (1988) ниаламид снижал частоту стенокардии у пациентов с депрессией в 86% случаев, а без депрессии - только в 52%. При лечении трициклическими антидепрессантами (амитриптилин, мелипрамин, доксепин) риск инфаркта миокарда у пациентов с ИБС повысился в 2.9 раза по данным Н.В.Сohen и соавт. (2000), а в работе L.A.Pratt и соавт. (1996) не выявлено негативного влияния трициклических антидепрессантов. В настоящее время для лечения депрессии при сопутствующей ИБС предпочитают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин), которые лишены холинолитического и хинидиноподобного побочных эффектов. В работе S.P.Roose и соавт. (1998) показана достоверно более низкая частота сердечных осложнений (2%) при лечении депрессии пароксетином, по сравнению с нортриптилином (18%). Лечение селективными ингибиторами захвата серотонина курящих пациентов в 68 госпиталях США в течение 28 месяцев снизило риск первого инфаркта миокарда на 65% ($p < 0.01$) (Sauer W.H. et al, 2001). Более определенную оценку влияния селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на течение и прогноз ИБС можно дать после завершения крупного рандомизированного исследования SADHERT.

Когнитивная психотерапия и социальная поддержка больных уменьшают выраженность симптомов депрессии и тревоги, улучшают контроль над факторами риска и ослабляют дистресс, однако их влияние на заболеваемость и смертность не доказаны (Oldenburg B. et al, 1995; Bennett P., Carroll D., 1994; Williams R.B., Littman A.B., 1996; Black J.L. et al, 1998; Barefoot J.C. et al, 2000). В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ENRICHD, которое позволит уточнить влияние психосоциальных мер на заболеваемость и смертность пациентов с острыми коронарными синдромами.

Таким образом, имеются доказательства существенной связи депрессии с риском возникновения и прогнозом ИБС, однако остается неясной эффективность антидепрессивной терапии. Вместе с тем, исследований

влияния депрессии, особенно краткосрочного, на течение нестабильной стенокардии недостаточно.

1.2.2.2. Тревога

Тревога встречается у пациентов с ИБС чаще, чем среди всего населения. Например, паническое расстройство регистрировали у 10-34% пациентов с ИБС (Fleet R. et al, 1998, 2000), а выраженную тревогу выявили у 50% госпитализированных пациентов с острыми коронарными синдромами (Moser D.K., Dracup K., 1996).

Пять из шести исследований тревоги при ИБС показали повышение риска развития ИБС в 1.5-3.8 раза при выявлении тревожных расстройств или умеренной/сильной тревоги по специальным шкалам (таблица 4). Исключение составило исследование WISE, в котором наличие в анамнезе тревожного расстройства значительно снижало вероятность значимого коронарного атеросклероза, оцениваемого с помощью коронарной ангиографии (Rutledge T. et al, 2001). Такое отличие может быть объяснено включением в исследование только женщин, а также иной целью исследования.

Таблица 4. Исследования влияния тревоги на возникновение ИБС.

Проявление тревоги	Событие ИБС	Риск события ИБС	Количество (мужчин/женщин)	Контроль (годы)	Исследование
панические атаки	фатальная ИБС	2	155/0	12	Coryell W. et al (1986)
Фобии	фатальная ИБС	3.8	1457/0	10	Haines A.P. et al (1987)
Фобии	фатальная ИБС внезапная смерть	3 6.1	33999/0	2	Kawachi I. et al (1994)
симптомы тревоги	фатальная ИБС внезапная смерть	1.9 4.5	2271/0	32	Kawachi I. et al (1994)
генерализованное тревожное расстройство	ИБС нефатальный ИМ	1.5 2.4	1759/0	20	Kubzansky L.D. et al (1997)
тревожное расстройство	ИБС (ангиография)	0.37	0/435	анамнез	Rutledge T. et al (2001)

Примечание. ИМ - инфаркт миокарда.

Среди трех исследований влияния тревоги на течение ИБС в двух показано повышение риска осложнений в 2.5-4.9 раза (таблица 5). В исследовании J.Denollet и D.L.Brutsaert (1998) при наблюдении в течение 6-10 лет за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, выявлена достоверная связь

между событиями ИБС в форме инфаркта миокарда и сердечной смерти с одной стороны и выраженности тревоги с другой стороны. В то же время, тревога не являлась независимым фактором риска и рассматривалась в качестве отражения особенностей личности типа В.

Таблица 5. Исследования влияния тревоги на течение ИБС.

Проявление тревоги	Событие ИБС	Риск события ИБС	Количество (мужчин/женщин)	Контроль (годы)	Исследование
шкала тревоги (DIS)	нестабильная стенокардия +нефатальный ИМ +фатальная ИБС	2.5	222/0	1	Frasure-Smith N. et al (1995)
шкала тревоги (BSI)	реинфаркты+ ишемия миокарда + фибрилляция желудочков + устойчивая ЖТ + внутрибольничная смерть	4.9	86/0	госпитальный период	Moser D.K., Dracup K. (1996)
шкала тревоги	нефатальный ИМ/ фатальная ИБС	зависимый фактор риска	87/0	7.9	Denollet J., Brutsaert D.L. (1998)

Примечание. ИМ - инфаркт миокарда.

Среди механизмов влияния хронической тревоги на возникновение и течение ИБС выделяют следующие: усиление атерогенеза, провокация острых коронарных эпизодов и изменение поведения (Kubzansky L.D. et al, 1998). У пациентов с тревогой определяется дисбаланс вегетативной нервной системы с активизацией симпатического отдела и увеличением образования катехоламинов (Esler M. et al, 1982). Также выявляют снижение вагусного контроля, проявляющееся в изменении барорефлекторного ответа и снижении среднеквадратического отклонения RR-интервалов (Kawachi I. et al, 1995; Watkins L.L. et al, 1998). Повышенная частота удлиненного интервала QT у пациентов с тревогой может увеличить риск желудочковых аритмий и внезапной смерти (Fava M. et al., 1996).

В исследовании В.А.Райского и соавт. (1988) показали эффективность лечения тревоги при ИБС: в 23.7-31.8% случаев стенокардия, зависящая от эмоционального стресса, прекращалась после назначения бензодиазепинов. В то же время, при обычной стенокардии напряжения противотревожные средства были неэффективными. E.Rossetti и соавт. (1994) выявили антиангинальный эффект диазепама, который значительно увеличивал время появления электрокардиографических признаков ишемии во время

нагрузочного теста. Однако рандомизированных контролируемых исследований влияния лечения тревоги на течение ИБС не проводилось.

Таким образом, тревожные расстройства повышают риск развития ИБС и частоту осложнений, в то же время остается неясной эффективность противотревожной терапии. Кроме того, краткосрочные взаимосвязи тревоги и ангинозных болей при нестабильной стенокардии изучены недостаточно.

1.2.2.3. Стресс

В настоящее время эмоциональный стресс не рассматривают в качестве фактора риска развития ИБС (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, 1998; American Heart Association, 2000), несмотря на то, что при хроническом стрессе отмечают повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме (Siegrist J. et al, 1997; McCann B.S. et al, 1999; Rozanski A. et al, 2000).

Признаки стресса выявляются у 75% пациентов с острыми коронарными синдромами (Pignalberi C. et al, 1998). Стресс может вызвать ишемию миокарда у 30-60% пациентов с ИБС (Deedwania P.C., Carbajal E.V., 1991; Krantz D.S. et al, 1996).

N.Frasure-Smith и соавт. (1992) отметили увеличение годовой летальности в 5.5 раза среди пациентов с повышенным уровнем стресса и инфарктом миокарда без зубца Q на ЭКГ, в то время как у пациентов с инфарктом миокарда и наличием зубца Q негативного влияния стресса выявлено не было. R.A.Mayo и соавт. (2000) также показали, что выраженный внутрибольничный эмоциональный стресс после инфаркта миокарда повысил годовую летальность. В то же время стресса не влиял на 3-летний прогноз у 1376 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Jenkinson C.M. et al, 1993).

Во время 48-часового мониторинга ЭКГ у 132 пациентов со стенокардией напряжения E.C.Gullette и соавт. (1997) зарегистрировали повышение частоты ишемических эпизодов в два раза после эмоционального стресса в течение последующего часа. При индивидуальном анализе

U.Verthein и Т.Kohler (1997) выявили умеренную корреляцию частоты стенокардии с выраженностью стресса ($r=0.38$) при еженедельной оценке состояния пациентов в течение одного года. Причем действие стресса было кратковременным и не превышало недели. По данным К.Yoshida с соавт. (1999) тест с эмоциональным стрессом провоцировал спонтанную стенокардию также часто, как и холодовой тест (28 и 27% соответственно), и чаще, чем тест с гипервентиляцией (13%).

В исследовании CASIS ежедневный стресс существенно и достоверно снижал эффект антиангинального лечения, оценивавшийся по тредмилл-тесту и 48-часовой электрокардиографии (Rutledge T. et al, 1999).

Среди механизмов влияния стресса (острого и хронического) на течение ишемической болезни сердца важное место отводят вегетативному дисбалансу, в частности повышению симпатической активности и вагусному «рикошету», преобладанию процессов коагуляции над противосвертывающей системой, нарушению коронарной вазорегуляции и вазоспазму (Patterson S.M. et al, 1995; Кор W.J. et al, 1998; Schoder H. et al, 2000; Кор W.J. et al, 2001; von Kanel R. et al, 2001; Mezzacappa E.S. et al, 2001).

Использование агрессивных техник контроля стресса у пациентов после инфаркта миокарда снизило почти на 50% годовую летальность и частоту реинфарктов в раннем исследовании Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program, причем наибольший эффект наблюдался у пациентов с высоким уровнем стресса (Frasure-Smith N., Prince R., 1989; Frasure-Smith N., 1991). В группе пациентов с ишемией миокарда, вызывавшейся тестом эмоционального стресса, после 4-месячных занятий по технике снижения стресса частота коронарных инцидентов (смерти, инфаркта миокарда и реваскуляризации) снизилась на 74% (Blumenthal J.A. et al., 1997). Однако в большом исследовании M-HART у пациентов после инфаркта миокарда программа снижения уровня стресса не привела к улучшению прогноза (Frasure-Smith N. et al, 1997). Также не удалось показать позитивного влия-

ния поведенческих методов лечения стресса на частоту повторных госпитализаций в течение года у 380 пациентов с ИБС (Black J.L. et al, 1998). В большом многоцентровом исследовании, включавшем 2823 пациента после инфаркта миокарда, программа психологической реабилитации (контроль стресса, релаксация) через 12 месяцев не изменила частоту тревоги, депрессии, осложнений и летальности, хотя немного снизилась частота приступов стенокардии (3 против 4 в неделю) и употребление медикаментов (Jones D.A., West R.R. et al, 1996).

Таким образом, стресс способствует ухудшению течения ИБС, а результаты применения методов контроля стресса в проведенных исследованиях оказались противоречивыми.

1.2.3. Вегетативная регуляция

1.2.3.1. Вегетативная активность при стенокардии

При *стенокардии напряжения* влияние симпатической нервной системы, повышающей потребность миокарда в кислороде, изучено достаточно хорошо, что нельзя сказать о парасимпатической нервной системе. Ацетилхолин при коронарном атеросклерозе может вызвать как увеличение коронарного кровотока во время стресс-теста (van den Heuvel A.F.M. et al, 1999), так и парадоксальное сужение коронарных сосудов (Ludmer P.L. et al, 1986). Подобные противоречивые результаты выявлены и при ваготропных воздействиях - показан антиангинальный эффект как холиномиметиков (Kochiadakis G.E., Rombola A.T. et al, 1996) и стимуляции n.vagus (Zamotrinsky A. et al, 1997), так и холинолитиков (Van Den Heuvel A.F.M. et al, 1999). Возможно, вышеописанные различия связаны с индивидуальным уровнем исходной (фоновой) вегетативной регуляции. Например, P.Grossman и соавт. (1996) показали, что у пациентов со сниженной исходной вагусной активностью при эмоциональном стрессе повышается двойное произведение, диастолическое АД и степень вазоконстрикции.

Развитие *спонтанной стенокардии* связывают с повышением активности альфа-адренорецепторов (Yasue H. et al, 1976) или чувствительности к адренергическим стимулам (Saitoh T. et al, 1998). С другой стороны, при спонтанной стенокардии регистрировали сниженную симпатическую активность (Sakata K. et al, 1996). После введения ацетилхолина у больных с вариантной стенокардией в 90-100% развиваются спастические реакции (Suematsu M. et al, 1987; Miwa K. et al, 1988, 1991; Saitoh T. et al, 1998).

Кроме того, относительное преобладание симпатического тонуса при ИБС снижает порог эктопической активности миокарда и способствует появлению желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (Verrier R.L., Lown B., 1978; Brooks W.W. et al., 1981; Patrick J.M. et al., 1984; Leclercq J.E. et al., 1988; Billman G.E., Hoskins R.S., 1989; Airaksinen K.E., 1999). В исследовании Gerritsen J. и соавт. (2001) у пациентов с ИБС вегетативная дисфункция, оцениваемая по изменению вариабельности сердечного ритма, повышала летальность в два раза.

Таким образом, вегетативная нервная система может изменить соотношение между потребностью миокарда в кислороде и его обеспечением при коронарном атеросклерозе. В то же время характер этого влияния может быть существенно различным, что, по-видимому, зависит от баланса симпатической и парасимпатической регуляции и других факторов.

1.2.3.2. Связи вегетативной активности и механизмов усиления ишемии миокарда

Рассмотрим возможные механизмы, через которые вегетативная активность может влиять на ишемию миокарда. Поскольку связь вегетативной активности и системы коронарного кровоснабжения рассмотрена выше, основное внимание в этом разделе уделено воспалению и тромбообразованию.

Во многих исследованиях показано регулирующее влияние ВНС на механизмы и выраженность *воспалительного процесса*. Известно, что симпатикотония способствует подавлению воспаления (Dumka V.K. et al., 1996;

Hasko G. et al., 1998; Woiciechowsky C. et al., 1999). В то же время S.Prosch и соавт. (2000) показали, что симпатическая активация (стимуляция катехоламинами бета₂-адренорецепторов) вызывает реактивацию цитомегаловирусов, которые могут вызвать дестабилизацию бляшки. С другой стороны, сами медиаторы воспаления способствуют симпатической активации (Saito M. et al., 1991). Вагусная активность через медиатор ацетилхолин может усилить воспаления (Dumka V.K. et al., 1996; Barnes P.J., 1996).

В большинстве случаев (50-80%) нестабильной стенокардии на поврежденной атеросклеротической бляшке находят преимущественно тромбоцитарные *тромбы*, образованию которых способствует гуморальная и нейрогенная симпатическая активация, повышающая агрегацию тромбоцитов (Half J.I. et al., 1972; Rossi E.C. et al., 1978; Brezinski D.A. et al., 1988; Ganchev T. et al., 1990) и адгезию их на поверхности атеросклеротической бляшки (Badimon L. et al., 1999). Важно отметить, что симпатическая гиперактивность тромбоцитов хуже предупреждается аспирином, чем вызванная другими причинами (Larsson P.T. et al., 1994).

Кроме того, повышение симпатической активности при стрессе сопровождается гиперкоагуляцией плазмы - снижением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, активности антитромбина III и повышением уровня фибриногена (Khatun S. et al., 1999).

1.2.3.3. Изменения вариативности сердечного ритма при ишемии миокарда

Для оценки симпатической и парасимпатической регуляции сердца в настоящее время широко применяется анализ ВСП. Этот метод является основным для изучения вегетативной регуляции при ишемии миокарда в клинических условиях.

Высокочастотные составляющие ВСП в диапазоне 0.15-0.40 Гц (HF - high frequency) отражают вагусную активность, а низкочастотные составляющие в диапазоне 0.04-0.15 Гц (LF - low frequency) - преимущественно симпатическую активность. Более подробно структура сердечного ритма и

методика ее исследования рассмотрены ниже в разделе методов исследования.

1.2.3.3.1 Эпизоды ишемии миокарда

Поскольку роль повышенной симпатической активности при стенокардии напряжения достаточно хорошо изучена, то подавляющее большинство исследований проводилось у пациентов со *спонтанной стенокардией*. Имеются многочисленные доказательства триггерной роли вегетативной активности при спонтанной стенокардии, полученные с помощью суточного мониторирования ЭКГ. У 23 пациентов с 93 эпизодами спонтанной стенокардии G.A.Lanza и соавт. (1996) зарегистрировали в течение 2 мин перед подъемом сегмента ST значительное снижение HF, а ЧСС и LF повышались на пике подъема сегмента ST. Наличие этого феномена не зависело от времени развития ишемии миокарда (днем, ночью), степени стеноза коронарных артерий и локализации ишемии (передняя, задняя стенка). В исследовании P.E.Vardas с соавт. (1998) у 32 пациентов в течение 10 мин перед 30 ночными эпизодами депрессии сегмента ST также отмечали значительное снижение HF, которое сохранялось до 6 мин после нормализации ЭКГ. Изменения LF в течение ишемического эпизода были незначительными. В другом исследовании у 18 пациентов с ночной спонтанной стенокардией в течение предшествующих 10 мин регистрировали увеличение отношения LF/HF (Miwa K. et al., 1998). Вышеописанные исследования свидетельствуют о преобладании симпатической активности перед спонтанной стенокардией.

В то же время имеются доказательства патогенетической роли и вагусной активности. Повышение HF за 10-15 мин до подъема сегмента ST зарегистрировали H.Araki с соавт. (1984). У 9 больных с 21 эпизодом ночной ишемии в течение предшествующих 4-8 мин отмечали повышение HF без существенных изменений LF и ЧСС (Bernardi L., Lumina C. et al., 1988). M.Takusagawa с соавт. (1999) выявили снижение отношения LF/HF в тече-

ние 3 мин до развития спонтанной стенокардии. Повышение HF без существенных изменений LF зарегистрировали за 2 мин до развития 17 эпизодов спонтанной стенокардии у 11 пациентов (Inazumi T. Et al, 2000) .

Таким образом перед спонтанной стенокардией выявлены изменения ВСП, свидетельствующие о преобладании как симпатической активности, так и парасимпатической активности. Этот вывод подтверждается возможностью провокации спонтанной стенокардии ацетилхолином и норадреналином.

У пациентов со *стенокардией напряжения* при холтеровском мониторинге ЭКГ перед эпизодами депрессии сегмента ST выявляли повышение ЧСС или LF (van Boven A.J. et al, 1998). В исследовании Т.Кажі с соавт. (1997) перед ишемическими эпизодами 1 типа без предшествующей реакции ЧСС (<5/мин) зарегистрировали более высокие значения LF/HF и более низкие значения HF, чем перед эпизодами 2 типа с предшествующей реакцией ЧСС (>10/мин). Антагонисты кальция подавляли более эффективно тип 1 ишемии, чем тип 2 (64% против 35%), а бета-блокаторы предупреждали оба типа ишемии одинаково (67% против 70%). Р.Е.Dilaveris с соавт. (1996) выявили, что величина HF обратно коррелирует с величиной депрессии сегмента ST ($r = -0.17, p < 0.05$).

Таким образом, при исследовании ВСП перед эпизодами стенокардии напряжения, наряду с повышением ЧСС, может выявляться только увеличение LF, что объясняют подпороговым повышением симпатической активности. Сама же ишемия миокарда обычно вызывает симпатическую активизацию и увеличение LF (Lanza G. A. et al, 1996; Joho S. et al, 1999).

1.2.3.3.2 Прогноз ИБС

Хорошо известно, что у пациентов *после инфаркта миокарда* снижение ВСП, отражающее относительное или абсолютное увеличение симпатической активности, является независимым фактором риска смерти. Р.Е.Kliger и соавт. (1987) оценивали 24-часовое среднеквадратичное отклонение RR интервалов у 808 больных через 11 ± 3 дней от начала инфаркта

миокарда. После 31 месяца наблюдения у пациентов со значениями исследуемого параметра <50 мсек относительный риск смерти был в 5.3 раза выше, чем у пациентов со значениями >100 мсек. Эти результаты были подтверждены в последующих исследованиях (Lombardi F. et al, 1987; Bigger J.T. et al, 1988; Malik M. et al, 1989; Malik M., Camm A.J., 1990).

Позднее была изучена прогностическая ценность периодических составляющих сердечного ритма. При обследовании 349 больных через 3 недели после инфаркта миокарда снижение LF было независимым предиктором серьезных аритмий на протяжении последующих 24 ± 13 мес (Pedretti R. et al, 1994). В более позднем исследовании R. Pedretti с соавт. (1996) провели холтеровское мониторирование у 530 больных с инфарктом миокарда на 20-25 день. Среди временных и спектральных показателей ВСП только отношение $LF/HF < 2.0$ обладало независимой прогностической ценностью. В течение последующих 2 лет относительный риск жизнеопасных аритмий составил 2.7.

Важно отметить, что значения периодических составляющих (LF, HF) за короткие интервалы времени (2-15 мин) как в дневные, так и в ночные часы, тесно коррелировали с оценкой за все сутки (Bigger J.T. et al, 1993). Прогностическая ценность кратковременной оценки ВСП в отношении общей летальности, летальности от сердечных и аритмических причин не уступала аналогичным значениям за 24-часовой интервал (Bigger J.T. et al, 1992). Поэтому не случайно экспертами European Society of Cardiology (ESC) и North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) было рекомендовано у пациентов с инфарктом миокарда для выявления лиц с высоким риском в качестве скринингового метода использовать спектральный анализ коротких участков ЭКГ.

Исследований прогностической ценности ВСП при *стенокардии* проведено значительно меньше. Уменьшение среднеквадратичного отклонения RR интервалов, свидетельствующее о преобладании симпатической активности, выявлено у пациентов со стенокардией напряжения, которым при

проспективном наблюдении была выполнена коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование (van Boven A.J. et al, 1995). У пациентов с нестабильной стенокардией M.L.Logicchio и соавт. (1995) в случае среднеквадратичного отклонения RR интервалов менее 70 мсек отметили увеличение риска внезапной смерти или инфаркта миокарда в 4 раза. В работе G.A.Lanza с соавт. (1997) показана прогностическая ценность отношения мощности низкочастотных и высокочастотных спектров сердечного ритма (LF/HF), которое было выше (2.1 ± 1.4 против 1.5 ± 0.5 , $p=0.01$) среди пациентов с нестабильной стенокардией и внутригоспитальными осложнениями (смерть или инфаркт миокарда).

Таким образом, прогностическое значение вегетативных индикаторов сердечного ритма доказано у пациентов после инфаркта миокарда, в то же время при нестабильной стенокардии подобных исследований проведено недостаточно.

1.2.4. Экстракардиальные клинические симптомы

Известно, что во многих случаях обострения хронических заболеваний развиваются не внезапно, а имеется определенный период нарушения компенсаторно-приспособительных процессов в организме. Среди последних наиболее изучен стресс-синдром Г.Селье, характеризующийся активизацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Селье Г., 1972).

Очевидно, что стадия ослабления компенсаторно-приспособительных ресурсов организма должна приводить к изменениям в различных органах и системах, которые могут проявляться неспецифическими клиническими симптомами. Действительно такие симптомы-предвестники описаны при многих заболеваниях.

Так за несколько дней до развития инфаркта миокарда в 60-70% отмечали появление головные боли, нарушений сна, слабости, недомогания, диспепсических явлений, кардиалгии, вегетативной дисфункции (Алейникова Л.И., Золотарев А.Е., 1976; Белоев Й. и соавт., 1981; Малая Л.Т. и соавт.,

1981; Казанчян А.Ф., 1988; Kuller L., 1978; Klaeboe G. et al, 1987; Hofgren C. et al, 1995).

Описаны предвестники гипертонических кризов в виде слабости, нарушения сна, изменения настроения, кардиалгии, вегетативной дистонии, головных болей (Кушаковский М.С., 1982; Куклин С.Г., 1988). Заметим, что согласно данным суточного мониторирования АД головные боли у пациентов с артериальной гипертензией обычно не связаны с повышением АД (Gus M. Et al, 2001).

За несколько дней до обострения бронхиальной астмы отмечалось появление головной боли, изменения настроения, диспепсии, полиурии и других симптомов (Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П., 1988).

Хорошо известен также инкубационный (продромальный) период при различных инфекционных (бактериальных, вирусных, паразитарных) заболеваниях, характеризующийся появлением утомляемости, слабости, снижения настроения и аппетита, нарушения сна, головной боли, артралгий и т.д. (Шувалова Е.П., 1990; Покровский В.И. и соавт., 1996).

Известны также клинические предвестники депрессивных эпизодов как раздражительность и дисфория. В продроме шизофрении могут появляться так называемые форпост-симптомы, среди которых отмечают общую слабость, вегетативные симптомы, нарушения сна. J.Klosterkotter и соавт. (2001) при наблюдении в течение 9.6 года за 160 пациентами с шизофренией отметили, что при наличии продромальных симптомов обострение заболевания развивалось в 70% случаев (при некоторых признаках, например, искажениях зрения, даже в 91%), в то время как при отсутствии предвестников вероятность последующего обострения составила только 4%,.

Многими исследователями описаны неспецифические клинические симптомы при изменении метеорологических условий. Метеопатологические реакции в форме головных болей, головокружения, шума и звона в ушах, кардиалгии, учащенного сердцебиения, раздражительности, слабости, артралгий и миалгий описали Г.Т.Ермолаев и И.П.Женич (1980).

У некоторых пациентов перед обострениями ИБС, связанными с изменениями погоды, отмечали нарушения сна, раздражительность, снижение настроения и другие симптомы (Овчаров В.Ф., 1974; Жуков А.Г. и соавт., 1982; Кочетов А.М., Савченко Т.И., 1983). При неблагоприятных погодных условиях больные ИБС реагировали не только учащением стенокардии, но и существенным возрастанием частоты таких симптомов как слабость, бессонница, кардиалгии, чувство нехватки воздуха, тошнота (Андропова Т.И. и соавт., 1982). При сопоставлении периода учащения клинических симптомов и вегетативных проявлений исследователи в эти же дни обычно наблюдали повышение экскреции катехоламинов и 17-кетостероидов.

Таким образом, раннее появление неспецифических клинических симптомов при заболеваниях внутренних органов, включая ИБС, встречается нередко, однако этот феномен при нестабильной стенокардии изучен недостаточно.

1.2.5. Центральная гемодинамика

Хорошо известно, что повышение АД с одной стороны увеличивает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, а с другой стороны - усиливает коронарный кровоток. Снижение АД, наоборот, снижает преднагрузку и потребность миокарда в кислороде, а также уменьшает коронарный кровоток.

При определенных ситуациях возникает дисбаланс между вышеописанными процессами и может появиться или усилиться ишемия миокарда, вызывая нестабильную стенокардию (АНА/АСС, 2000; ESC, 2000).

Связи изменений АД и ишемии миокарда наиболее эффективно регистрируются при синхронном суточном мониторинге ЭКГ и АД. Например, перед эпизодами ишемии миокарда на ЭКГ регистрировали как снижение АД (Owens P. et al, 1999), так и повышение АД (Deedwania P.C., Nelson J.R., 1990; Pierdomenico S.D. et al, 1998).

У пациентов с артериальной гипертензией при нестабильной стенокардии, в отличие от стабильной, определась повышенная вариативность суточного и дневного систолического и диастолического АД (Melina G. et al, 1995), а также умеренная корреляция между вязкостью крови и 24-часовым систолическим и диастолическим АД ($r=0.42$, $p<0.01$; $r=0.39$, $p<0.05$).

Связь повышенного АД и отдаленного прогноза инфаркта миокарда хорошо исследовано. Например, в классификации ВОЗ и Международного общества по гипертензии (1999) в зависимости от уровня АД выделяют низкий (<15%), умеренный (15-20%), высокий (<20-30%) и очень высокий (>30%) риск сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет.

1.2.6. Солнечная и геомагнитная активность

1.2.6.1. Гелиогеофизические факторы

Солнечная активность проявляется в возникновении различных феноменов - солнечных пятен, факелов, протуберанцев и вспышек (Витинский Ю.И., 1976; Витинский Ю.И. и соавт., 1976).

Солнечные пятна представляют собой относительно холодные места фотосферы Солнца, размером от 1500 до 50000 км в диаметре, которые имеют сильные вертикальные магнитные поля и существуют обычно несколько недель или месяцев (рисунок 1).

Факельные площадки описываются как светлые волокнистые образования и являются также областями с сильными магнитными полями. Эти поля в несколько десятков раз слабее магнитных полей пятен, но в несколько раз выше напряженности магнитного поля Земли. Сохраняются факельные площадки от нескольких дней до нескольких месяцев.

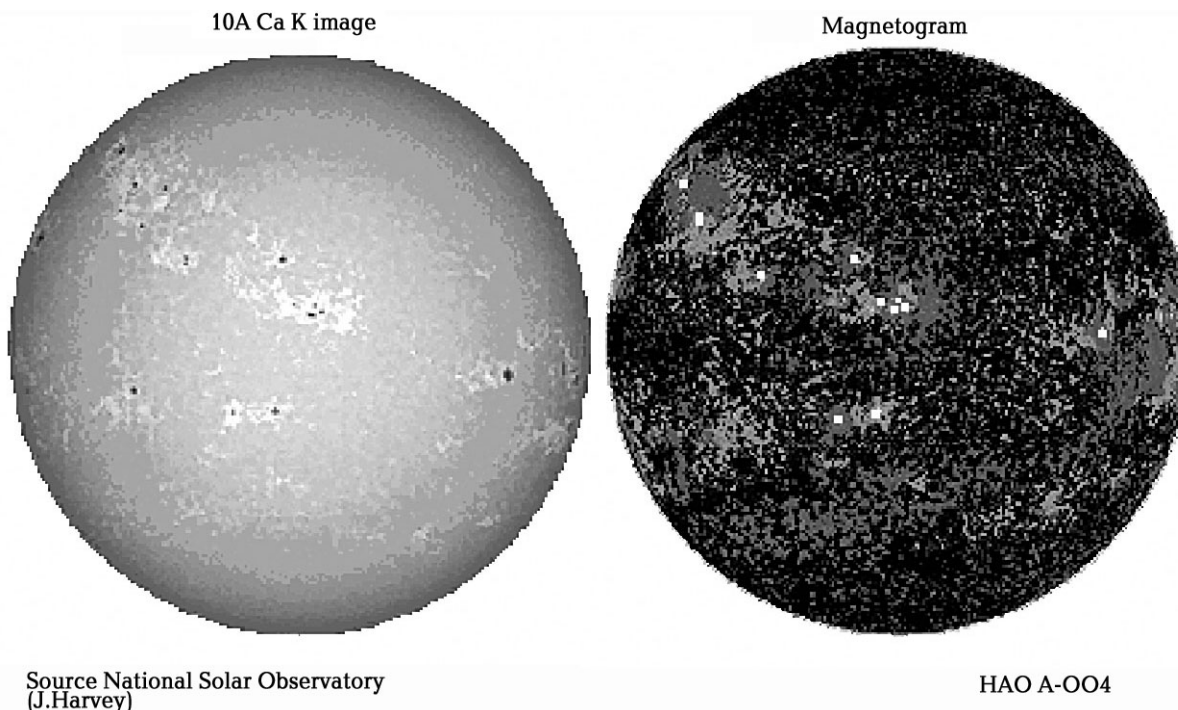


Рисунок 1. Слева - солнечные пятна (темного цвета) в излучении линий К ионизированного кальция, справа - магнитограмма Солнца (белый цвет - очень сильные магнитные поля). Расположение солнечных пятен и сильных магнитных полей практически совпадают.

Солнечные вспышки представляют собой значительное увеличение яркости в отдельных местах фотосферы. Обычно вспышки появляются преимущественно в факельных площадках с группами пятен. Вспышки сопровождаются кратковременным (минуты) выбросом ускоренных частиц и усилением электромагнитного излучения в широком диапазоне волн - от жестких рентгеновских лучей до радиоволн.

Протуберанцы (волокна) представляют собой облаковидные образования, которые могут быть как кратковременными (минуты) так и стойкими (месяцы).

Вышеописанные проявления солнечной активности сопровождаются усилением волнового и корпускулярного излучения. Например, солнечные вспышки сопровождают всплесками рентгеновского, ультрафиолетового излучения и радиоволн. Электромагнитное излучение, возникающее при вспышках, достигают Земли в среднем за 8 мин и вызывает ионизацию нижнего слоя ионосферы.

Выделяют два типа корпускулярного солнечного излучения: солнечные космические лучи и солнечный ветер. К первому типу относят очень энергичные протоны (>10 МэВ), а ко второму - излучение малоэнергичной плазмы, движущейся со скоростью порядка нескольких сотен км/с. Медленное корпускулярное излучение достигает Земли за 2-3 дня.

Выбрасываемые Солнцем электромагнитные волны и корпускулярные потоки гасятся в верхних слоях магнитосферы Земли, частично деформируя ее магнитное поле (рисунок 2).

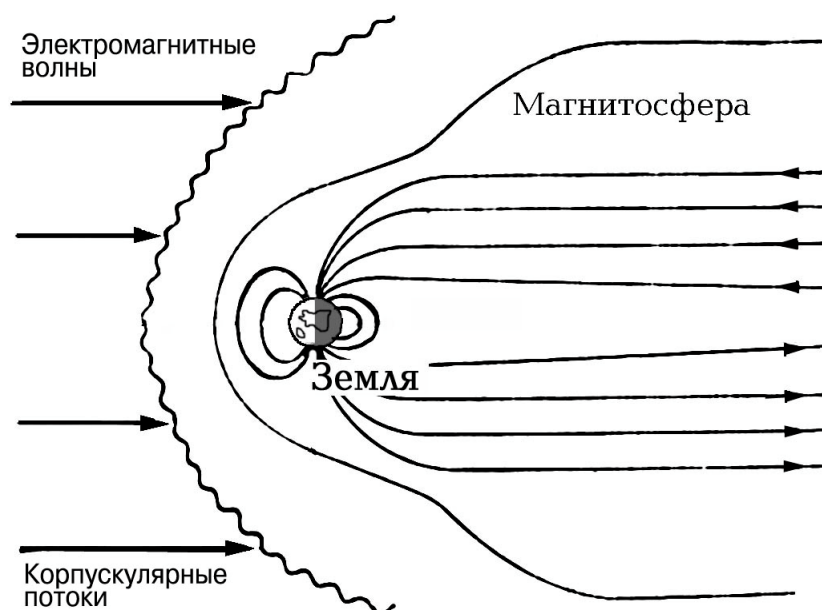


Рисунок 2. Строение магнитосферы Земли. Линии обозначают силовые магнитные линии.

Изменения геомагнитного поля Земли регистрируются на магнитографах и включают локальные возмущения и магнитные бури - возмущения, протекающие на всей поверхности Земли и обусловленные корпускулярным солнечным излучением (рисунок 3). Изменения геомагнитной активности обычно измеряют в так называемых геомагнитных индексах. Основная фаза магнитной бури в среднем длится 4-10 ч, а нормальный уровень магнитной активности восстанавливается через 2-3 сут.

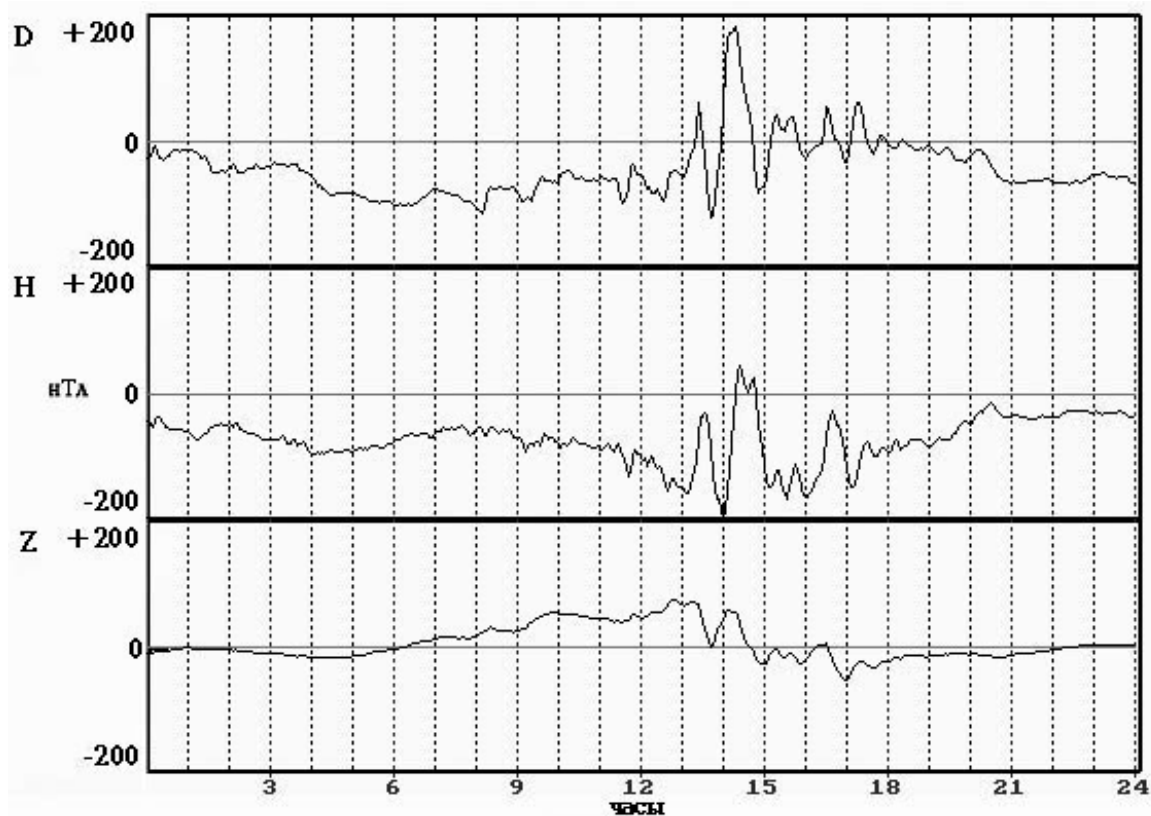


Рисунок 3. Умеренная магнитная буря 10.06.89 на магнитограмме (Ак=67).

Заметим, что не все проявления солнечной активности отражаются в изменениях магнитного поля Земли. Например, процент вспышек с внезапными магнитосферными феноменами при вспышках 1, 2 и 3-4 классов составил 10, 64 и 87% соответственно (Dodson H.W., Hedeman E.R., 1964).

1.2.6.2. Гелиогеофизические и искусственные электромагнитные возмущения

Выявление солнечного воздействия на человеческий организм встречает серьезные методические трудности, обусловленные, с одной стороны, многочисленными социальными, метеорологическими и другими факторами, а с другой стороны, слабостью величины магнитных колебаний.

Переменные магнитные поля, вызываемые солнечной активностью, составляют лишь несколько процентов от величины постоянного магнитного поля Земли, слабее промышленных и даже создаваемых бытовой аппаратурой. Например, напряженность собственного магнитного поля Земли составляет $23-67 \times 10^6$ Тл, периодических вариаций в средних широтах - 0.03-

0.05×10^6 Тл, а магнитных бурь $0.1-0.3 \times 10^6$ Тл и более. В то же время статические поля железобетонных конструкций достигают величины $10-15 \times 10^6$ Тл.

Тем не менее факт воздействия геомагнитного поля на человека и животных показан во многих клинических и экспериментальных исследованиях. Такой эффект объясняют тем, что магнитные поля организма очень малы и поэтому способны реагировать даже на небольшие внешние воздействия. Например, магнитное поле мышечной ткани измеряется в диапазоне $10^{-10}-10^{-11}$ Тл, мозга - $10^{-11}-10^{-12}$ Тл, а вызванных потенциалов $10^{-12}-10^{-13}$ Тл (Введенский В.Л., Ожогин В.И., 1984).

Проведенные исследования позволили сделать вывод о триггерном или резонансном характере гелиогеомагнитного воздействия (Пресман А.С., 1968; Музалевская Н.И., 1973-1982; Моисеева Н.И., Любицкий Р.Е., 1986; Агулова Л.П. и соавт., 1989; Кисловский Л.Д., 1989).

1.2.6.3. Связи гелиогеофизической активности и течения ИБС

Во многих исследованиях показана связь обострений ИБС с солнечной и геомагнитной активностью. В работе И.Е.Ганелиной и соавт. (1975) исследовали течение инфаркта миокарда в зависимости от геомагнитной и солнечной активности. «Неблагоприятными» считали дни с увеличением активности геомагнитного поля (большие магнитные бури - дни с индексом $K_p > 30$), включая ближайшие три дня, и дни с высокой солнечной активностью (хромосферные вспышки > 3 баллов, протонные вспышки, периоды прохождения солнечных пятен вблизи экватора), включая прилегающие к ним 5 дней. Анализ данных показал, что из 756 пациентов у 398 (52.5%) инфаркт миокарда развился при неблагоприятных гелиогеофизических условиях (297 из 711 дней наблюдения). Для более надежной оценки полученных данных мы провели дополнительный анализ - сравнили частоты инфаркта миокарда в обычные и «неблагоприятные» дни с помощью таблицы сопряженности и критерия χ^2 , который оказался равным 17.2

($p < 0.001$) и свидетельствовал о неслучайном характере распределения частот. Среди пациентов с инфарктом миокарда, развившемся в дни гелиогеомагнитной возмущенности, летальность составила 27%, против 12.5% в «спокойные» дни. Отмечено, что частота осложнений инфаркта миокарда увеличивалась при быстром возрастании, и особенно при быстром снижении напряженности геомагнитного поля.

Пики частоты инфаркта миокарда в нескольких городах (Ленинград, Киев, Караганда) совпадали с повышением солнечной активности, оцениваемой по площади солнечных пятен, в 89.6% случаев (Потылчанский Л.С. и соавт., 1977).

Анализ 30424 случаев смерти от инфаркта миокарда за 12 лет в Новосибирске показал, что в магнитовозмущенные дни летальность была выше в 1.5 раза, чем в магнитоспокойные (Казначеев В.П., 1973). Максимальная частота смертельных исходов приходилась на вторые сутки после хромосферных вспышек и магнитных бурь. В Киеве за период 1963-1968 годы проанализировано 6432 случая инфаркта миокарда и показано, что через 1-2 дня после хромосферных вспышек мощностью 2-3 балла, прохождения солнечных пятен через центральный меридиан Солнца и геомагнитных возмущений значительно повышалась частота инфарктов миокарда (Колодченко В.П., 1969).

По данным нескольких исследований в магнитовозмущенные дни частота приступов *стенокардии* возрастала в 2-4 раза (Юраж В.Я. 1965; Лауцевичус Л.З., 1971; Ермолаев Г.Т., Женич И.П., 1980). На основании анализа 17259 случаев вызовов скорой медицинской помощи по поводу стенокардии за 5 лет в Вильнюсе Я.Юшкенайте и соавт. (1971) выяснили, что в дни геомагнитных бурь количество вызовов было на 25% выше. В работе К.Ф.Новиковой и Б.А.Рывкина (1971) показано, что частота обращений на скорую помощь по поводу усиления стенокардии или инфаркта миокарда значительно повышалась в периоды усиления солнечной активности, определяемой по С-индексу.

В ряде исследований изучали *связи* солнечной и геомагнитной активности с одной стороны, частоты инфаркта миокарда и внезапной смерти с другой стороны. E.StoupeI и соавт. (1999, 2000) в 72-месячный период (1990-1995 годы) и выявили достоверные корреляционные связи частоты смерти от ИБС с протонными вспышками >90 Мэв, ($r=-0.46$, $p=0.0001$) и геомагнитной активностью ($r=-0.33$, $p=0.005$).

В то же время в большинстве предшествующих исследований существенных линейных связей зарегистрировать не удалось. В периоды 1969 года и 1975-1976 годов между ежедневной смертностью от инфаркта миокарда с одной стороны, числами Вольфа, потоком радиоизлучения в диапазоне 10.7 см и вариацией горизонтальной составляющей геомагнитного поля с другой стороны, не было выявлено статистически значимой линейной зависимости (Беневоленский В.Н., Воскресенский А.Д., 1980). В Москве за период 1979-1981 годов коэффициенты корреляции между частотой инфарктов миокарда и гелиогеомагнитными показателями (число Вольфа, поток радиоизлучения в диапазоне 10.7 см, магнитные бури, местные индексы) не превышали 0.2 (Комаров Ф.И. и соавт., 1985). В крупном американском исследовании специалисты Национального института здоровья и Института плазменных исследований Стэндфордского университета сопоставили ежесуточную частоту смерти от ИБС в нескольких крупных городах (Сан-Франциско, Вашингтон, Феникс, Гонолулу) и геомагнитную активность (Ар-индекс, местный К-индекс и индекс микропульсаций геомагнитного поля с частотой около 1 Гц) (Lira V.J. et al., 1976). Результаты корреляционного анализа оказались разочаровывающими - коэффициент корреляции не превысил 0.07. Заметим, что после этого исследования активное изучение влияния гелиогеофизических факторов на течение заболеваний за рубежом не проводится вплоть до настоящего времени.

В то же время результаты исследования нелинейной зависимости более оптимистичны. Анализ более двух тысяч историй болезней при вызовах специализированных бригад скорой помощи в Свердловске выявил сильную

нелинейную зависимость между среднесуточными показателями частоты инфаркта миокарда и индексами геомагнитной возмущенности: в зависимости от класса магнитной бури корреляционное отношение составляло 0.53-0.76 (Рождественская Е.Д. и соавт., 1989). Более тесные связи выявлены в период умеренных бурь как с постепенным, так и внезапным началом.

1.2.6.4. Механизмы влияния гелиогеофизических факторов на течение ИБС

Установлены умеренные нелинейные связи, определяемые с помощью корреляционного отношения, и слабые линейные связи, выявленные при корреляционном анализе, геомагнитного индекса с экскрецией адреналина ($r=0.21$, $\eta=0.33$) и активностью холинэстеразы ($r=0.16$, $\eta=0.33$) (Андропова Т.И. и соавт., 1982). Повышение геомагнитной активности приводило к увеличению концентрации адреналина и норадреналина в крови (Диодоренко И.А. и соавт., 1981) и снижению содержания в крови ацетилхолина (Новикова К.Ф. и соавт., 1982).

В работе Н.И.Моисеевой и Р.Е.Любицкого (1986) выявлена умеренная/сильная нелинейная связь между числом пятен Вольфа, солнечными вспышками, геомагнитным индексом с одной стороны и АД с другой. Важно отметить, что во время усиления солнечной и геомагнитной активности сила связи увеличивалась. Другие исследователи также регистрировали достоверные умеренные нелинейные связи с систолическим ($\eta=0.29$) и диастолическим АД ($\eta=0.32$) (Андропова Т.И. и соавт., 1982). У пациентов с артериальной гипертензией за 5-летний период наблюдения найдены достоверные положительные корреляции геомагнитного К-индекса с показателями суточного мониторинга АД: суточным и дневным средним систолическим АД, суточным, дневным и ночным средним диастолическим АД (Ghione S. et al, 1998). Различие между спокойными и магнитовозмущенными днями составляло от 6 до 8 мм рт. ст.

У пациентов с ИБС в ближайшие двое суток после умеренных и больших геомагнитных бурь наблюдали гиперкоагуляцию при неадекватной

компенсаторной активации фибринолиза и повышение риска тромбозов (Рождественская Е.Д., 1973; Ганелина И.Е. и соавт., 1971).

О.В.Бухарин и соавт. (1979) показали негативное влияние повышенной солнечной активности на естественный иммунитет: снижалось число иммуноглобулинов ($r=-0.42$), гемагглютининов ($r=-0.70$), способности Т-лимфоцитов к бласттрансформации ($r=-0.62$). А повышение геомагнитной активности (А_p-индекса) сопровождалось усилением факторов естественной резистентности: титра комплемента ($r=0.40$) и способности Т-лимфоцитов к бласттрансформации ($r=0.47$).

Таким образом, во многих исследованиях показано, что изменения солнечной и геомагнитной активности связаны, преимущественно нелинейно, с частотой инфарктов миокарда и летальностью. В то же время связи гелиогеофизических факторов и течения стенокардии изучены недостаточно.

1.2.7. Метеорологические факторы

К наиболее изученным метеорологическим факторам относят атмосферное давление, температуру, влажность воздуха и скорость ветра. Основной причиной существенных колебаний метеорологических факторов считают процессы атмосферной циркуляции, которые представляют собой систему воздушных течений, осуществляющую обмен теплом и влагой. Основной причиной атмосферной циркуляции считают крупномасштабные области повышенного и пониженного давления, приводящие к перемещению крупных, преимущественно однородных, воздушных масс.

При циркуляции воздуха между различными воздушными массами возникает переходная зона - атмосферный фронт, характеризующийся резким изменением метеорологических факторов. Выделяют холодный фронт, теплый фронт и фронт окклюзии, образующийся при смыкании холодного и теплого фронтов. Перед теплым фронтом барометрическое давление снижается ($>1.5-2.3$ мм рт. ст./ч), а за фронтом давление изменяется незначительно. Перед холодным фронтом атмосферное давление также снижается

(0.8-1.5 мм рт. ст./ч), а за ним значительно повышается (>2.3-4.5 мм рт. ст./ч). Смена воздушных фронтов происходит с различными интервалами - от 1 дня до нескольких недель, составляя в среднем 5-6 дней для умеренных широт.

1.2.7.1. Связи метеорологических факторов и течения ИБС

Большинство исследователей ведущее место при оценке связи метеорологических факторов и течения ИБС отводят атмосферному давлению (Виленский Л.И. и соавт., 1961; Новикова К.Ф., Шушаков А.П., 1965; Андропова Т.И. и соавт., 1982). Именно различия в атмосферном давлении приводят к циркуляции атмосферы и, соответственно, изменениям температуры, влажности, ветра и других факторов.

Лучше изучено влияние метеорологических факторов на частоту инфаркта миокарда и летальность. А.М.Кочетов и соавт. (1977) показали, что инфаркт миокарда чаще всего развивается при больших межсуточных и суточных колебаниях атмосферного давления. В дни перехода от антициклонов (области повышенного давления) к циклонам (области пониженного давления) частота инфаркта миокарда возрастала в два раза (Кондратюк И.К., 1977). Повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний установлено Ц.Н.Слаовой (1967) при увеличении и снижении атмосферного давления более чем на 5.3 мм рт. ст. В дни с повышенным или сниженным атмосферным давлением смертность от инфаркта миокарда возрастала на 18.2 и 15.6% соответственно (Андропова Т.И. и соавт., 1982). При изучении 100 случаев внезапной смерти Л.А.Араклелян (1970) выявил повышение летальности на 50% в дни с изменениями атмосферного давления ≥ 7.5 мм рт. ст.

Наиболее убедительным доказательством влияния метеорологических факторов на течение ИБС считаются данные крупнейшего исследования MONICA, в котором было проведено обследование 257000 мужчин от 25 до 64 лет в течение 10 лет - с 1985 по 1994 годы (Danet S. et al, 1999). Изучалась связь частоты инфаркта миокарда, внезапной смерти (всего 3616 событий)

и метеорологических факторов. Выявлена V-образная зависимость с атмосферным давлением: минимальная частота осложнений зарегистрирована при давлении 766 мм рт. ст., а повышение или снижение давления более чем на 7.5 мм рт. ст. от этого уровня сопровождалось повышением частоты осложнений на 11% ($p=0.01$) и 12% ($p=0.001$) соответственно. При повышении температуры линейно снижалось число осложнений.

Исследование связи летальности от инфаркта миокарда и сезонным числом теплых и холодных *фронтов* выявило умеренную и сильную корреляционную связь ($r=0.42$ и $r=0.54$ соответственно). В день холодного фронта летальность от инфаркта миокарда возрастала в среднем на 20%, а фронта окклюзии - на 28% по сравнению с одним днем до прохождения фронта (Андропова Т.И. и др., 1982).

Влияние метеорологических факторов на течение *стенокардии* исследовано меньше. Учащение стенокардии отмечено при резких колебаниях атмосферного давления в работе А.М.Токарева (1961). Снижение атмосферного давления на 20-25 мм рт. ст. ниже нормального повышает частоту инфаркта миокарда (Чекин В.Я., 1961).

Н.С.Темниковой изучены 131 тысяча вызовов скорой помощи за 8 лет в Риге. В периоды частых и значительных межсуточных изменений атмосферного давления (на 6 мм рт. ст. и более) за период с 1966 по 1973 годы пики колебаний давления и частоты вызовов скорой помощи по поводу стенокардии совпадали в 89-91% случаев. Подобное соответствие (68-92%) наблюдали и для частоты вызовов скорой помощи по поводу инфаркта миокарда.

Безусловно, не все пациенты чувствительны к метеорологическим факторам. Распространенность метеочувствительности среди пациентов оценивается в широком диапазоне от 10 до 90% (Воронин Н.М., 1981; Андропова Т.И. и соавт., 1982; Duffi R., 1983).

1.2.7.2. Механизмы влияния метеорологических факторов на течение ИБС

В предыдущих исследованиях выявлены умеренные, преимущественно нелинейные, связи атмосферного давления с экскрецией адреналина ($r=0.39$; $\eta=0.39$), активностью холинэстеразы ($\eta=0.22$), временем свертывания крови ($r=0.35$; $\eta=0.43$), минутным объемом крови ($r=0.22$; $\eta=0.43$), средним АД ($r=0.23$; $\eta=0.34$) (Андропова Т.И. и соавт., 1982). Изменения экскреции адреналина на 1-3 дня запаздывали относительно изменения давления. При снижении атмосферного давления отмечалась двухфазная реакция: повышалась экскреция адреналина с мочой с последующим ее снижением.

Как значительное повышение, так и снижение внешней температуры вызывало усиление свертывания крови (Anstall H.B., Hutsman R.G., 1960; Frade G., Solomone L., 1957 - Цит. по Андроновой Т.И. и соавт., 1982).

Таким образом, выявлена определенная зависимость метеорологических факторов, особенно атмосферного давления и температуры, и течения ИБС у пациентов, обладающих повышенной чувствительностью к изменению погоды.

1.3. Оценка и прогнозирование течения нестабильной стенокардии

Основная опасность нестабильной стенокардии заключается в повышенном риске развития инфаркта миокарда и летального исхода. Даже при современном медикаментозном лечении нестабильной стенокардии в 6-недельный период в 5-10% случаев развивается инфаркт миокарда, а в 2-3% - внезапная смерть (Seres Garcia L. et al, 1999; Ambrose J.A., Dangas G., 2000). По данным исследования PURSUIT в течение 30 дней умерло 3.6% пациентов, а у 11.4% развился инфаркт миокарда (Boersma E. et al, 2000).

Для оптимального ведения пациентов с нестабильной стенокардией представляется важной оценка риска тяжелых осложнений в ближайшие дни-недели заболевания. В случае высокого риска показаны госпитализация в отделение интенсивной терапии, подключение к гепарину ингибиторов

Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов и, во многих случаях, инвазивное лечение (Antman E.M. et al, 2000; PARAGON; PRISM, PURSUIT). Не случайно, в современных руководствах по острым коронарным синдромам эксперты ACC, АНА и ESC значительное место уделили критериям прогноза течения нестабильной стенокардии.

Рассмотрим современные исследования прогнозирования течения нестабильной стенокардии. Для анализа признаков краткосрочного риска осложнений принят временной интервал до 6 недель, который был изучен в большинстве современных исследований. Основанием для выбора указанного интервала могут служить результаты крупных исследований, показавших наибольшую летальности в начале заболевания, которая затем снижается и ко 2 месяцу не превышает уровень, характерный для стабильной стенокардии (PRISM-PLU, SPURSUIT, SHEP, TIMI IIIB).

Признаки повреждения миокарда. Биохимические маркеры, отражающие нарушение целостности мембран миоцитов, широко применяются как для оценки некроза, так и для прогноза течения заболевания. Наибольшее число исследований последних лет посвящено кардиоспецифическим тропонинам Т и I, повышение уровня которых в плазме определяли соответственно у 22% и 36% пациентов с нестабильной стенокардией (Hamm C.W. et al, 1997).

Н. Benamer и соавт. (1998) показали, что в течение 24 часов после поступления в отделение неотложной помощи среди пациентов с повышенным уровнем тропонина I частота инфарктов миокарда, реваскуляризации и летального исхода была значительно выше (23% против 7%, $p < 0.001$). При повышении уровня тропонина Т частота инфаркты миокарда и летальные исходы через 72 часа регистрировались в 17.4% случаев против 4.2% в контрольной группе (Heeschen C. et al, 2000). Чувствительность, специфичность и прогноз положительного результата тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при повышении тропонина I составили 47, 80 и 19% соответственно при изучении 72-часового периода (Polanczyk C.A. et al, 1998).

В исследовании GUSTO IIa у пациентов, умерших к 30-му дню заболевания, достоверно чаще (3.9% против 1.8%, $p < 0.001$) регистрировали уровень тропонина T в плазме > 0.1 г/л (Ohman E.M. et al. 1996). По данным M.Galvani с соавт. (1997) к 30-му дню наблюдения у пациентов с нормальным уровнем тропонина I инфаркт миокарда развился в 5.8% случаев, а при повышенном уровне - 9.1% пациентов умерли, а у 18.2% пациентов развился инфаркт миокарда.

В исследовании TIMI IIIВ при уровне тропонина I > 0.4 нг/мл летальность на 42 день составила 3.7% против 1.0% при отсутствии такого повышения (Antman E.M. et al, 1996). Более позднее исследование TIMI IIВ выявило увеличение риска инфаркта миокарда или смерти в 2.2-3.0 раза при уровне тропонина I > 0.1 нг/мл в этом же интервале наблюдения (Morrow D.A. et al, 2000).

Положительная корреляция между уровнем тропонинов и величиной риска смерти при острых коронарных синдромах продемонстрирована в нескольких исследованиях (Antman E.M. et al., 1996; Lindahl B. et al., 1996; Ohman E.M. et al., 1996).

Важное значение для оценки рассматриваемых прогностических признаков имеют результаты исследований CAPTURE, FRISC и PRISM о большей пользе лечения ингибиторами IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов у пациентов с повышенным уровнем тропонинов T и I (Lindahl B. et al., 1996; Hamm C.W. et al, 1999; Heeschen C. et al, 1999).

У пациентов с нестабильной стенокардией в исследовании PURSUIT (Alexander J.H. et al, 2000) даже небольшое повышение активности КФК МВ до 2 раз увеличивало 30-дневную летальность почти вдвое, и летальность прогрессивно возрастала по мере повышения активности фермента.

Повышение риска осложнений при выявлении маркеров повреждения миокарда нашло отражение в последних рекомендациях экспертов ACC и ESC (2000), где состояние с любым количеством некроза миоцитов, определяемым с помощью биохимических маркеров (тропонины I и T, КФК МВ,

миоглобин), предлагается расценивать как инфаркт миокарда. В этом случае около 30% пациентов с ангинозными болями без повышения КФК МВ и диагнозом нестабильной стенокардии могут быть классифицированы как инфаркт миокарда на основании повышения уровня тропонина. Становится очевидной необходимость пересмотра результатов проведенных исследований и проведения новых исследований в соответствии с рекомендуемым определением инфаркта миокарда.

Признаки воспаления. Воспалительный процесс играет, по-видимому, значимую роль при ИБС (Насонов Е.Л., 1999; АНА/АСС, 2000; ESC, 2000). Воспаление может быть связано с атеросклеротическим процессом, инфекционными агентами (*Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса), ишемическим повреждением эндотелия, окислением липопротеинов или аутоиммунными реакциями. Полагают, что воспаление способствует разрыву бляшки и образованию тромба (Libby P., 1995; Azar R.R., Waters D.D., 1996). В этой связи изучалось влияние уровня медиаторов и маркеров воспаления на течение нестабильной стенокардии.

Наибольшее число исследований было посвящено оценке С-реактивного белка. Повышение в плазме концентрации С-реактивного белка >1.55 мг% увеличило 14-дневную летальность в исследовании TIMI-11A (Morrow D.A. et al, 1998). Среди пациентов, поступивших в больницу с подозрением на острую ишемию миокарда, F.Mach с соавт. (1997) выявили повышение С-реактивного белка при окончательном диагнозе инфаркте миокарда в 59%, а при нестабильной стенокардии только в 5% случаев. В исследовании ESCAT (European Concerned Action on Thrombosis and disabilities angina pectoris study) у пациентов с высокой концентрацией С-реактивного белка частота коронарных инцидентов была в два раза выше, чем в группе с низкой концентрацией в течение двух лет наблюдения (Haverkate F. et al., 1997).

В то же время в ряде исследований не подтверждена прогностическая ценность С-реактивного белка для 72-часового и госпитального периодов

нестабильной стенокардии (Oltrona I. et al., 1997; Ferreiros E.R. et al, 1999; Heeschen C. et al, 2000).

Проводились также исследования других признаков воспаления. Например, R.C.Becker и соавт. (1996) выявили увеличение комбинированного риска внутригоспитального (≤ 10 дней) инфаркта миокарда, смерти и спонтанной ишемии при уровне фибриногенемии ≥ 3 г/л. В исследовании TIMI-11А высокая концентрация амилоида А сопровождалась повышением 14-дневной летальности, но 2-летний прогноз не изменился (Morrow D.A. et al., 2000). В работе L.M.Biasucci и соавт. (1996) показана прогностическая ценность интерлейкина-6.

Электрокардиографические признаки. Электрокардиографические признаки не только помогают в диагностике ИБС, но также имеют прогностическую ценность.

Депрессия сегмента ST вне приступа стенокардии у пациентов, поступивших в больницу, увеличивала внутригоспитальный риск инфаркта миокарда и смерти в 3.4 раза ($p < 0.001$) (Patel D.J. et al, 1996). Этот признак был выделен, наряду с другими, как независимый фактор риска инфаркта миокарда и летального исхода в исследованиях TRIM и PURSUIT (Holmvang L., 1998; Voersma E. et al, 2000).

Относительно прогностической значимости отрицательных зубцов T в нескольких отведениях существуют противоречивые сведения: показана как независимая прогностическая ценность признака (Holmvang L. et al, 1998), так и ее отсутствие (Patel D.J. et al, 1996).

Эпизоды депрессии сегмента ST при холтеровском мониторинге достоверно увеличивали частоту внутригоспитальных сердечно-сосудистых осложнений в 2.3-4.6 раза и были независимыми факторами риска (Patel D.J. et al, 1996; Lanza G.A. et al, 1997).

Комбинированные признаки. Многочисленность факторов, влияющих на течение ишемической болезни сердца, и сложность механизмов заболевания

объясняют стремление исследователей увеличить точность прогноза с помощью комбинации признаков.

L.Holmvang и соавт. (1998) на основе изменений ST-T (депрессия сегмента ST, отрицательные зубцы T в пяти стандартных отведениях) и повышения уровня маркеров повреждения (КФК МВ/тропонин T/тропонин I/миоглобин) выделили состояния с низким (3%), умеренным (6%) и высоким (14%) риском ранней смерти или инфаркта миокарда.

По данным исследования PURSUIT E.Boersma и соавт. (2000) с помощью логистического регрессионного анализа построили модель риска, которая включала возраст, ЧСС, систолическое АД, депрессию сегмента ST вне приступа стенокардии, сердечную недостаточность и маркеры некроза миокарда. Предложенная модель обеспечивала точность 30-дневного прогноза летального исхода в 81% случаев, а комбинированного исхода (смерть, инфаркт миокарда) - в 67% случаев.

Таблица 6. Классификация краткосрочного риска смерти и нефатального инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии (AHСPR, NHLBI, 1994; ACC/AHA, 2000).

Признаки	Низкий	Умеренный	Высокий
Анамнез		Инфаркт миокарда, периферическое или церебральное сосудистое заболевание, или АКШ	Учащение ишемических симптомов в предшествующие 48 ч
Характер боли	Впервые возникшая стенокардия 3-4 ФК в последние 2 нед без длительных (>20 мин) болей в покое при умеренной/высокой вероятности ИБС	Разрешившаяся затяжная стенокардия покоя (>20 мин), с умеренной или высокой вероятностью ИБС Стенокардия покоя <20 мин или купированная нитроглицерином	Продолжающаяся >20 мин боль в покое
Клинические признаки	Стенокардия вызываемая низкой нагрузкой	Возраст >70 лет	Отек легких, обусловленный ишемией Новый/усилившийся шум митральной регургитации

			3 тон или новые/усилившиеся влажные хрипы Гипотензия, брадикардия, тахикардия Возраст >75 лет
ЭКГ	Нормальная или неизменная ЭКГ во время эпизода дискомфорта в груди	Патологические зубцы Q Инверсия зубца Т >2 мм	Стенокардия в покое с преходящими изменениями сегмента ST >0.5 мм БНПГ новая или предположительно новая Устойчивая желудочковая тахикардия
Уровень маркеров повреждения	Нормальный	Немного повышенный (TnT>0.01, но <0.1 нг/мл)	Значительно повышенный (TnT или Tnl >0.1 нг/мл)

Примечание: TnT - тропонин Т, Tnl - тропонин I, АКШ - аорто-коронарное шунтирование, БНПГ - блокада ножки пучка Гиса, ФК - функциональный класс.

Таблица 7. Вероятность ИБС у пациентов с симптомами нестабильной стенокардии (АНСРР, NHLBI, 1994; ACC/AHA, 2000).

Признаки	Низкая (0.01-0.14)	Умеренная (0.15-0.84)	Высокая (0.85-0.90)
Анамнез	Возможные ишемические симптомы при отсутствии любой характеристики умеренной вероятности Недавнее употребление кокаина	Боль/дискомфорт в груди или левой руке Возраст >70 лет Мужской пол Сахарный диабет	Боль/дискомфорт в груди или левой руке, документированные ранее как стенокардия В анамнезе ИБС, включая инфаркт миокарда
Осмотр	Дискомфорт в груди воспроизводимый пальпацией	Внесердечное сосудистое заболевание	Преходящий систолический шум, гипотензия, потливость, отек легких, влажные хрипы
ЭКГ	Уплотнение зубца Т или инверсия в отведениях с доминирующим зубцом R	Стойкий зубец Q Старые изменения сегмента ST или зубца Т	Новое или предположительно новое преходящее смещение ST ≥ 0.5

			мм или инверсия зубца Т ≥2 мм с симптомами
Уровень маркеров повреждения	Нормальный	Нормальный	Повышение TnT/Tnl, или КФК МВ

Примечание: TnT - тропонин Т, Tnl - тропонин I, КФК МВ - МВ фракция креатинфосфокиназы.

Е.М. Antman с соавт. (2000) разработали методику прогнозирования высокого риска осложнений (7 TIMI), включающую семь показателей: возраст >65 лет, ≥3 фактора риска ИБС, коронарный стеноз ≥50%, смещение сегмента ST на ЭКГ покоя, ≥2 эпизодов стенокардии в предшествующие 24 ч и повышенный уровень маркеров повреждения миокарда. Риск осложнений для 0-1 балла составил 4.7% , для 2 баллов - 8.3% , для 3 баллов - 13.2% , для 4 баллов - 19.9% , для 5 баллов - 26.2% и для 6-7 баллов - 40.9%.

В настоящее время в клинической практике чаще всего применяется методика прогнозирования заболевания, разработанная американскими экспертами Agency for Health Care Policy and Research (АHCPR) и National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Последняя модификация этой методики рабочей группой ACC/АНА в 2000 году представлена в таблицах 6 и 7. Рекомендуется определять риск осложнений у всех пациентов с дискомфортом в грудной клетке, обусловленным ишемией миокарда. В этой методике предложено разделить краткосрочный риск смерти и нефатального инфаркта миокарда на низкий промежуточный и высокий на основании клинических, электрокардиографических и биохимических признаков. Пациентам с высоким риском показана госпитализация в отделение интенсивной терапии, а пациентов с низким риском осложнений можно лечить амбулаторно.

Отметим, что предложенная экспертами АHCPR и NHLBI стратификация риска была основана на ретроспективных данных. В этой связи важное значение имеют проспективные исследования, в которых пациентов разделяли на группы риска в начале исследования и затем сравнивали исходы

в конце изучаемого периода. По данным С. Brotons и соавт. (1999) из 225 пациентов с нестабильной стенокардией все 8 случаев серьезных внутрибольничных осложнений (инфаркт миокарда, смерть) произошли в группе высокого риска. В другом проспективном исследовании среди 457 пациентов с нестабильной стенокардией к 30-му дню наблюдения в группе низкого риска умерших не было, в группе среднего риска летальность составила 1.2%, а в группе высокого риска - 1.7% (Katz D.A. et al., 1996). Подтверждение валидности вышеописанной стратификация риска отмечено в предварительных данных исследования Olmstead County Chest Pain Study (Farkouh M.E. et al., 1996; Antman E.M. et al, 2000).

Таблица 8. Маркеры высокого риска инфаркта миокарда или смерти. (ESC, 2000).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Рецидивирующая ишемия (боли в грудной клетке, динамические смещения сегмента ST.• Повышение уровня сердечных тропонинов.• Гемодинамическая нестабильность.• Большие аритмии (рецидивирующая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).• Ранняя постинфарктная нестабильная стенокардия. |
|--|

Недавно рабочей группой ESC на основании ретроспективных данных выделены признаки высокого риска осложнений при острых коронарных синдромах (таблица 8), при наличии которых рекомендуется назначение ингибиторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов и проведение коронарной ангиографии с последующим оценкой показаний к инвазивному лечению.

Важно отметить, что описанные методики оценки риска неблагоприятных исходов заболевания не позволяют осуществлять краткосрочный прогноз на ближайшие часы-дни с динамичной коррекцией оценки прогноза, что снижает их эффективность и практическую значимость. Использование

для прогноза специфических признаков заболевания препятствует применению методики прогноза для других заболеваний.

В этом плане заслуживает внимания другой подход, реализованный в методике прогноза критических состояний APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), основанная на оценке нескольких неспецифических показателей.

Оценка состояния и прогноза проводится по сумме трех показателей: APS (таблица 9), возраста (≤ 40 лет - 0 баллов, 45-54 лет - 2 балла, 55-64 лет - 3 балла, 65-74 лет - 4 балла, ≥ 75 лет - 6 баллов) и СНР (Chronic Health Problems). Последний определяется у пациентов с наличием какого-либо заболевания (2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным, 5 баллов в случае экстренного хирургического вмешательства). В зависимости от суммы баллов оценивается вероятность летального исхода - от 6% при 0-9 баллах, до 90% при 35 баллах и более (Knaus W.A. et al, 1985).

Таблица 9. Прогностическая методика APACHE II. Оценка показателя APS.

Факторы	Баллы APS								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
АДср	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
ЧСС	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Частота дыхания	≥ 50	35 - 49		25- 34	12-24	10-11	6-9		< 5
А-аР _{о₂}	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
аР _{о₂}					> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
Артериальная рН	≥ 7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	< 7.15
Бикарбонаты	≥ 52	41 - 51.9		32 - 40.9	23 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	< 15
Натрий плазмы	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Калий плазмы	≥ 7	6 - 6.9		5.5 - 5.9	3.5 - 5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		< 2.5
Креатинин плазмы	≥ 3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9			0.6 - 1.4		< 0.6	

Гематокрит	≥60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		<20
Число лейко- цитов	≥40		20 - 39.9	15- 19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Примечание. А-аР_{о2} - альвеолярно-артериальное давление кислорода. APS - Acute Physiology Score).

Эффективность прогностической методики была подтверждена в многоцентровых исследованиях у хирургических и терапевтических пациентов (Kruse J.A. et al, 1988; Zimmerman J.E. et al 1998; Kuhn C. et al, 2000).

В нескольких исследованиях изучали эффективность методики АРАСНЕ у пациентов с инфарктом миокарда. Предсказанная смертность для 1714 пациентов, которым проводился и не проводился тромболитический (11.8% и 15.8%), достоверно не отличалась от реальных значений (9.5% и 17.1%). После построения решающего правила с точностью прогноза 50%, чувствительность этого правила для тромболитической группы составила 20% при специфичности 99%, а для нетромболитической группы - 31% и 97% соответственно (Ludwigs U., 2000).

В испанском исследовании, включившем 70 отделений интенсивной терапии и 1711 пациентов с инфарктом миокарда, расчет вероятностей летального исхода в модели АРАСНЕ III показал чувствительность 75.3%, специфичность 79.2% и точность прогноза 78.7% (Reina A. et al, 1997).

Многими исследователями подчеркивается, что система АРАСНЕ и аналогичные ей (SAPS II, MPM24 II) обеспечивают прогноз только в группе и недостаточно надежны для индивидуального прогноза (Fiaccadori E. et al, 2000; Ludwigs U., 2000). Кроме того, существенным недостатком методики АРАСНЕ является необходимость инвазивного исследования.

Таким образом, в настоящее время продолжают активные исследования признаков, свидетельствующих о повышенном риске тяжелых осложнений нестабильной стенокардии. Самыми эффективными следует признать методики оценки риска и прогнозирования течения ИБС, включающие несколько клинических, электрокардиографических и биохимических признаков. Среди последних наиболее апробированы критерии риска,

предложенные экспертами АНСРР и NIIHLBI. Однако, эта методика не позволяет осуществлять краткосрочный прогноз на ближайшие часы-дни с динамичной коррекцией оценки прогноза, рассчитана только на нестабильную стенокардию и не является индивидуальной.

Глава 2. Материал и методы

2.1. Характеристика исследуемых пациентов

В условиях кардиологического отделения Дорожной клинической больницы проведено обследование 165 мужчин с нестабильной стенокардией, последовательно поступавших в кардиологическое отделение и давших согласие на проведение исследования. Средний возраст пациентов составил 55.6 ± 8.8 лет.

Диагноз ИБС выставлялся на основании наличия типичного болевого синдрома, достоверных данных о перенесенном инфаркте миокарда (96 пациентов), результатов велоэргометрии в анамнезе (106 пациентов), 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):

1. Стенокардия покоя, длительностью более 20 мин, появившаяся в течение недели.
2. Впервые возникшая стенокардия напряжения соответствующая 3-4 функциональному классу (ФК).
3. Повышение тяжести стенокардии по меньшей мере на один функциональный класс до 3-4 ФК.

В исследование не включали пациентов с анемией, дыхательной недостаточностью, гипертиреозом, тяжелой сердечной недостаточностью (3-4 ФК), сахарным диабетом в стадии декомпенсации и другими заболеваниями, которые могли повлиять на течение стенокардии.

Пациенты получали пероральные антиангинальные (бета-адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция) и противотромботические средства

(таблица 10). Тактика ведения пациентов определялась врачом в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении.

Таблица 10. Характеристика лечения пациентов с нестабильной стенокардией.

Препараты	Абс.	%
нитраты	132	80.0
бета-блокаторы	81	49.1
антагонисты кальция (верапамил)	19	11.5
антагонисты кальция (нифедипин)	37	22.4
бета-блокаторы+нитраты	59	35.8
бета-блокаторы+нифедипин	15	9.1
бета-блокаторы+нитраты+нифедипин	34	20.6
нитраты+нифедипин	21	12.7
нитраты+верапамил	17	10.3
гепарин	47	29.5
аспирин	98	59.4
дипиридамоп	28	17.0

Для лечения применяли нитраты (изосорбида динитрат 30-60 мг/сут, нитронг 9.6-19.2 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 250 мг/сут, а дипиридамоп 75 мг/сут. Нефракционированный гепарин вводился подкожно 10-40 тыс. ед. в сут.

2.2. Общая схема исследования

Многодневное наблюдение проведено у 107 пациентов с нестабильной стенокардией. Из них 12 пациентов наблюдались в палате интенсивной терапии с инфарктом миокарда и ранней постинфарктной стенокардией. Продолжительность ежедневного наблюдения в среднем составила 16.8 ± 7.1 суток, а суммарное время наблюдения - 1798 дней.

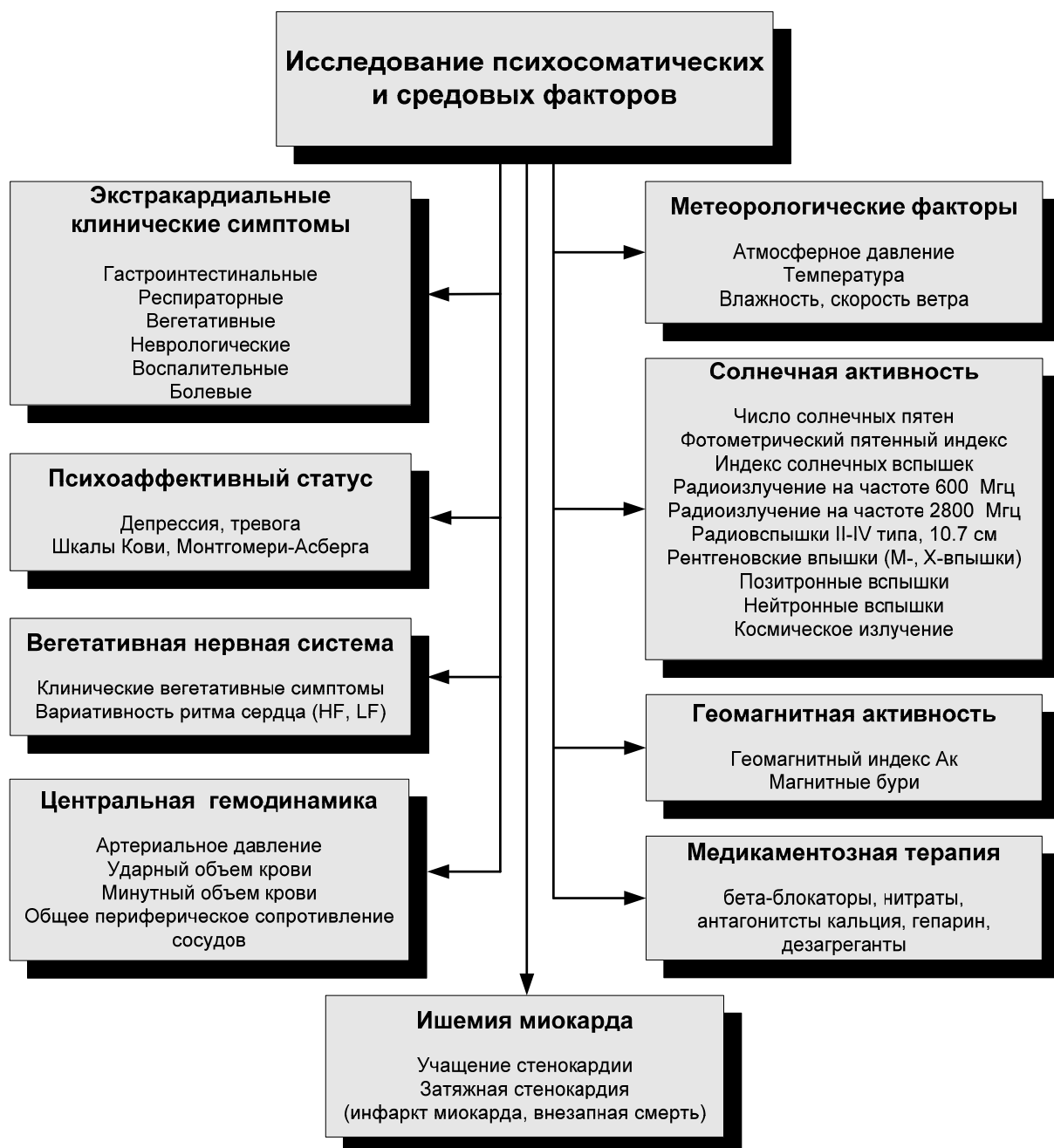


Рисунок 4. Схема исследования психосоматических и средовых факторов.

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 статуса), регистрацию ЭКГ, показателей вегетативной активности и центральной гемодинамики (рисунок 4). 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.

Обследование осуществлялось в условиях психофизиологического покоя одним и тем же исследователем. В первый день проходила адаптация больного к условиям лаборатории, проводилось исследование, но его результаты исключались из последующего анализа.

Исследование вегетативной активности и ее связи с ишемией миокарда при суточном мониторинге ЭКГ проведено в отдельной группе, состоящей из 58 пациентов.

2.3. Оценка течения стенокардии

Несмотря на проводимую терапию при многодневном наблюдении зарегистрировано 85 эпизодов усиления стенокардии. Критериями эпизодов усиления стенокардии были 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 5).
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 (депрессия сегмента ST горизонтальная или косонисходящая на ≥ 1 мм, подъем сегмента ST ≥ 1.5 мм).

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 обострения болезни, связанные с физической нагрузкой, существенно превышающей обычный для больного уровень, изменениями в фармакотерапии (перерывы, уменьшение дозы).

Отметим, что медикаментозные препараты назначались, как правило, в стабильных дозах, которые изменялись весьма редко и не могли объяснить эпизоды существенного усиления проявлений ишемии миокарда (рисунок 5). Очевидно, что динамика патологического процесса пробивается через медикаментозный барьер. На рисунке 6 видно, что постепенно частота стенокардии постепенно снижается, однако стабильные дозы препаратов не устраняют вариативность частоты стенокардии.

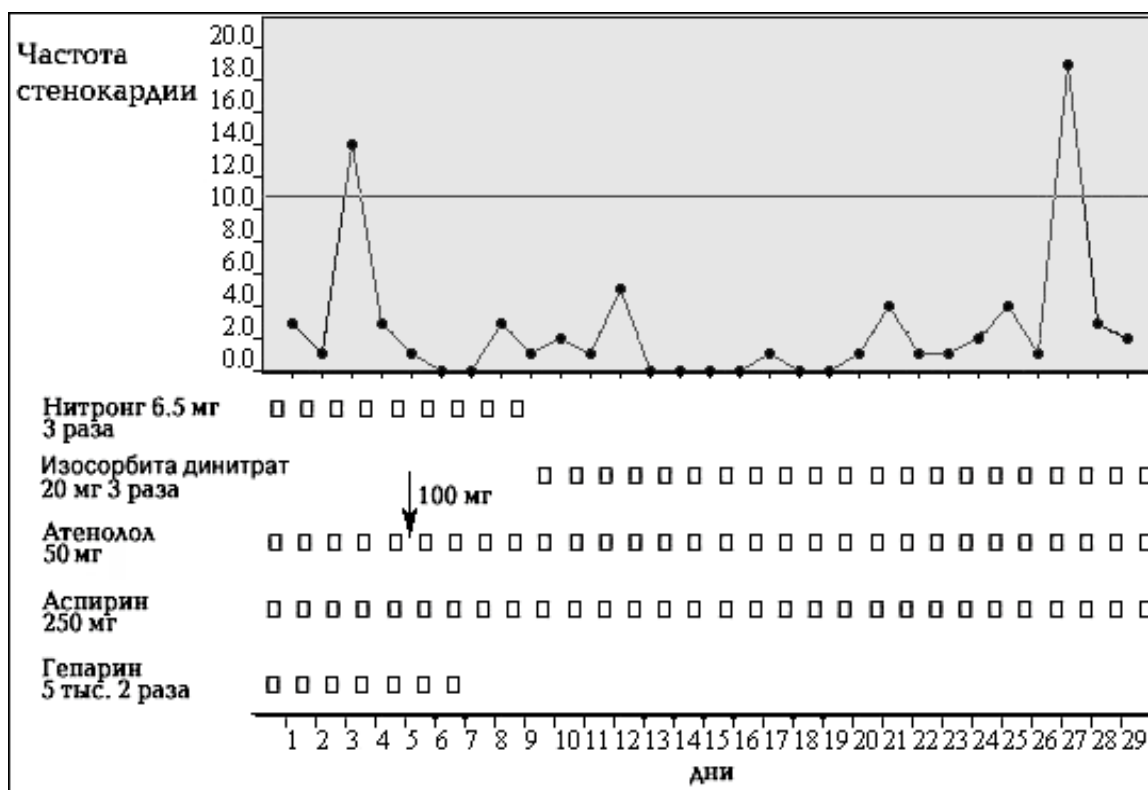


Рисунок 5. Сопоставление изменений частоты стенокардии и лечения. Горизонтальной линией отмечен пороговый уровень.

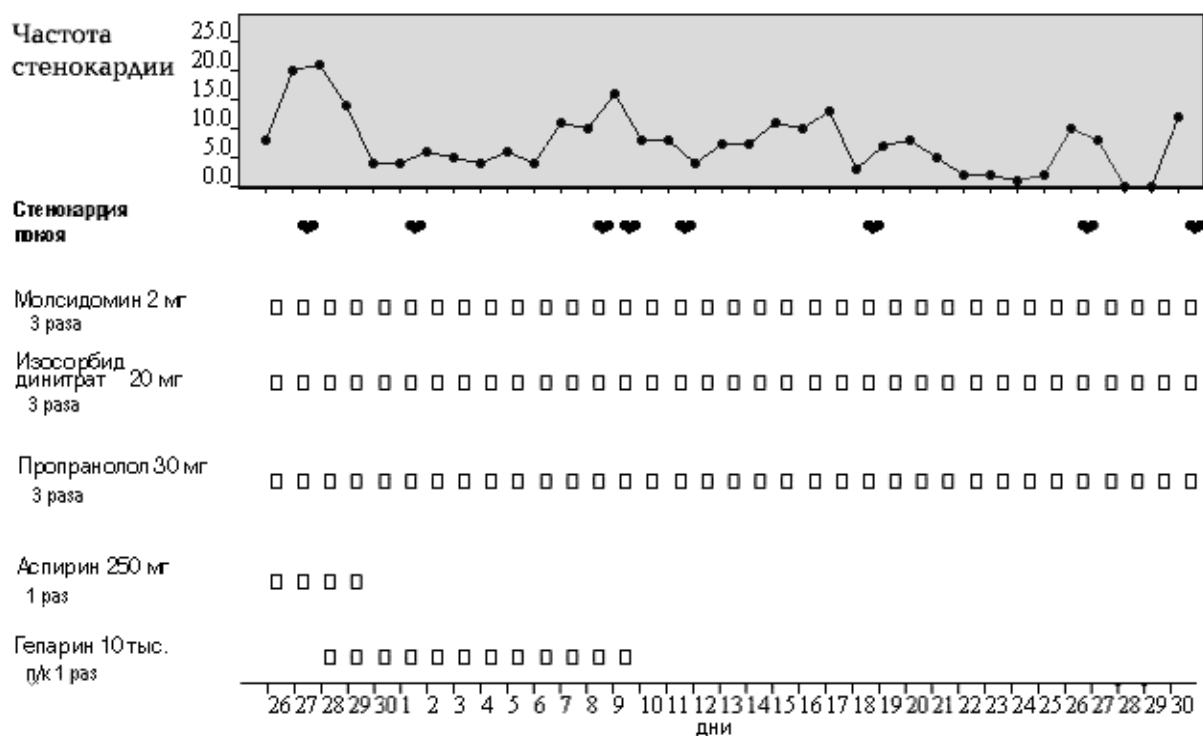


Рисунок 6. Сопоставление динамики стенокардии и лечения.

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 инфаркта миокарда. Позднее, к 30-му дню заболевания в амбулаторный условиях два пациента умерли внезапно.

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

Отметим также сложности типирования стенокардии - спонтанной или напряжения. Значительное учащение приступов стенокардии, возникающих при нагрузке, происходило при обычном уровне физической активности, что предполагает существенное участие механизмов, снижающих доставку кислорода к миокарду - динамического коронарного стеноза (Deanfield J.E. et al, 1983; Maseri A. et al., 1985; Selwyn A.P. et al, 1986). Кроме того, описана вазоспастическая форма стенокардии, развивающаяся при физической нагрузке (Gordon J.V. et al, 1986). В случае возникновения стенокардии в

условиях покоя также нельзя полностью исключить повышение потребности миокарда в кислороде, например, вследствие изменений ЧСС и АД. Чтобы исключить последний вариант нужно было бы проводить непрерывное многодневное мониторирование ЭКГ и АД, что было нереальным. И даже такой вариант не лишен недостатков, так как АД при суточном мониторировании обычно измеряется с определенным интервалом, обычно 15 мин днем и 30 мин ночью. Если же использовать тесты (нагрузочные, провоцирующие вазоспазм), то, во-первых, их проведение весьма опасно при нестабильной стенокардии, а, во-вторых, нужно еще доказать идентичность механизма боли во время теста и при естественном течении заболевания.

2.4. Исследование клинической симптоматики

Изменения в самочувствии больных, включая ангинозные боли и экстракардиальные клинические симптомы, выявляли активно с использованием разработанной нами стандартизированной карты, приведенной в Приложении. 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.

После описания в стандартизированной карте, симптомы кодировали для последующей записи в файл формата DBF для последующего математического и графического анализа. Пример динамики экстракардиальных клинических симптомов представлен на рисунке 7.

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 7. Многодневная динамика клинических симптомов у пациента Б.

Количественно число симптомов за сутки оценивали по числу появившихся или значительно усилившихся симптомов (не менее чем на два балла,

например, со слабого до сильного) по сравнению с предыдущим днем, а также с помощью показателя суточного прироста количества симптомов, равного разности количества симптомов в данные и предшествующие сутки.

Клинические симптомы группировали посистемно: психоаффективные, вегетативные, гастроинтестинальные, кардиальные, респираторные, уронефрологические, неврологические (Приложение). Кроме того, объединяли все болевые (кардиалгии, цефалгии, люмбалгии) и воспалительные (респираторные вирусные инфекции, фолликулит) проявления. В этих случаях за каждые сутки суммировали интенсивность симптомов одной группы в баллах. Например, если пациент отмечал сильные головные боли и умеренные боли в пояснице, то сумма баллов за сутки составила $3+2=5$ баллов.

2.5. Исследование психоаффективного состояния

Исследование психического статуса проводили с помощью шкал Кови и Монтгомери-Асберга, которые позволяют оценивать динамику выраженности основных психических синдромов при различных формах психических расстройств.

Для исследования динамики тревожных симптомов использовали шкалу тревоги Кови (Covi L. et al, 1979), в которой выраженность тревоги оценивается по жалобам пациента, его поведению и соматическим проявлениям. Каждый из трех пунктов оценивается от 0 до 4 баллов (0 - отсутствует, 1 - в слабой степени, 2 - в умеренной степени, 3 - в тяжелой степени, 4 - в очень тяжелой степени). Общий балл равен сумме всех баллов и может принимать значения от 0 до 12.

Настроение пациентов оценивали с помощью шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery S.A., Asberg M. , 1979). Шкала включает 10 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 6 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптомов. Суммарный балл может принимать значения от 0 до 60.

В результате применения этих шкал психического статуса получали оценки выраженности тревоги и депрессии в баллах за сутки. Далее ежедневные значения шкал сопоставляли с течением стенокардии и другими показателями (рисунок 8).

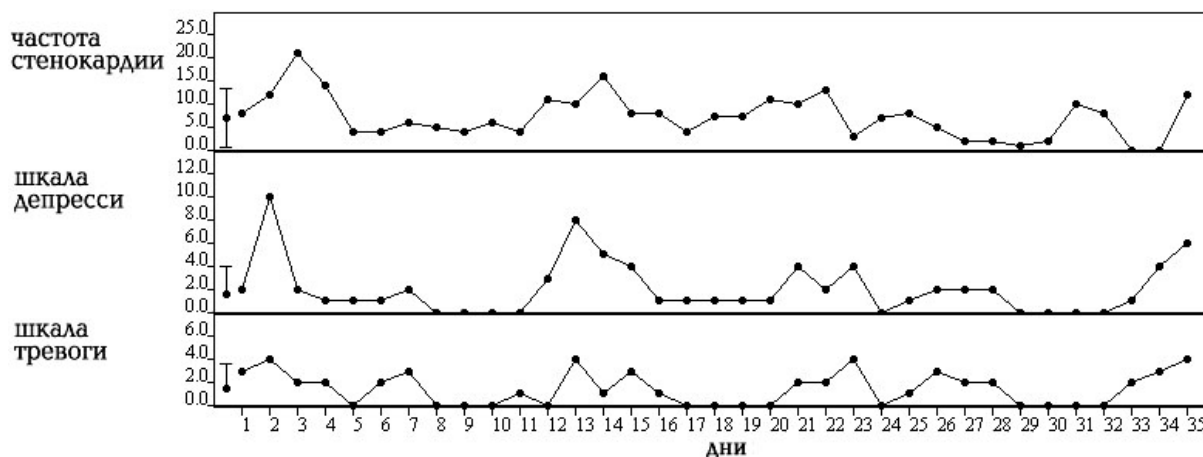


Рисунок 8. Многодневная динамика частоты стенокардии, шкал тревоги и депрессии.

Временная связь ухудшения психического состояния и текущего тяжелого обострения стенокардии позволяла трактовать психические симптомы в рамках расстройства адаптации в форме депрессивной и тревожной реакции (F43.2) у 54 пациентов. В том числе в 6 случаях регистрировали сочетание с дистимией (F34.1), а в 4 случаях - с генерализованным тревожным расстройством (F41.1).

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

2.6. Исследование вегетативной регуляции

Состояние вегетативной регуляции оценивали с помощью клинических симптомов, включенных в стандартизированный опросник. Для отбора и классификации вегетативных симптомов использовали методику, разработанную в клинике А.М.Вейна (Соловьева А.Д., 1981; Вейн А.М. и соавт., 1998). Объективно вегетативную регуляцию оценивали с помощью анализа структуры сердечного ритма, который рассмотрим подробнее.

Продолжительность последовательных кардиоинтервалов при синусовом ритме является изменчивой, что обусловлено многообразными регуляторными воздействиями на основной водитель ритма. Динамические ряды кардиоинтервалов можно представить состоящими из трех компонентов: случайные вариации, переходные процессы и периодические колебания, которые и образуют достаточно сложную структуру сердечного ритма (Luczak H., Laurig W., 1973; Чернышев М.К., 1976; Rompelman O., 1980; Sayers V. McA., 1980).

Среди периодических составляющих сердечного ритма наиболее известна аритмия, связанная с фазами дыхания. В начале вдоха происходит укорочение кардиоинтервалов, а на выдохе их удлинение, что приводит к формированию дыхательных или высокочастотных волн в диапазоне 0.15-0.40 Гц (HF - high frequency). Кроме того, в сердечном ритме выделены ритмические колебания меньшей частоты - так называемые медленные или низкочастотные волны в диапазоне 0.04-0.15 Гц (LF - low frequency) и колебания более низких частот.

Модулирующие вагусные влияния на синусовый узел вносят основной вклад в высокочастотные колебания сердечного ритма, что подтверждается исчезновением HF при блокаде холинорецепторов или ваготомии, а также усилением мощности HF при введении холиномиметиков (Зациорский В.М., Сарсания С.К., 1968; Katona P.G., Felix J.I.H., 1975; Akselrod S. et al., 1981; Pomeranz V. et al., 1985).

Мощность низкочастотных колебаний отражает симпатическую активность, что подтверждается снижением LF при приеме бета-адреноблокаторов и ее повышением после введения бета-адреномиметиков (Akselrod S. et al, 1981; Pomeranz V. et al., 1985; Kamath M.V. et al, 1987). Кроме того, возбуждение симпатической нервной системы периферическими вазодилататорами или ортостатической пробой вызывает значительное увеличение мощности LF, а двухсторонняя стеллэктомия или введение бета-адреноблокаторов устраняет этот эффект (Pagani M. et al., 1986; Baselli G. et al., 1988).

По-видимому, в LF отражается в небольшой степени и вагусная активность (Akselrod S. et al, 1981; Appel M.L. et al, 1989). Для более точной оценки вклада LF иногда используют отношение LF/HF или отношение LF к общей мощности - нормализованный LF.

Перед исследованием сердечного ритма пациентам запрещалось курение, прием чая или кофе, что могло отразиться на ВСР. После 15-минутного отдыха в покое, лежа, регистрировалась кардиоинтервалограмма в течение 20 мин. По данным многих исследований такой интервал записи считается достаточным (Bigger J.T. et al, 1993; Sloan R.P. et al, 1994; Dekker J.M. et al, 1996, 2000).

Электрический сигнал миокарда, полученный с помощью произвольных отведений ЭКГ, вводился в компьютер. Определение статистических и периодических параметров ВСР проводилась с помощью программы обработки временных рядов «Зонд», разработанной в институте эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н.Северцова (Москва). В этой программе для исследования периодических составляющих сердечного ритма использовались резонансно-поисковые методы, которые обладают большими возможностями для выявления скрытых относительно-периодических процессов. Эти методы основаны на взаимодетектирующих свойствах гармонических функций в интегралах Стокса и применяются когда приблизительно известен период скрытого процесса, как это имеет место при анализе сердечного ритма. В этом случае изменение некоторого пробного параметра, например периода колебания, при совпадении его значения с замаскированным в реальном процессе дает резонансный эффект. Эта процедура проводится в небольшом «окне», равном 3 периодам искомого колебания, которое скользит вдоль динамического ряда кардиоинтервалов. Такой подход позволяет отслеживать динамику относительно-периодических колебаний на коротких временных отрезках и осуществлять продольный анализ ряда RR интервалов с высокой точностью оценки амплитуд, периодов и фаз колебаний (Чернышев М.К.,1976; Чернышев

М.К.,Гаджиев М.П., 1983; Дзизинский А.А.,Куклин С.Г., 1985). В отличие от спектрального анализа резонансно-поисковые методы не требуют стационарности временного ряда, точнее оценивают реальную периодику и более устойчивы к артефактам. Иллюстрацией к вышесказанному может служить рисунок 9, где показана реальная картина периодических компонентов сердечного ритма, полученная с помощью wavelet-анализа. Очевидно, что и высокочастотные и низкочастотные компоненты имеют изменяющиеся периоды, непохожие на синусоидальные кривые с устойчивым периодом.

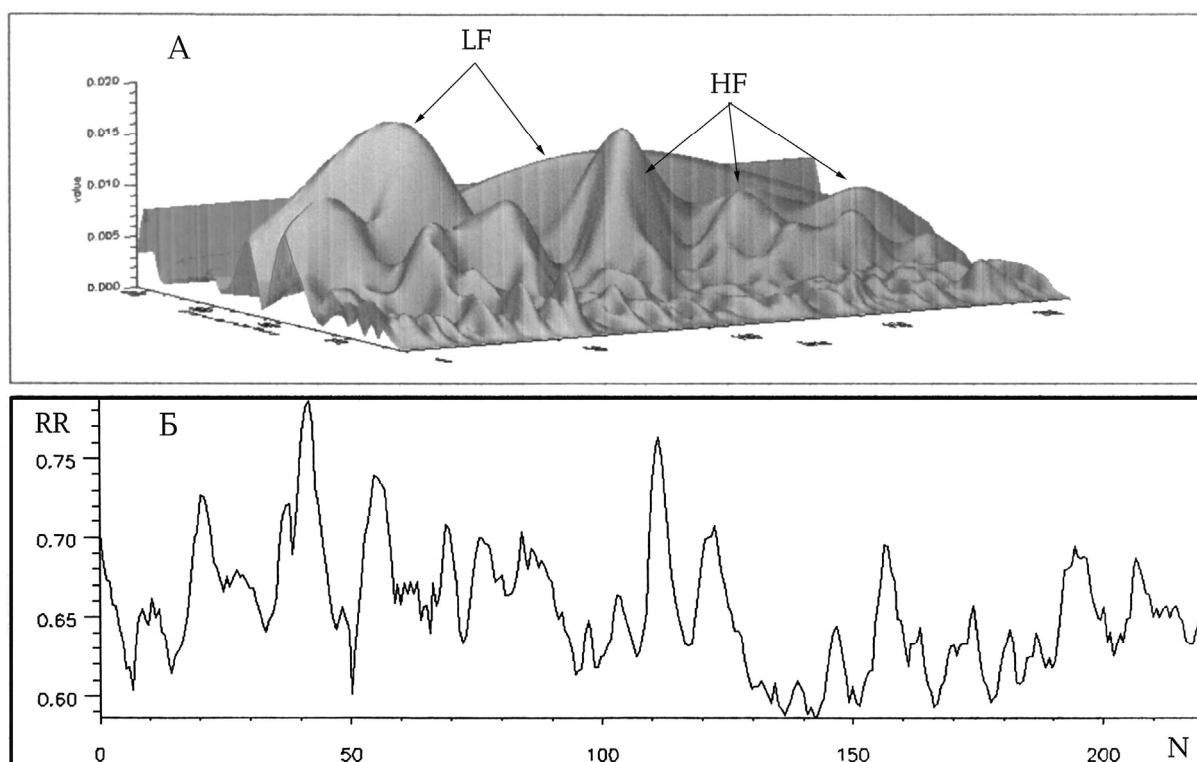


Рисунок 9. Графики периодических составляющих сердечного ритма. График А - по оси X время, по оси Y - амплитуда колебаний, по оси Z - частота. График Б - по оси X - порядок кардиоциклов, по оси Y - длительность RR интервала (сек).

На полученной в каждом исследовании кардиоинтервалограмме рассчитывали амплитуду колебаний LF и HF, выраженную в миллисекундах. Многодневные значения периодических составляющих представлены на рисунке 10.

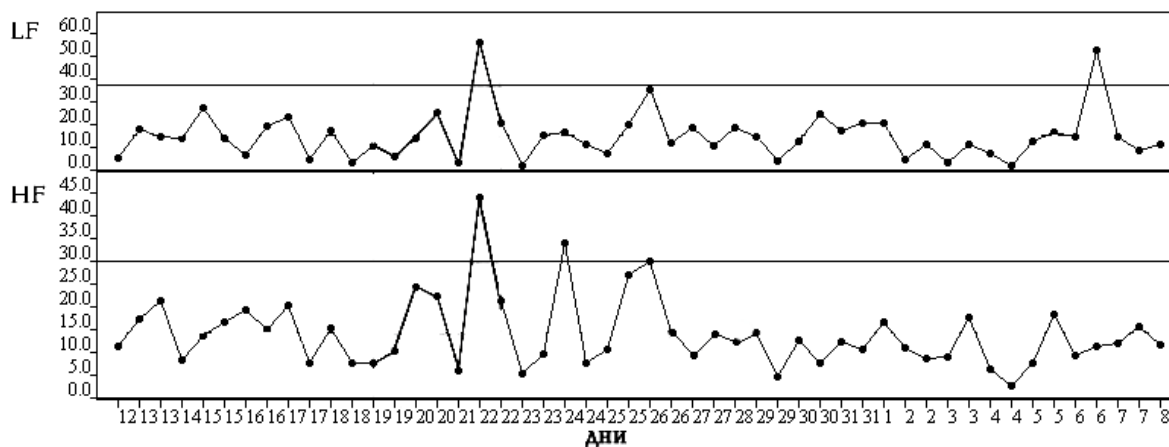


Рисунок 10. Многодневная динамика ВСР. LF - низкочастотная периодика сердечного ритма, HF - высокочастотная периодика сердечного ритма. Горизонтальной линией отмечен пороговый уровень.

2.6.1. Методика суточного исследования

Пациентам проводилось трехканальное суточное мониторирование ЭКГ в течение 24 часа с анализом ВСР на аппарате «Premier IV» (DRG, США). Перед исследованием все пациенты выполняли тесты с гипервентиляцией и изменением положения тела. В случае выявления ложноположительных смещений сегмента ST пациенты исключались из исследования.

Для оценки ишемии миокарда в исследовании применяли традиционные электрокардиографические критерии (ACC/АНА, 1999): депрессия сегмента ST горизонтальная или косонисходящая ≥ 1 мм (рисунок 11), подъем сегмента ST ≥ 1.5 мм (рисунок 12).

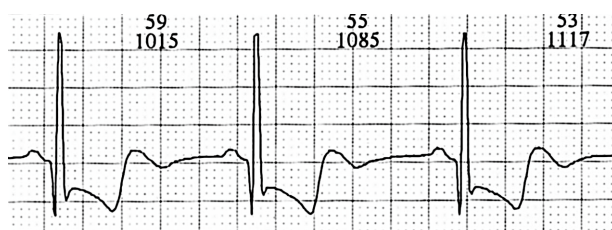


Рисунок 11. Депрессия сегмента ST в момент стенокардии. Скорость записи 25 мм/с.

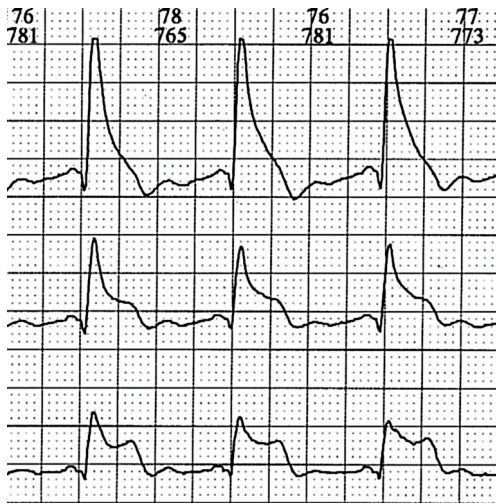


Рисунок 12. Ишемический подъем сегмента ST при спонтанной стенокардии. Скорость записи 25 мм/с.

Во время холтеровского мониторинга за 1368 часов регистрации выявлено 239 эпизодов смещения сегмента ST, из которых 100 удовлетворяли вышеописанным критериям ишемии миокарда. Общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда составила 2612 мин (в среднем 26.1 ± 32.3 мин).

Ишемические эпизоды в 34 случаях проявлялись спонтанной стенокардией, в 30 случаях - стенокардией напряжения, а 36 эпизодов были безболевыми.

Периодические составляющие сердечного ритма (HF, LF) оценивали с помощью спектрального анализа (рисунок 13). Для исследования вегетативной регуляции брали только эпизоды без артефактов и нарушений сердечного ритма в связи с высокой чувствительностью спектрального анализа к подобным погрешностям.

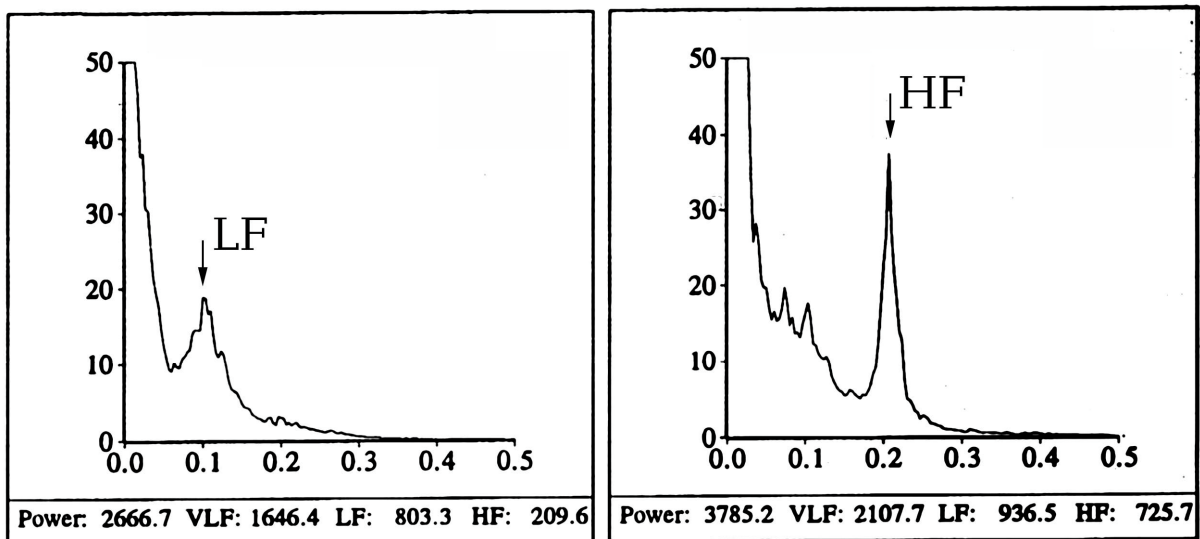


Рисунок 13. Низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) составляющих сердечного ритма при спектральном анализе. По оси ординат – мощность спектра (mc^2), по оси абсцисс – частота (Гц).

Для оценки вегетативных индикаторов сердечного ритма в каждом эпизоде ишемии выделяли 90-минутный исходный период, 30-минутный преишемический период, период ишемии миокарда (смещения сегмента ST) и 30-минутный постишемический период (рисунок 14).

Учитывая значительные индивидуальные различия величин исследуемых переменных, для оценки степени отклонения HF и LF рассчитывали среднее значение и среднеквадратическое отклонение за весь исследуемый интервал и определяли пороговый уровень, равный $M+1.5\sigma$. В зависимости от изменений ВСР в преишемическом периоде выделили симпатический, вагусный и неопределенный типы эпизодов ишемии.

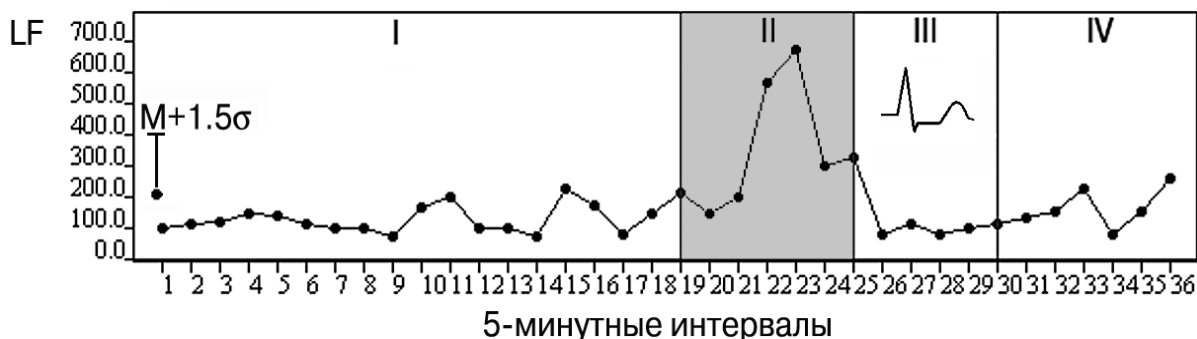


Рисунок 14. Методика исследования вегетативных индикаторов сердечного ритма во время эпизода ишемии миокарда. Периоды: I - исходный, II - преишемический, III - ишемический, IV - постишемический.

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

2.7. Исследование гемодинамики

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

Трансторакальную тетраполярную реографию проводили по W.Kubicek в модификации Ю.Т.Пушкаря на аппарате «РПГ-2-02» с записью сигналов на полиграфах «Mingograf-34». Определяли следующие гемодинамические параметры: ударный объем крови (УО), минутный объем крови (МО) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Последний показатель рассчитывали по формуле Пуазейля: $ОПСС = АД_{ср} * 1330 * 60 / МО$, где АД_{ср} - среднее артериальное давление.

Известно, что метод тетраполярной реографии имеет недостаточную точность в определении ударного объема крови, давая систематическую ошибку до 10-20%. Данная методика использовалась для динамической оценки показателей при многодневных наблюдениях у одного и того же пациента, что повышало информативность методики (Палеев Н.Р., Каевицер И.М., 1982; Кубергер М.Б., 1992; Shoemaker W.C. et al, 2001).

Заметим, что и оценка эхокардиографических показателей в динамике также не свободна от недостатков. Например, при повторных исследованиях не удастся одинаково расположить датчик, что приводит к вариабельной систематической ошибке, которая может существенно повлиять на результаты исследования.

2.8. Исследование гелиогеофизической активности

Оценка солнечной и геомагнитной активности проводилась по ежедневным данным, предоставленными Иркутским институтом солнечно-земной физики РАН, за период со 2.05.86 по 30.06.92.

Проявления солнечной активности оценивались по следующим признакам:

Интегральные признаки

- относительное число солнечных пятен;
- фотометрический пятенный индекс;
- индекс солнечных вспышек.

Признаки электромагнитного излучения

- поток радиоизлучения в диапазоне 600 МГц;
- поток радиоизлучения в диапазоне 2800 МГц;
- радиовспышки (II-IV типов, в диапазоне 10.7 см).
- рентгеновские вспышки (M-вспышки, X-вспышки)

Признаки корпускулярного излучения

- позитронные вспышки;
- нейтронные вспышки;
- космическое излучение.

Геомагнитная активность

- геомагнитный индекс A_k ;
- магнитные бури.

Интегральные признаки солнечной активности - относительное число солнечных пятен, фотометрический пятенный индекс, индекс солнечных вспышек - получены из базы данных международного центра Sunspot Index Data Center (Брюссель, Бельгия).

Для оценки вспышек использовали общепринятые международные классификации. В зависимости от площади в оптическом диапазоне

вспышки оценивали 1-4 баллами, а по яркости вспышки разделялись на слабые (f), нормальные (n) и яркие (b).

Вспышки радиоизлучения делили на четыре типа:

I тип - много коротких, узкополостных всплесков в метровом диапазоне (300-50 МГц)

II - узкополосная эмиссия, начинающаяся в метровом диапазоне (300 МГц) и медленно (десятки минут) снижающаяся к декаметровым волнам (10 МГц).

III - узкополосная вспышка быстро (секунды) меняющаяся от дециметровой до декаметровой длины волны (500-0.5 МГц).

IV- гладкий континуум широкополосных всплеском преимущественно в метровом диапазоне (300-30 МГц). Эти вспышки ассоциируются с большими оптическими вспышками, начинаясь через 10-20 минут после максимума оптической вспышки, и могут продолжаться часами.

Оценка потока радиоизлучения в диапазоне 2800 МГц (10.7 см) проводилась по данным Dominion Radio Astrophysical Observatory (Пентиктон, Канада), а в диапазоне 600 МГц - по данным станции Humain (Бельгия).

Таблица 11. Оценка геомагнитной активности по Ак-индексу.

Уровень геомагнитной активности	Ак-индекс
Спокойный	<8
Неопределенный	8-14
Активный	15-29
Малая буря	29-49
Большая буря	50-99
Очень большая буря	100 и более

Геомагнитная активность оценивалась по суточному Ак-индексу, который представляет собой оценку локальной средесуточной эквивалентной амплитуды вариаций магнитного поля Земли и получается как среднее восьми величин 3-часового индекса ак за сутки (рисунок 15). Индекс ак -

оценка локальной трёх-часовой эквивалентной амплитуды вариаций магнитного поля Земли, полученная из значений К-индекса, вычисленного по данным магнитной обсерватории «Иркутск». Иными словами индекс A_k - это оценка локального суточного индекса геомагнитной возмущённости, в линейной шкале с диапазоном изменений 0 - 400 нТл.

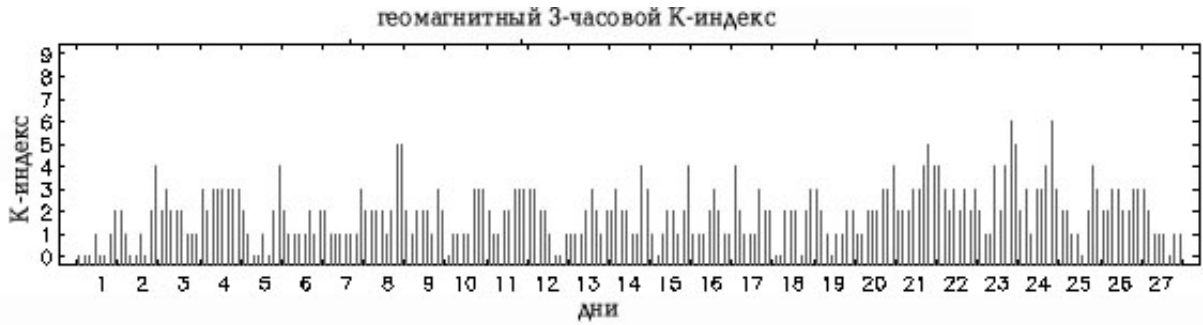


Рисунок 15. Динамика К-индексов в течение февраля 1991 года.

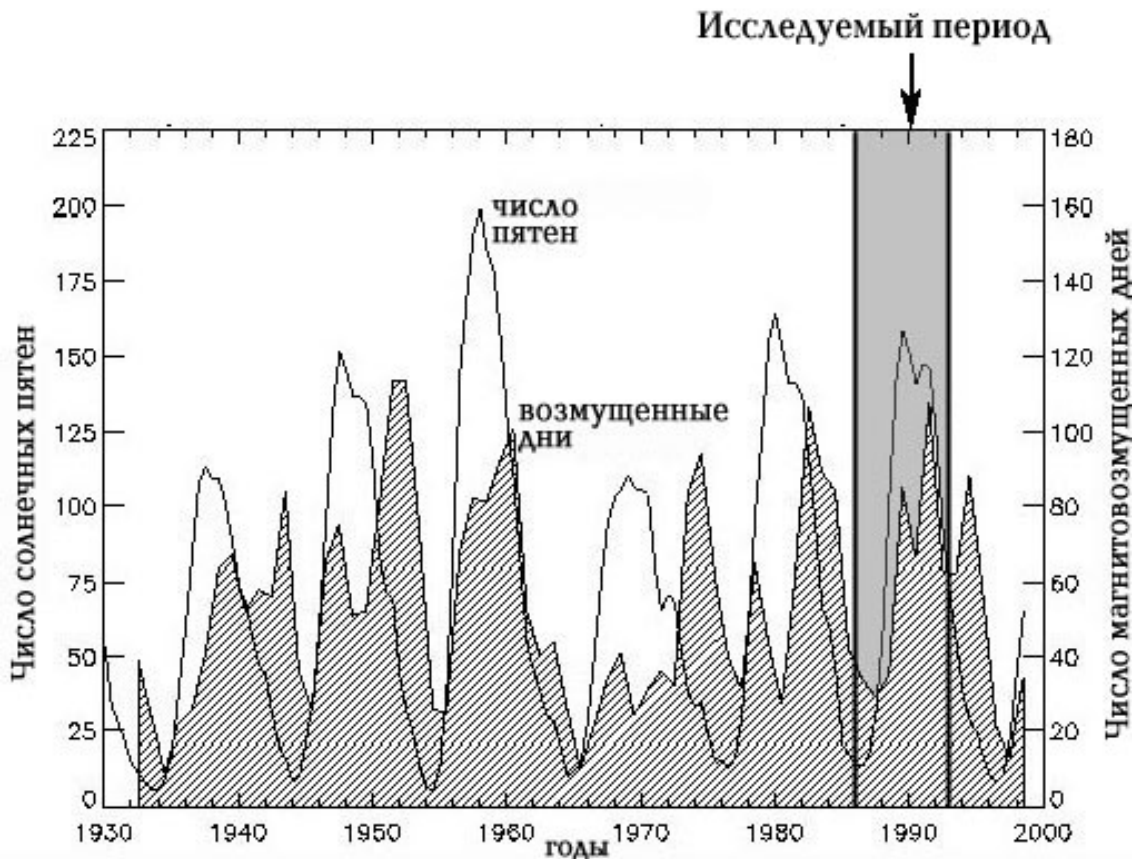


Рисунок 16. Числа солнечных пятен и магнитновозмущенных дней. По оси абсцисс - годы. Серой полосой выделен исследуемый период.

Общее представление об активности Солнца и состоянии магнитного поля Земли в исследуемый период можно получить из рисунка 16, где представлен график числа солнечных пятен и геомагнитно-возмущенных дней (индекс $A_p > 25$).

Многодневные данные исследуемых гелиофизических и геомагнитных переменных представлены на рисунке 17.

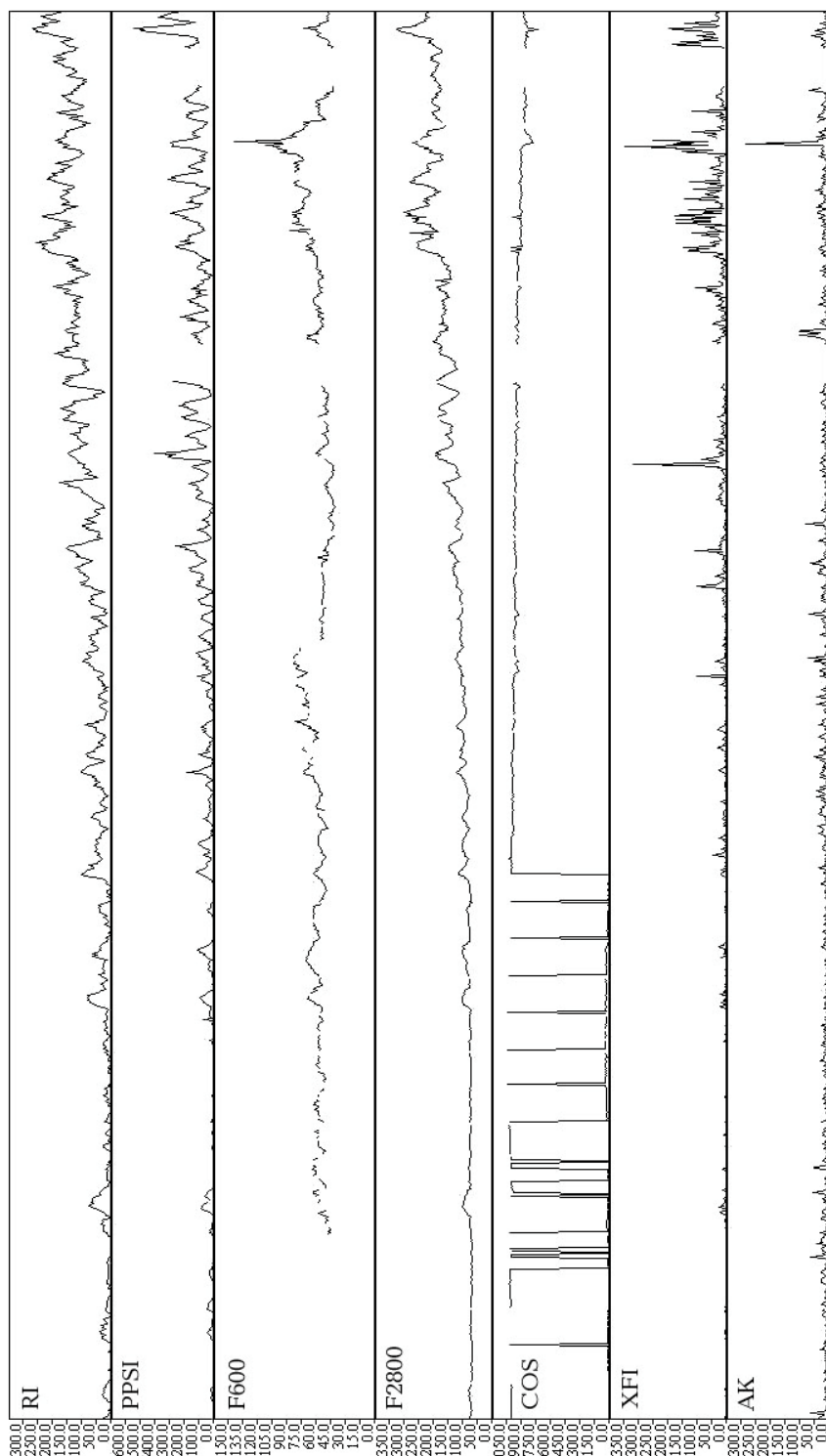


Рисунок 17. Многодневная динамика гелиогеофизических данных за 1986-1990 годы. Примечание: RI-число Вольфа, PPSI-фотометрический пятенный индекс, F600-поток солнечного излучения 600 Мгц, F2800-поток солнечного излучения 2800 Мгц, COS-космическое излучение, XFI-индекс солнечных вспышек, Ак-геомагнитный индекс. По оси абсцисс - дни.

2.9. Исследование метеорологических факторов

Из метеорологических факторов для исследования было выбраны среднесуточные значения атмосферного давления, температуры, влажности, скорости ветра по данным Иркутского гидрометеорологического центра. Метеорологические данные были получены в регионарном пункте измерения, расположенного вблизи (740 м) Дорожной клинической больницы, где проводилось исследование.

Атмосферное давление измеряли в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.) с точностью до 1 мм рт. ст. Температура оценивалась в градусах по Цельсию ($^{\circ}\text{C}$) с точностью до 0.1 $^{\circ}\text{C}$. Для оценки содержания водяных паров в воздухе определяли относительную влажность воздуха - отношение фактического содержания водяных паров в единице объема воздуха к максимально возможному насыщению воздуха водяными парами при данной температуре, выраженному процентах. Точность измерения влажность составляла 1%. В дальнейшем изложении при оценках влажности воздуха следует понимать относительную влажность воздуха. Локальная подвижность воздуха оценивали по скорости ветра в м/с с точностью до 0.1 м/с.

2.10. Методы математической обработки

В общем виде методика исследования влияния психосоматических и средовых факторов на течение нестабильной стенокардии представлена на рисунке 18.

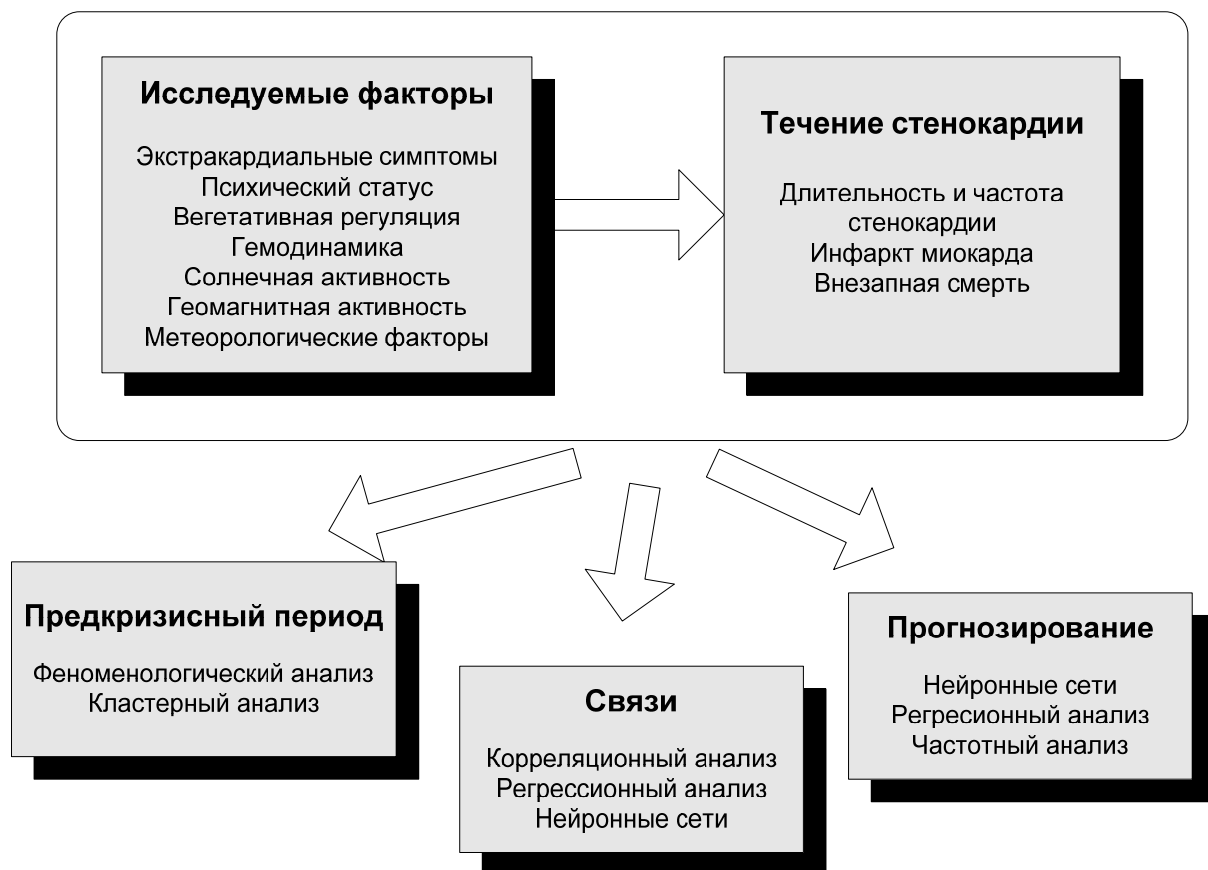


Рисунок 18. Методы изучения влияния психосоматических и средовых факторов на течение нестабильной стенокардии.

2.10.1. Статистические методы анализа данных

2.10.1.1. Данные

Основная проблема подготовки данных для анализа заключалась в индивидуальности величин исследуемых переменных. Для более корректного объединения данных разных пациентов, использовали приросты значений относительно предыдущего дня или проводили нормирование ($x_i = (x_i - M) / \sigma$) данных. Поскольку наибольший интерес для исследования представляли временные связи между стенокардией и другими переменными, последние сдвигали относительно значений частоты стенокардии на 1-2-3-4 значения/дня назад. Затем данные всех пациентов - исходные и со сдвигом значений - объединяли в один массив и оценивали связи с помощью корреляционного и регрессионного анализа, искусственных нейронных сетей.

Для исследования связи различных факторов и течения нестабильной стенокардии исследовали как эпизоды значительного усиления ангинозных болей, так и ежедневную частоту стенокардии. В последнем случае необходимо было получить непрерывный ряд чисел, отражающих выраженность проявлений ишемии миокарда, включая затяжные приступы. Был использован прием, приравнивающий один затяжной приступ к пяти обычным. Очевидна условность подобного приема оценки затяжной стенокардии, однако другие способы имели более существенные недостатки. Например, оценка суточной дозы нитроглицерина зависела от того сколько таблеток принимает пациент за один раз, с каким интервалом, переносимости нитратов, эффекта нитроглицерина в данной ситуации. Суммарная суточная продолжительность стенокардии может приравнять два-три обычных приступа стенокардии к одному затяжному. Для того чтобы, устранить влияние средних величин, которые могли существенно отличаться у разных пациентов, оценивали не абсолютную суточную частоту стенокардии, а ее прирост. В дальнейшем изложении под частотой стенокардии нужно понимать именно прирост частоты приступов.

Перед статистическим исследованием проводили анализ распределения выборок с помощью оценок показателей асимметрии, эксцесса и критерия χ^2 . В большинстве случаев распределение значений достоверно отличалось от нормального, поэтому для статистического анализа использовали непараметрические методы.

С целью достижения статистической однородности анализируемых данных исключали резко выделяющиеся значения, которые могут существенно влиять на характер распределения и достоверность статистических оценок (Мостеллер Ф., Тьюки Дж., 1982). В то же время эти «всплески» представляли особый интерес и анализировались самостоятельно.

2.10.1.2. Статистические методы

В результате анализа психосоматических, средовых и лечебных факторов в сопоставлении с течением нестабильной стенокардии выделены внекризисный, предкризисный и кризисный периоды (рисунок 19). Предкризисный период включал 3 дня до эпизода значительного усиления ангинозных болей (кризиса).

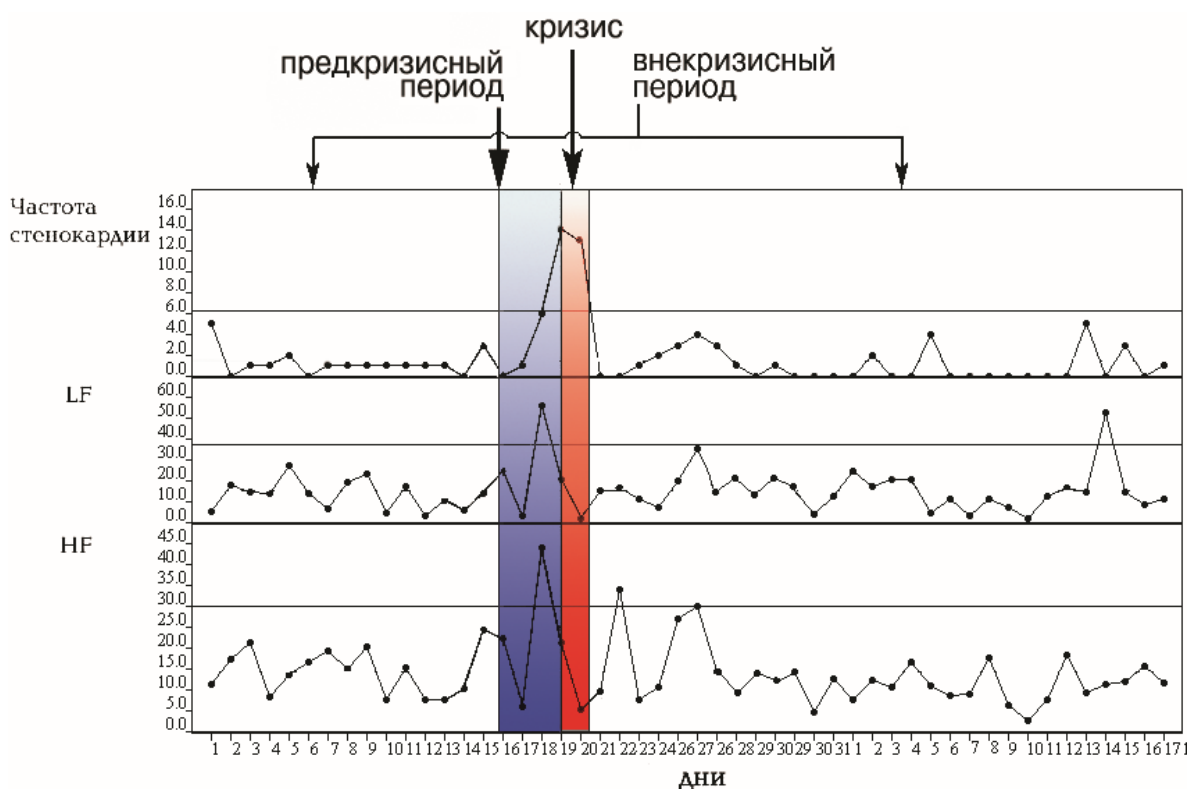


Рисунок 19. Оценка динамики исследуемых факторов при многодневном наблюдении. Горизонтальными линиями отмечены пороговые уровни.

Оценку значительных изменений величины переменных перед эпизодами усиления ангинозных болей проводили с помощью расчета порогового уровня. С этой целью вначале определяли средние значения изучаемых переменных и их среднеквадратические отклонения у каждого пациента за весь период наблюдения. Существенным изменением значения переменных считали пороговый уровень, равный $M+1.5\sigma$. Это достаточно жесткий критерий, поскольку при нормальном распределении выборки за указанный пороговый уровень попадает всего 6.7% всех значений признака. В нашем

исследовании средняя доля подобных «всплесков» для многодневных данных было несколько большей - 8.1%, что, по-видимому, обусловлено асимметричным характером распределения данных.

Прогностическую значимость надпороговых отклонений переменных оценивали используя расчет чувствительности и прогноза положительного результата (ППР). Чувствительность вычисляли как отношение количества надпороговых значений переменной в предкризисном (преишемическом) периоде к общему количеству эпизодов усиления ангинозных болей. Показатель ППР при многодневных наблюдениях определялся отношением количества надпороговых значений переменной перед эпизодами усиления заболевания к их общему числу за весь период наблюдения. Вариабельность предкризисного периода и продолжительности наблюдения не позволили рассчитать, используемые в подобных случаях, специфичность и теста прогнозирования отрицательного результата.

Для более точной оценки связей линейного характера, складывающихся между переменными, использовали *корреляционный анализ*. Поскольку в большинстве случаев распределения значений отличались от нормального, то применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи оценивали по следующей шкале: до 0.250 - слабая, 0.251-0.500 - умеренная, 0.501-0.750 - сильная, 0.751-1.00 - очень сильная.

Различие между переменными оценивали с помощью непараметрического рангового *U-критерия Манна-Уитни*. Оценку различия частоты проводили с помощью *таблиц сопряженности* и критерия χ^2 .

Связи между несколькими переменными исследовали с помощью линейного и нелинейного *регрессионного анализа*, представляющего зависимую (целевую) переменную в виде функции от независимых переменных. Оптимальность подбора функций определяли в соответствии с минимальными отклонениями реальных значений от прогнозируемых данной функцией.

Достоверность статистических гипотез оценивалась с использованием обычного для медико-биологических исследований порогового уровня значимости 0.05, - при этом вероятность ошибки отклонить верную нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышает 5%. Применение более жесткого критерия при относительно небольшом объеме выборки могло существенно увеличить ошибку принятия нулевой гипотезы (Закс Л., 1976).

Кластерный анализ применяли для классификации и группировки сходных объектов на основе оценки комплекса клинических, психоаффективных, вегетативных, гемодинамических, метеорологических и гелиогеофизических переменных. В работе использовались наиболее популярные иерархические аггломеративные методы кластерного анализа. Оценка расстояния между объектами проводилась с помощью метрик Евклида и Махаланобиса. Для определения межкластерного расстояния использовали следующие методы: «ближнего соседа», «дальнего соседа», средней связи, центроидный, Уорда.

В результате анализа создавалась новая переменная, включавшая номера кластеров. Далее многодневная динамика кластеров сопоставлялась с изменениями частоты стенокардии при графическом, корреляционном и регрессионном анализе.

Обработка данных вышеописанными статистическими методами проводилась с помощью программы «SPSS 10.07» (SPSS Inc., США).

2.10.2. Искусственные нейронные сети

Анализ предварительных результатов исследования привел к предположению, что динамика ишемии миокарда и ее проявлений определяется несколькими факторами, причем их влияние скрыто многочисленными шумовыми воздействиями и форму зависимости трудно определить даже приблизительно. В этих случаях традиционные статистические методы обычно оказываются неэффективными. Для решения подобного класса задач в

настоящее время используются специальные математические методы поиска закономерностей, среди которых одним из наиболее перспективных считаются искусственные нейронные сети (Уоссермен Ф., 1992; Горбань А.Н. и соавт., 1998; Корнеев В.В. и соавт., 2000).

Методы вычисления, используемые в искусственных нейронных сетях, имеют определенные черты сходства с работой нейронов головного мозга. Важнейшей особенностью искусственных нейронных сетей является способность *обучаться и переобучаться* на исследуемых данных.

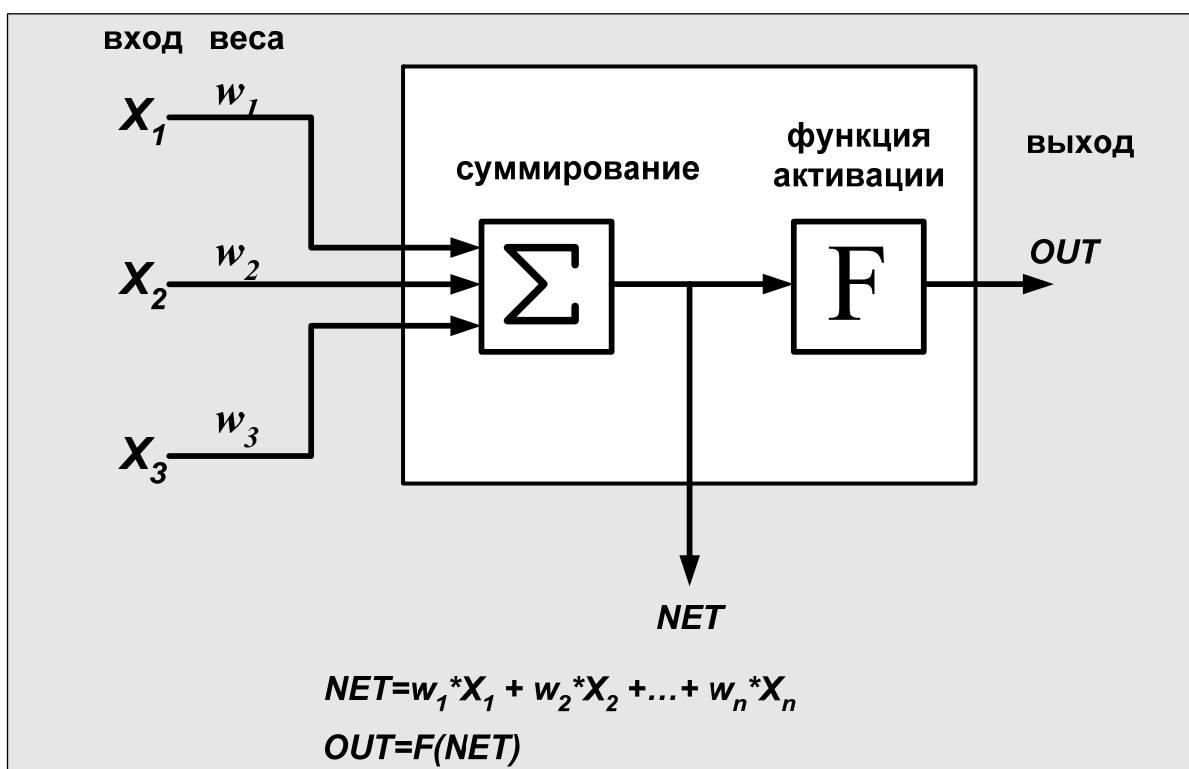


Рисунок 20. Схема искусственного нейрона.

Основным вычислительным элементом искусственной нейронной сети является так называемый нейрон. На рисунке 20 показан искусственный нейрон, используемый в качестве основного строительного блока в сетях обратного распространения. В нейрон подается множество входов, идущих либо извне, либо от предшествующего слоя. Каждый из них умножается на вес, и произведения суммируются. Эта сумма, обозначаемая NET, должна быть вычислена для каждого нейрона сети. После того, как величина NET

вычислена, она модифицируется с помощью активационной функции и получается сигнал OUT.

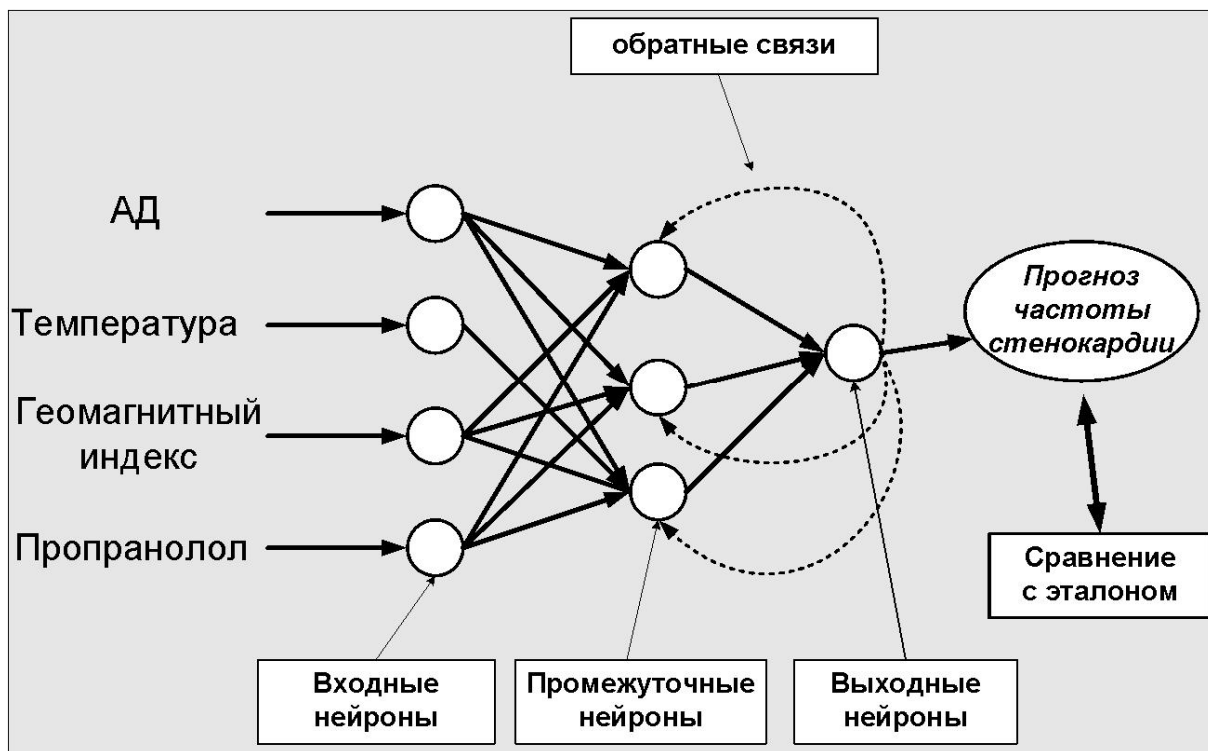


Рисунок 21. Схема однослойной нейронной сети типа обратного распространения.

Нейронная сеть состоит из нескольких связанных нейронов, которые регулярным образом организованы в слои. Обычно выделяют входной слой, один или несколько промежуточных (скрытых) и выходной слой (рисунок 21).

Наиболее популярны в настоящее время нейронные сети, обучающиеся по алгоритму обратного распространения ошибки. При работе сети во входные нейроны подаются значения независимых переменных (например, АД, ЧСС, температура), затем информация последовательно обрабатывается нейронами промежуточного и выходного слоев. Каждый слой нейронов вы-

числяет свое значение активации, беря взвешенную сумму выходов элементов предыдущего слоя и вычитая из нее пороговое значение. Затем значение активации преобразуются с помощью функции активации (например, сигмоидной), и в результате получается выходное значение нейрона (например, предсказанная частота стенокардии). Далее выходное значение сравнивается с эталоном (например, реальной частотой стенокардии) и в обратном порядке корректируются веса для более точного совпадения выходного и эталонного значений. После того, как вся сеть отработает, нейронами выходного слоя прогнозные оценки выдаются на выход сети.

Для повышения эффективности работы нейронной сети были использованы так называемые *генетические алгоритмы*, представляющие собой математические методы, основанные на моделировании развития биологической популяции. Работу генетических алгоритмов можно представить следующим образом: в процессе нейросетевого вычисления создается некоторое количество нейронных сетей (популяция) с различными параметрами. Далее в соответствии с генетическими алгоритмами (мутация, скрещивание) создаются новые нейронные сети, включающие параметры лучших сетей, сформированных на предыдущем этапе и т.д. Положительными особенностями генетических алгоритмов является неподверженность застреванию в локальных минимумах и параллельность обработки данных.

2.10.2.1. Нейронные сети в диагностике и прогнозировании ишемической болезни сердца

Искусственные нейронные сети в настоящее время широко применяются для прогнозирования в различных областях человеческой деятельности: курса валют, цены акций, траектории движения объектов, поведения роботов и т.д. С первой половины 90-х годов нейронные сети начали применяться также в диагностике и прогнозировании острой коронарной патологии (Itchharoria D. et al, 1996) и показали достаточно высокие результаты. Например, в одной из первых работ J.Furlong и соавт. (1991) с помощью нейронных сетей по уровню активности ферментов плазмы (креатинкиназа,

лактатдегидрогеназа) диагноз инфаркта миокарда был точно установлен в 92%, а правильно отвергнут в 67% случаев. Согласие с 3 независимыми экспертами в диагностике инфаркта миокарда было достигнуто в 100%, а его исключения - в 93%.

В исследовании Н.Р.Selker с соавт. (1995) при диагностике острых коронарных синдромов (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) по 200 электрокардиографическим и клиническим переменным при использовании логистического регрессионного анализа, классификационного дерева и нейронных сетей точность диагностики составила 88.7%, 85.8% и 90.2% соответственно, хотя различия между этими результатами оказались недостоверными.

R.L.Kennedy и соавт. (1997) проводили сравнение нейронных сетей и линейного дискриминантного анализа в задаче диагностике инфаркта миокарда на основании 39 клинических и электрокардиографических признаков. Точность, чувствительность, специфичность и ППП составили при дискриминантном анализе 81.0%, 77.9%, 82.6% и 69.7%, а при использовании нейронных сетей результаты были достоверно лучше - соответственно 91.8%, 91.2%, 90.2% и 84.9%. Когда взяли для анализа выборку из другого центра, были показаны аналогичные результаты: для дискриминантного анализа - 65.1%, 28.5%, 76.9% и 28.6%, а для нейронных сетей - 73.6%, 52.4%, 80.0% и 44.0% соответственно.

Диагностика инфаркта миокарда по электрокардиографическим признакам с помощью искусственных нейронных сетей была лучше, чем осуществляемая компьютерными программами интерпретации и опытными кардиологами (Heden B. et al, 1997; Ohlsson M. et al, 2001).

Д.А.Росси́ев с соавт. разработали комплексную методику прогнозирования, включающую нейронные сети и экспертную систему. Эта методика, используя клинические, электрокардиографические и лабораторные признаки у 300 пациентов с инфарктом миокарда, позволила прогнозировать

возникновение перикардита в 76%, тромбозов - в 82%, а обострения сердечной недостаточности - в 78% случаев (Росиев Д.А., 1996).

2.10.2.2. Методические аспекты

Для изучения нелинейных связей и прогнозирования стенокардии в настоящей работе использовали нейронные сети типа обратного распространения, реализованные в известной компьютерной программе «BrainMaker Professional 3.11», а также генетические алгоритмы программы «Genetic Training Option 3.1» (California Scientific Software, США) (рисунок 22).

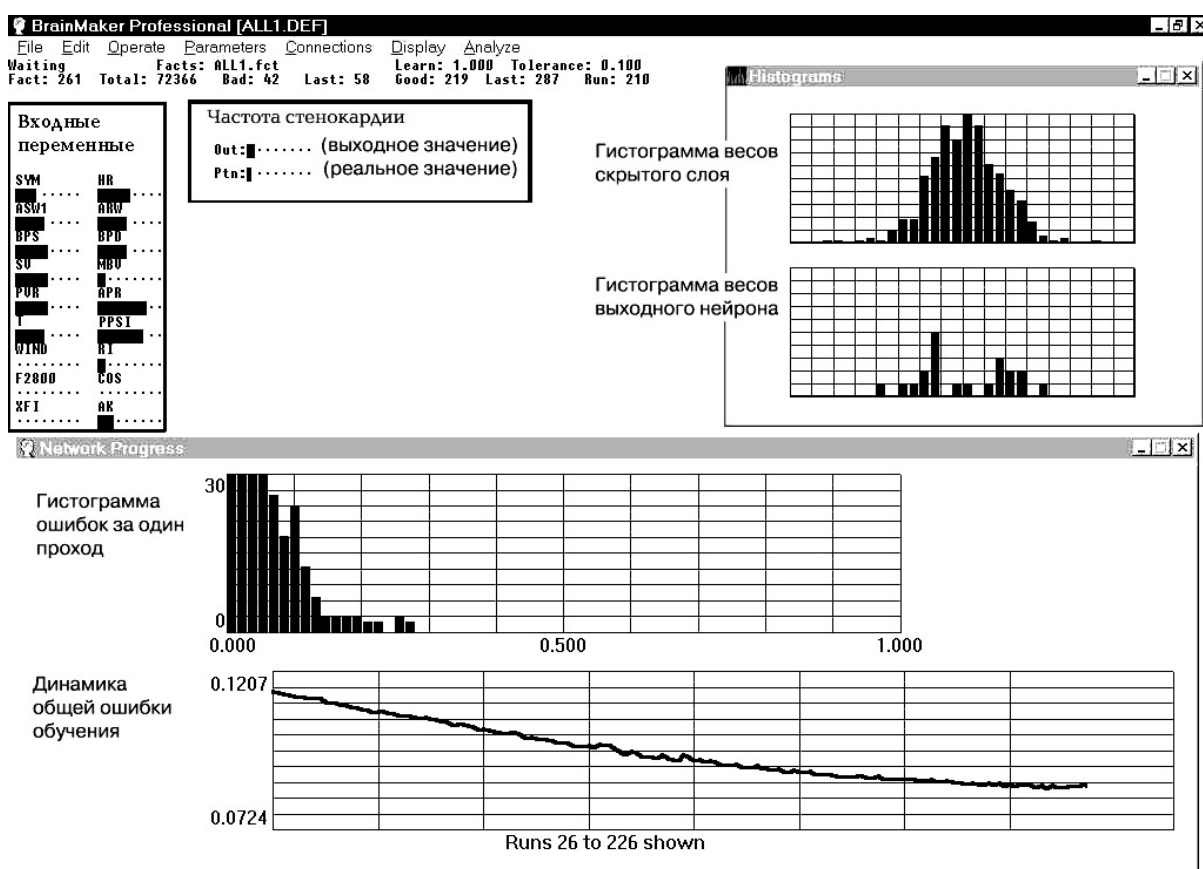


Рисунок 22. Общий вид программы «BrainMaker» в процессе прогнозирования частоты стенокардии.

Вначале для создания нейронной сети вводили исходные данные, определяли входные независимые переменные (клинические, психоаффективные, вегетативные, гемодинамические, метеорологические, гелиогеофизические) и выходную зависимую переменную - частоту стенокардии. Далее задавали сдвиг входных переменных относительно выходной

(на 1-4 значения/дня). Следует отметить, что мы сознательно не устраняли противоречивые данные, поскольку полагали, что нейронная сеть должна достаточно эффективно работать в реальных условиях.

Затем данные перемешивали случайным образом для устранения тренда и задавали долю значений для тестовой выборки (20%), которая не включалась в обучение. В расчетах был использован прием, предложенный Ф.Мостеллер и Дж. Тьюки (1982), который заключался в последовательном изменении обучающей и тестирующей выборок (в пропорции 80% и 20%), включавших данные не входившие в тестирующую выборку при предыдущих расчетах. Такой подход позволил увеличить объем выборки в 5 раз и, соответственно, повысить надежность полученных результатов.

Перед процедурой обучения задавали параметры обучения и тестирования нейронной сети. Вначале использовали один слой нейронов, поскольку, как показано А.Н.Колмогоровым, для моделирования любой задачи теоретически достаточно двух слоев, а 85% практических задач можно решить с помощью однослойной нейронной сети. Исходно задавали число нейронов, равным числу переменных. Соединения нейронов случайно перемешивались и в них вносились шумовые составляющие (5%), что позволяло повысить способность сети к обобщениям в противовес запоминанию фактов. Допустимая ошибка прогноза составляла 5-10% величины прогнозируемого параметра. Для обучения использовали экспоненциальный и эвристический методы изменения скорости обучения.

После задания параметров нейронной сети начинали процесс обучения. При отсутствии снижения среднеквадратической ошибки прогнозирования выходной переменной в течение 100-200 проходов, число нейронов промежуточного слоя прогрессивно увеличивалось вплоть до заданного числа нейронов или критериев прекращения обучения сети: стойкого уровня среднеквадратической ошибки, плоского вида гистограммы распределения весов, достижения запланированных ошибок прогноза для всех фактов обучающей выборки.

Изучение величины вкладов различных переменных в предсказание частоты стенокардии проводилось с помощью анализа чувствительности входов нейронной сети.

2.10.3. Программа «Fstat»

Для анализа данных применялась разработанная нами оригинальная программа «FStat 5.2» (© Белялов Ф.И., 1988-2001). Для создания программы использовался язык и среда программирования Delphi 6.0 (Borland Software Corporation, США), а также библиотеки математических программ IMSL и SSP.

В программе «Fstat», наряду с традиционными статистическими процедурами (оценка близости к нормальному распределению, параметрические и непараметрические методы корреляционного анализа и сравнения средних значений, таблица сопряженности), имеются возможности, отсутствующие в известных программах математической обработки («SPSS 10.07», «SPLUS 2000», «Stactica 5.5», «MatLab 6.0»), либо их реализация достаточно трудоемка.

Удобным для обработки данных являются методы оценки, выбора и удаления выскакивающих значений (выбросов, всплесков), процедуры нормирования и приростов данных, сдвигов переменных друг относительно друга, создания новых переменных на базе арифметических операций с имеющимися переменными. После преобразования данные могут выводиться в файл типа ASCII или DBF, и далее использоваться в других статистических или графических программах.

Сразу после ввода данных автоматически проводится оценка близости переменных к нормальному распределению (по показателям асимметрии, эксцесса и критерия χ^2) и помечаются переменные, имеющие существенно отличные от нормального распределения. Для нормализации данных возможно исключение/замена выскакивающих значений и логарифмирование.

Особенностью данной программы является представление мониторинговых данных в виде графиков, расположенных один под другим. Имеется возможность выделить интересующий интервал наблюдения, задать пороговый уровень для оценки выраженных изменений величины переменных, провести сглаживание и изменить масштаб данных (рисунок 23).

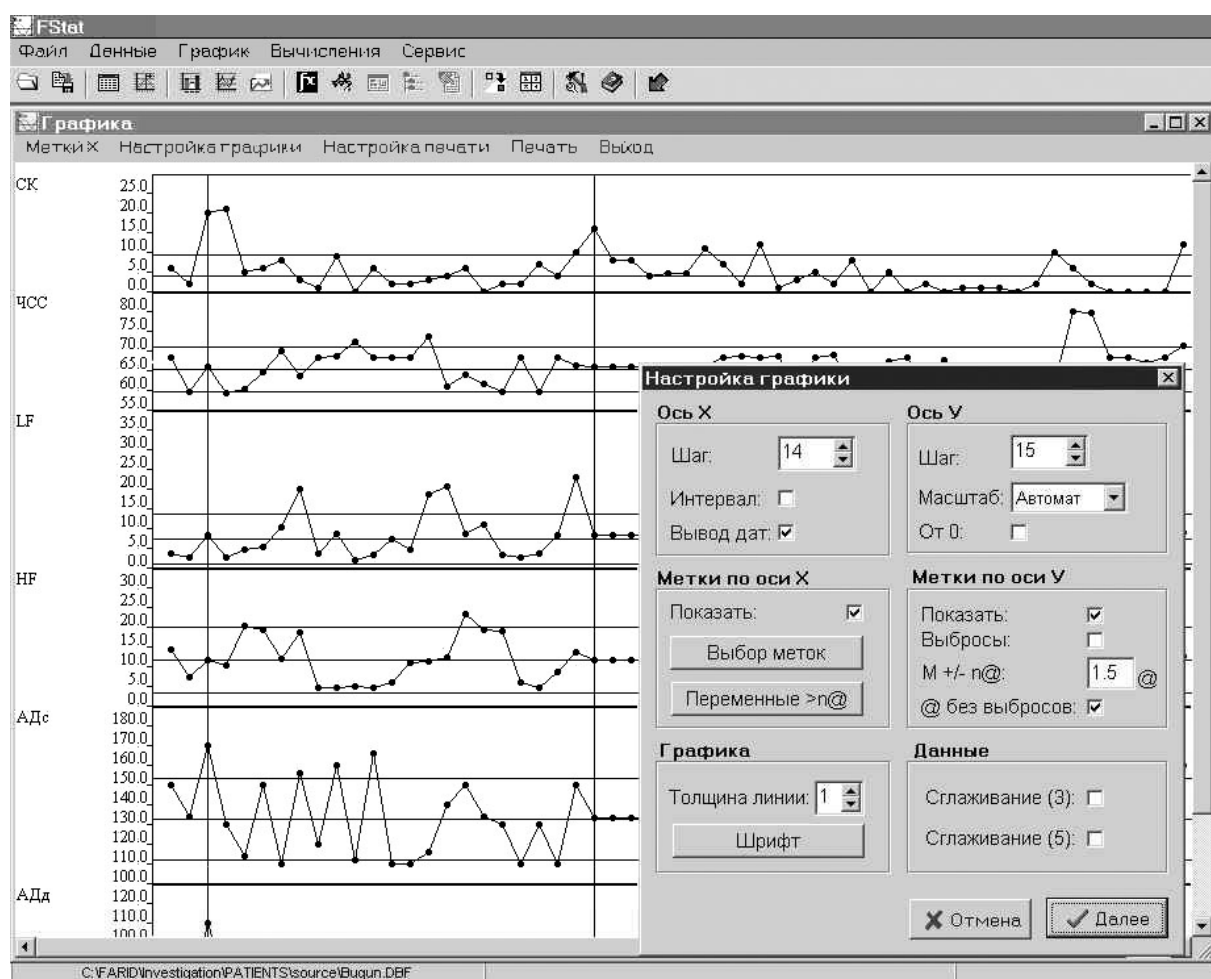


Рисунок 23. Окно графического представления данных в программе «FStat».

Кроме того, в программе реализованы иерархические аггломеративные методы кластерного анализа. Программа позволяет оценить оптимальность кластеризации на основе оценки прироста межкластерного расстояния.

После кластеризации данных номера кластеров добавляются к исходному массиву и далее имеется возможность посмотреть в динамике изучаемые переменные в сопоставлении с динамикой кластеров. В программе

проводится автоматический расчет основных статистических характеристик (средняя арифметическая, среднеквадратическое отклонение, ошибка репрезентативности) сформированных кластеров, а также выводятся исходные значения, сгруппированные в соответствии с результатами кластеризации. Последние могут быть использованы для последующей статистической и графической обработки.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Многодневное течение нестабильной стенокардии

В результате анализа многодневной динамики проявлений ишемии миокарда выделено несколько типов течения нестабильной стенокардии:

1. «Монотонный» - отмечается устойчивая ежедневная частота стенокардии (рисунок 24).
2. «Прогрессирующий» - наблюдается тенденция к повышению ежедневной частоты стенокардии (рисунок 25).
3. «Регрессирующий» - регистрируется тенденция к снижению ежедневной частоты стенокардии (рисунок 26).
4. «Монопиковый» - за весь период наблюдения регистрируются единичные эпизоды усиления ангинозных болей (рисунок 27).
5. «Рецидивирующий» - повторяющиеся эпизоды усиления стенокардии развиваются с интервалом 3-6 дней (рисунок 28).
6. «Хаотический» - эпизоды усиления стенокардии развиваются без отчетливой закономерности (рисунок 29).

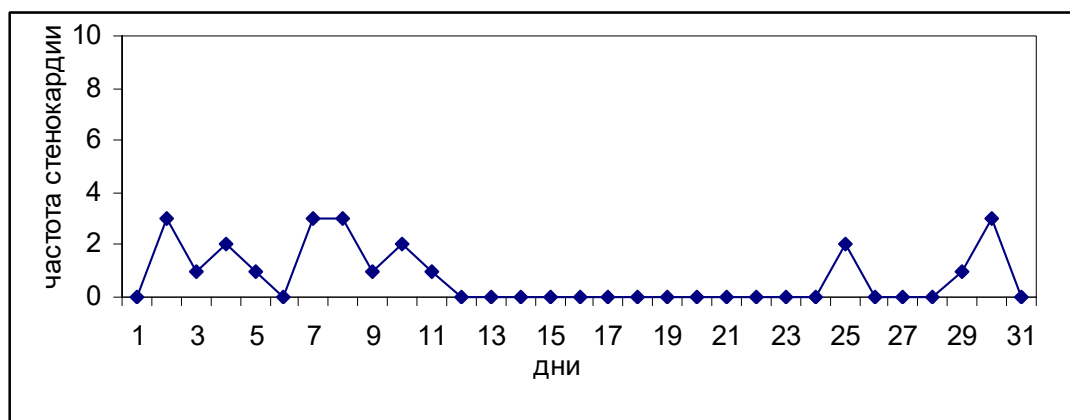


Рисунок 24. «Монотонный» тип течения стенокардии.

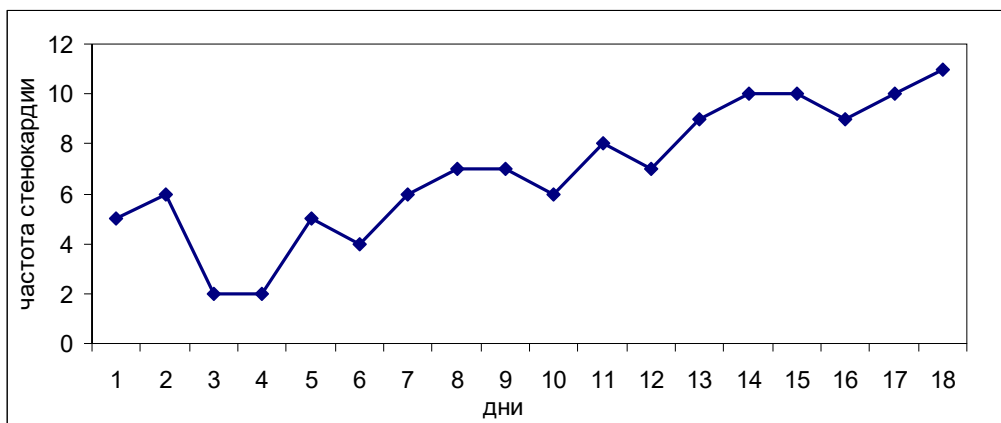


Рисунок 25. "Прогрессирующий" тип течения.

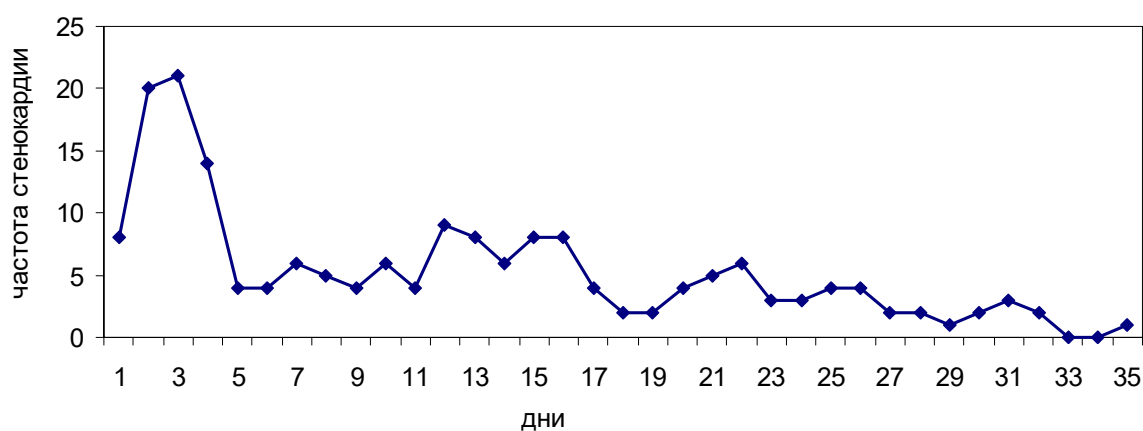


Рисунок 26. "Регрессирующий" тип течения.

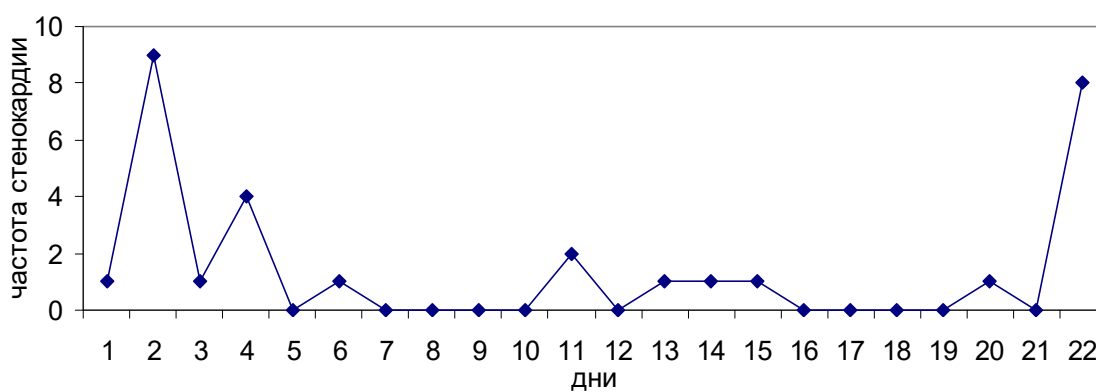


Рисунок 27. "Монопиковый" тип течения стенокардии.

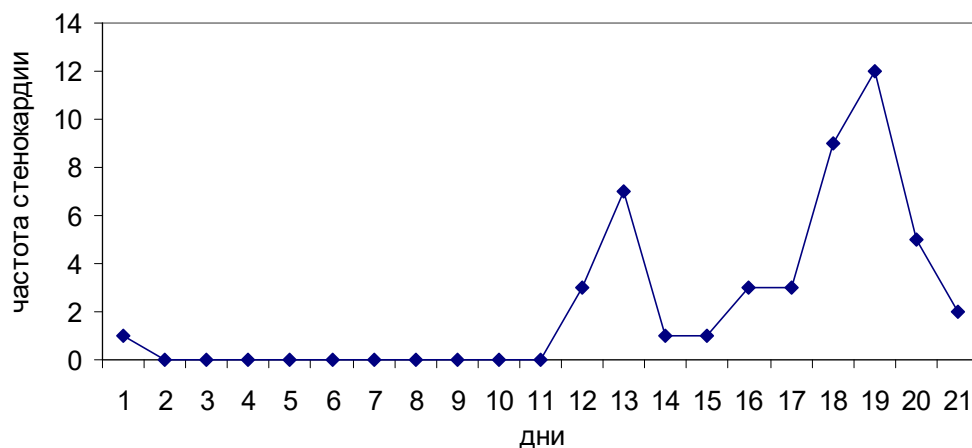


Рисунок 28. "Рецидивирующий" тип течения стенокардии.

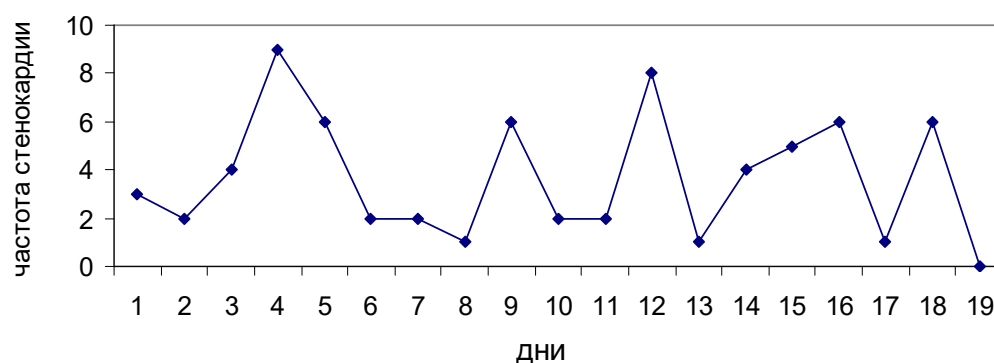


Рисунок 29. "Хаотический" тип течения стенокардии.

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

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. Длительность эпизодов усиления стенокардии составляла от 30 мин до 2 суток, а межкризисный период продолжался обычно 5-7 дней (от 2 до 17).

Результаты сопоставления типа течения и формы усиления стенокардии представлены в таблице 12.

Таблица 12. Типы течения при различных формах стенокардии.

Тип течения	Формы стенокардии			
	напряжения	покоя	затяжная	все формы
Монопиковый	4	1	6	11 (15.2%)
Рецидивирующий	10	18	9	37 (51.4%)
Хаотический	4	7	13	24 (33.3%)
Всего	18	26	28	72 (100%)

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

РЕЗЮМЕ

1. Выделены шесть типа течения нестабильной стенокардии при многодневном наблюдении.
2. У большинства пациентов с нестабильной стенокардией несмотря на проводимое лечение наблюдались кратковременные (до 2 дней) эпизоды значительного усиления ангинозных болей, которые сменялись стабилизацией состояния, продолжавшейся несколько дней.

3.2. Динамика клинических симптомов

3.2.1. Предкризисный период

Проведен анализ частоты экстракардиальных клинических симптомов в течение всего периода наблюдения и в предкризисном периоде. Выявлено, что в предкризисном периоде и во время усиления ангинозных болей

достоверно чаще ($p < 0.01$) появлялись или увеличивали интенсивность экстракардиальные клинические симптомы (рисунок 30).

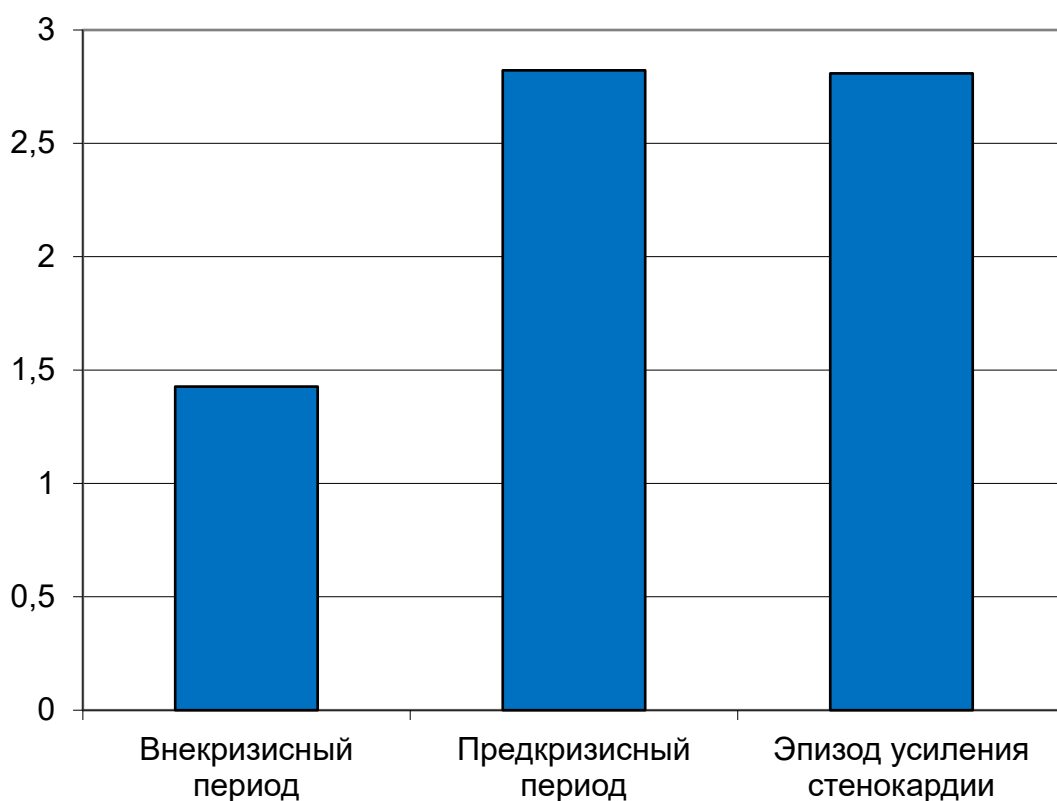


Рисунок 30. Ежедневная частота появления или усиления экстракардиальных клинических симптомов в разные периоды нестабильной стенокардии.

Детально изменения частоты экстракардиальных клинических симптомов перед 71 эпизодом усиления ангинозных болей представлены в таблице 13.

Для оценки достоверности изменения частоты симптомов в предкризисном периоде и во время усиления ангинозных болей сравнили частоты клинических симптомов с внекризисным периодом с помощью таблицы сопряженности и критерия χ^2 (таблица 14).

Достоверно чаще в предкризисном периоде наблюдались следующие клинические симптомы: повышение настроения, нарушения сна (затрудненное засыпание, частые просыпания, раннее пробуждение), слабость, боли (головные, в области сердца, в шейном и поясничном отделах), симптомы вегетативной дисфункции (сухость во рту, тремор, потливость), изменения аппетита, боли или дискомфорт в животе, проявления ринита (заложенность носа, насморк, чихание) и фолликулита.

Таблица 13. Частота появления или усиления экстракардиальных клинических симптомов в предкризисном периоде.

Группы симптомов	Симптомы	Предкризисный период					Период усиления ангинозных болей
		-4 день	-3 день	-2 день	-1 день	Всего за 3 дня	
Психоаффективные	Снижение настроения	8	11	4	16	31 (43.7%)	21
	Повышение настроения	6	7	10	10	27 (38%)	10 (14.1%)
	Тревога	2	1	3	4	8 (11.3%)	6 (8.5%)
	Нарушение сна	12	18	14	17	49 (69%)	18 (25.4%)
	Слабость	9	8	6	13	27 (38%)	12 (16.9%)
Болевые	Головная боль	16	18	15	23	56 (78.9%)	23 (32.4%)
	Кардиалгии	8	13	15	22	50 (70.4%)	24 (33.8%)
	Боли в спине	6	13	8	18	39 (54.9%)	13 (18.4%)
Вегетативные	Сердцебиение	4	3	6	8	17 (23.9%)	7 (9.9%)
	Тремор	3	5	2	7	14 (19.7%)	4 (5.6%)
	Потливость	4	4	7	5	16 (22.5%)	6 (8.5%)
	Ощущение жара/холода	0	3	1	7	11 (15.5%)	3 (4.2%)
	Сухость во рту	11	8	8	11	27 (38%)	12 (16.9%)
	Поллакиурия	4	5	4	5	14 (19.7%)	3 (4.2%)
Гастроинтестинальные	Отсутствие аппетита	2	4	4	6	14 (19.7%)	6 (8.5%)
	Повышенный аппетит	4	5	4	4	13 (18.3%)	5 (7.0%)
	Боли в животе	6	6	2	11	19 (26.8%)	7 (9.9%)
	Изжога	1	5	3	5	13 (18.3%)	3 (4.2%)
	Тошнота	0	1	1	3	5 (7%)	2 (2.8%)
	Вздутие живота	4	4	3	6	13 (18.3%)	7 (9.9%)
	Урчание	2	2	3	3	8 (11.3%)	3 (4.2%)
	Запор	1	2	3	4	9 (12.7%)	4 (5.6%)
	Диарея	2	1	0	1	2 (2.8%)	2 (2.8%)
	Тенезмы	0	0	0	1	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Респираторные	Ринит	9	10	8	10	28 (39.4%)	10 (14.1%)
	Боли в горле	6	6	2	6	14 (19.7%)	5 (7.0%)
	Кашель	2	2	4	3	9 (12.7%)	3 (4.2%)
Кожные	Фолликулит	5	9	6	9	24 (33.8%)	9 (12.7)
	Геморрагии	0	0	2	2	4 (5.6%)	1 (1.4%)
	Зуд	0	4	3	3	10 (14.1%)	5(7.0%)
Всего		127	175	149	242		235

Таблица 14. Оценка достоверности изменений частоты симптомов в разные периоды нестабильной стенокардии.

Группы симптомов	Симптомы	Внекризисный период (583 сут)	Предкризисный период (213 сут)	Период усиления стенокардии (94 сут)
Психоаффективные	Снижение настроения	59	31*	21***
	Повышение настроения	41	27*	10
	Тревога	19	8	6
	Нарушение сна	65	49***	18*
	Слабость	44	27*	12
Болевые	Головная боль	87	56**	23*
	Кардиалгии	70	50***	24***
	Боли в спине	43	39***	13*
Вегетативные	Сердцебиение	30	17	7
	Тремор	19	14*	4
	Потливость	30	16**	6
	Ощущение жара/холода	11	11	3
	Сухость во рту	39	27*	12*
	Поллакиурия	21	14	3
Гастроинтестинальные	Отсутствие аппетита	18	14*	6
	Повышенный аппетит	15	13*	5
	Боли в животе	28	19*	7
	Изжога	21	13	3
	Тошнота	10	5	2
	Вздутие живота	18	13	7*
	Урчание	12	8	3
	Запор	11	9	4
	Диарея	5	2 ¹	2 ¹
	Тенезмы	2	1 ¹	1 ¹
Респираторные	Ринит	31	28***	10*
	Боли в горле	26	14	5
	Кашель	16	9	3
Кожные	Фолликулит	17	24***	9**
	Геморрагии	8	4	1
	Зуд	16	10	5

Примечание: *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$. ¹ - расчет таблицы сопряженности некорректен ввиду недостаточного количества признаков.

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.

Таблица 15. Прогностическая информативность появления или усиления экстракардиальных 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
	среднее	31.4	51.6	44.2	60.4
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
	среднее	14.1	22.7	18.3	61.0
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
среднее	9.7	14.0	13.7	65.5	
Респираторные	ринит	28	31	39.4	90.3
	боли в горле	14	26	19.7	66.7
	кашель	9	16	12.7	56.3
	среднее	17	24.3	23.9	71.1
Кожные	фолликулит	17	24	26.1	70.8
	геморрагии	4	8	5.6	50.0
	зуд	10	16	14.1	62.5
	среднее	10.3	16	15.3	61.1
Воспалительные	фолликулит	17	24	26.1	70.8
	ринит	28	31	39.4	90.3
	среднее	22.5	27.5	32.8	80.5
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
	среднее	41.4	57.0	57.5	73.6
Прирост симптомов	-	34	57	47.9	59.6

Примечание. ППР - прогноз положительного результата.

Прогностическое значение появления или усиления экстракардиальных клинических симптомов представлено в таблице 15. Под частотой прироста симптомов (нижний ряд) понимали изменение суточного числа симптомов выше порогового уровня. Наилучшая чувствительность выявлена у болевых, психоаффективных и воспалительных симптомов, а лучший прогноз положительного результата - у воспалительных, болевых и респираторных симптомов.

Чаще всего перед усилением ангинозных болей отмечались психоаффективные и болевые симптомы, а наиболее характерны болевые и воспалительные симптомы.

Сопоставление 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. Рассмотрим пример рецидивирующих затяжных ангинозных болей у пациента Б₂ (рисунок 31). В период наблюдения повторялись затяжные приступы стенокардии с горизонтальной депрессией сегмента ST до 3-4 мм, длительностью 20-40 мин несмотря на прием нескольких таблеток нитроглицерина, нередко сопровождавшиеся признаками острой сердечной недостаточности – одышкой и сухим кашлем. На 13 день наблюдения у пациента развился ишемический инсульт, сочетавшийся с учащением затяжных приступов стенокардии.

Симптомы	Дата наблюдения																																				
	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
Затяжная стенокардия	/					/							/	/																						/	
Дизартрия													ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ	ψ									
Шаткость по- ходки													⊙	⊙	⊙	⊙								⊙	⊙	⊙											
Боли в ноге																																					
Метамор- фопсия																	ω	ω	ω						ω		ω				ω	ω					
Сниженное настроение												↓	↓	↓	↓																				↓	↓	
Слабость	□	□	□	□	□	□	□					□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□			□								□	□		
Потливость	Σ																							Σ		Σ											
Зябкость						В													В	В																	
Чувство жара																								Ф			Ф										
Сухость рта						ς					ς	ς		ς	ς	ς										ς	ς								ς		
Тремор		♥				♥																														♥	
Плохой сон	×	×				×						×											×	×	×										×	×	×
Аппетит	↓												↓	↓	↓																						
Головная боль	υ				υ	υ	υ					υ	υ	υ	υ	υ										υ	υ								υ		
Люмбалгии	ζ	ζ			ζ																														ζ		
Цервикалгии																									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Кардиалгии	●	●	●	●		●						●	●																						●		
Боли в животе	;	;				;																															
Ринит																										△	△	△	△	△							
Тромбофле- бит																																					◇

Рисунок 31. Динамика клинических симптомов у пациента Б₂. Вертикальными линиями выделены дни затяжных ангинозных болей.

Первый эпизод усиления стенокардии на второй день наблюдения мы исключили из анализа, поскольку предкризисный период было непродолжительным. Обращает внимание, что за 1-2 дня перед большинством эпизодов усиления стенокардии отмечается головная боль, нарушение сна, общая слабость и снижение настроения.

При анализе многодневной динамики симптомов у пациента М. (рисунок 32) обращает внимание появление симптомов кишечной диспепсии (вздутие, урчание живота), люмбалгий, кардиалгий, снижения настроения, поллакиурии за 1-3 дня до эпизодов частой стенокардии.

Симптомы	Дни наблюдения																					
	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Частая стенокардия покоя						/							/							/		
Сниженное настроение				↓	↓	↓	↓	↓				↓	↓	↓	↓	↓						
Повышенное настроение								↑	↑													
Гиперестезия кожи	3	3		3								3	3									
Парестезия		∇	∇		∇	∇								∇	∇	∇	∇	∇	∇	∇	∇	∇
Зуд		○	○	○	○	○		○	○					○	○	○	○	○	○	○	○	○
Аппетит	↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↓	↓	↓								
Тревога	□													□								
Сердцебиение				ς		ς		ς	ς	ς	ς		ς						ς			
Зябкость													В	В	В							
Плохой сон	×					×						×	×	×								
Поллакиурия		⌘	⌘	⌘	⌘							⌘	⌘									
Вздутие, урчание живота	⊖	⊖			⊖	⊖	⊖	⊖				⊖	⊖			⊖			⊖		⊖	
Отрыжка			∩	∩	∩	∩		∩														
Боли в животе												;		;								
Кардиалгии	●				●								●	●					●	●	●	
Головная боль			∪			∪						∪	∪	∪	∪				∪			
Люмбалгии	ζ				ζ						ζ	ζ	ζ			ζ	ζ	ζ	ζ	ζ		ζ
Фолликулит										◇	◇											

Рисунок 32. Динамика клинических симптомов у пациента М. Вертикальными линиями выделены дни учащения стенокардии покоя.

Таким образом, в периоды усиления проявлений ишемии миокарда регистрируются признаки дисфункции многих органов и систем организма, что отражается в появлении или учащении экстракардиальных клинических симптомов, которые нередко опережают эпизоды усиления ангинозных болей.

3.2.2. Связи клинических симптомов и стенокардии

Для оценки степени взаимосвязей различных типов клинических симптомов и их достоверности был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 16.

Таблица 16. Линейные корреляционные связи экстракардиальных клинических симптомов.

Типы клинических симптомов	Болевые	Воспалительные	Вегетативные	Респираторные	Гастроинтестинальные	Кардиальные	Уро-нефрологические	Неврологические
Болевые	###	0.34***	0.30***	0.28***	0.31***	0.51***	-0.07	0.61***
Воспалительные		###	0.08	0.77***	0.12**	0.16***	-0.07	0.22***
Вегетативные			###	0.08	0.51***	0.26***	0.15***	0.23***
Респираторные				###	0.20***	0.14**	-0.17***	0.23***
Гастроинтестинальные					###	0.21***	-0.003	0.23***
Кардиальные						###	-0.02	0.27***
Уро-нефрологические							###	-0.09*
Неврологические								###

Примечание: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$.

Таблица 17. Линейные корреляционные связи между частотой стенокардии и экстракардиальными клиническими симптомами.

Симптомы	Дни до эпизода усиления стенокардии				
	-4	-3	-2	-1	0
Болевые	-0.03	-0.04	-0.10*	-0.04	-0.08
Воспалительные	-0.11*	-0.14**	-0.13**	-0.18***	-0.16***
Вегетативные	0.03	-0.03	-0.05	0.04	0.04
Гастроинтестинальные	-0.07	-0.07	-0.05	-0.02	-0.03
Респираторные	-0.16**	-0.18***	-0.17***	-0.23***	-0.19***
Кардиальные	-0.11*	-0.09*	-0.07	-0.06	-0.07
Уро-нефрологические	-0.12*	-0.15***	-0.16***	-0.12**	-0.12**
Неврологические	0.10*	0.06	0.02	0.06	0.06
Прирост симптомов	-0.06	-0.02	-0.06	0.02	0.06

Примечание: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$.

Сильные линейные связи регистрировались между вегетативными и гастроинтестинальными, воспалительными и респираторными, неврологическими и болевыми, кардиальными и болевыми симптомами. Частично сильная связь обусловлена тем, что в сопоставляемые группы симптомов

входили одинаковые признаки. Между большинством остальных типов симптомов имелись слабые или умеренные достоверные связи.

При исследовании связей частоты стенокардии наиболее тесные, хотя и слабые, связи выявлены с респираторными, уронефрологическими и воспалительными симптомами (таблица 17).

Для выявления *нелинейных связей* между стенокардией и экстракардиальными клиническими симптомами использовали нейронные сети, которые показали наилучшую точность прогноза при лаге 1-2 дня (таблица 18).

Таблица 18. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включавших экстракардиальные клинические симптомы.

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	81.6	88.5	58.7	75*
-2	78.8	86.7	49	72.4***
-3	75	75.9	31.5	55.4**
Среднее	78.4	83.7	46.4	67.6**

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

После того, как нейронным сетям было предложено прогнозировать только дни с частотой стенокардии >5 приступов в сутки, то их предсказательная способность значительно и достоверно повысилась при ошибке до 5%.

РЕЗЮМЕ

1. В предкризисном периоде и во время усиления ангинозных болей наблюдалось учащение психоаффективных, болевых, воспалительных и вегетативных клинических симптомов.
2. У одних и тех же пациентов повторным эпизодам усиления стенокардии нередко предшествовали одни и те же экстракардиальные клинические симптомы.
3. Между приростом экстракардиальных клинических симптомов и частотой стенокардии определялись слабые линейные и умеренные нелинейные связи.

4. Нелинейные связи между частотой стенокардии и экстракардиальными клиническими симптомами достоверно усиливались при возрастании частоты стенокардии.

5. Между вегетативными и гастроинтестинальными, неврологическими и болевыми, кардиологическими и болевыми симптомами регистрировались сильные линейные связи.

3.3. Психоаффективный статус

3.3.1. Предкризисный период

Изучение динамики экстракардиальных клинических симптомов в сопоставлении с течением стенокардии выявило во многих случаях изменения психического статуса перед эпизодами усиления ангинозных болей. Заметим, что многие симптомы, например, вегетативные или болевые, являются обычным проявлением психоаффективных синдромов.

Приведем несколько примеров. У пациента Л. в течение трех дней перед затяжной стенокардией появились колебания настроения, раздражительность, поверхностный сон с частыми пробуждениями и снижение аппетита (рисунок 33).

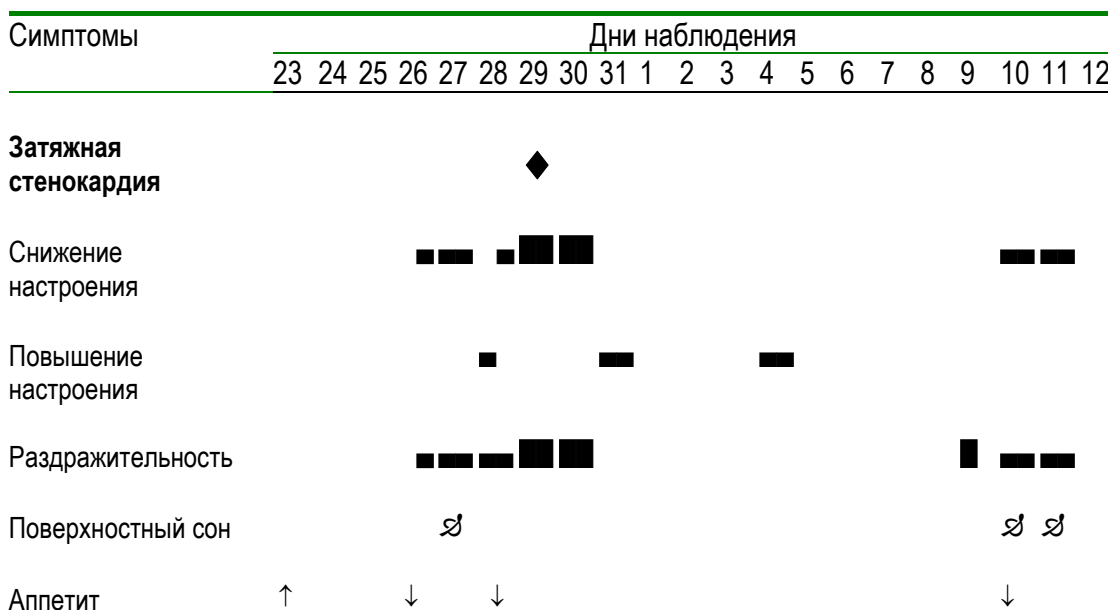


Рисунок 33. Динамика психоаффективных симптомов у пациента Л. Вертикальной линией отмечен день появления затяжного приступа стенокардии.

Изменения психоаффективной симптоматики в виде колебаний настроения были воспроизводимы перед тремя эпизодами частой стенокардии покоя у пациента К., а после усиления стенокардии в двух случаях присоединялась тревога (рисунок 34).

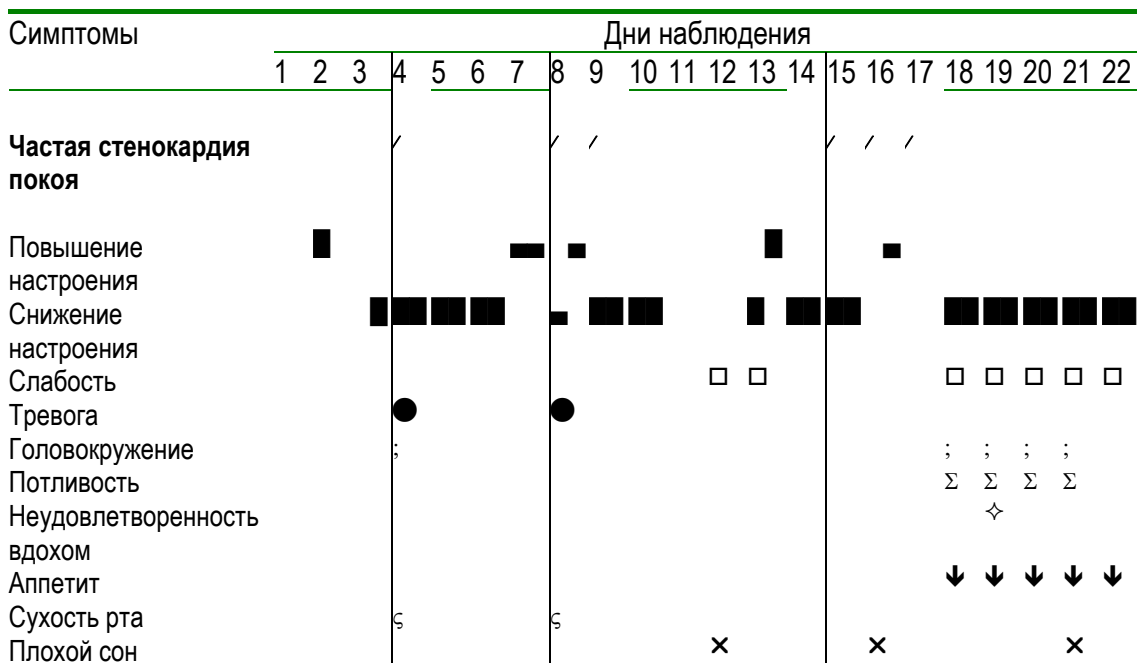


Рисунок 34. Динамика психовегетативных симптомов у пациента К. Вертикальными линиями отмечены дни частой стенокардии покоя.

В некоторых случаях усилению стенокардии предшествовали симптомы тревоги (рисунок 35). Первый эпизод спонтанной тревоги 25.02.88 с нарушением сна прошел без последствий, в то время как следующий, сопровождавшийся сухостью рта, поллакиурией, вздутием живота и тенезмами, через два дня сочетался с эпизодом затяжной стенокардии.

Симптомы	Дни наблюдения														
	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	1	2	3	4	5
Затяжная стенокардия															
Тревога											●	●	●	●	
Нарушение сна					∅			∅	∅	∅					
Сухость рта								ς	ς						
Поллакиурия										5					
Вздутие живота								μ			μ				
Тенезмы										τ		τ			

Рисунок 35. Динамика психовегетативных симптомов у пациента В. Вертикальной линией отмечен день длительного ангинозного приступа.

Частоты изменений психического статуса в течение 3 дней перед эпизодами усиления ангинозных болей представлены в таблице 19. Оценка психической сферы проводилась с помощью прямых симптомов тревоги, сниженного и повышенного настроения, а также шкалы тревоги Кови и шкалы депрессии Монтгомери-Асберга. При использовании шкал депрессии и тревоги в качестве критерия существенного изменения шкалы был принят уровень $M+1.5\sigma$.

Таблица 19. Прогностическая информативность психоаффективных факторов 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

Примечание: ППР - прогноз положительного результата.

Изменения настроения оказались прогностически более информативными, чем тревога. Отметим более низкую чувствительность показателей шкал депрессии и тревоги по сравнению с симптомами тревоги и снижен-

ного настроения, возможно обусловленную включением в шкалы менее специфичных признаков и различием методик расчета: при использовании шкал применяли оценку порогового уровня, а для симптомов снижения настроения и тревоги - частоту появления или значительного усиления симптомов.

Интересным оказался факт улучшения настроения перед эпизодами усиления стенокардии. При индивидуальном анализе этого феномена выявили следующую последовательность симптомов: депрессия - хорошее настроение (23.7% всех случаев депрессии). Кроме того, нередко встречались последовательности тревога - депрессия (26.5% всех случаев тревоги) и тревога+депрессия (34.5% всех случаев тревоги).

3.3.2. Связи психоаффективных симптомов и стенокардии

При исследовании линейных связей между частотой стенокардии и шкалами психических синдромов, выявлены слабая положительная корреляционная связь со шкалой депрессии при лаге в 1 день (таблица 20).

Таблица 20. Корреляционная связь частоты стенокардии со шкалами тревоги и депрессии.

Лаг (сут)	Частота стенокардии - шкала депрессии	Частота стенокардии - шкала тревоги
-1	0.24*	0.08
-2	0.18	0.16
-3	-0.05	-0.22
Среднее	0.12	0.01

Примечание: * - $p < 0.05$.

Таблица 21. Прогнозирование стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включающих шкалы тревоги и депрессии.

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	80.2	94.8**	36.5	46.9
-2	71.4	94.5**	39.6	49.5
-3	43.5	96.5***	23.5	58.8**
Среднее	65.0	95.3	33.2	51.7

Примечание: ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

При использовании нейронных сетей, включавших шкалы тревоги и депрессии, наилучшие показатели прогнозирования стенокардии выявлены при лаге 1-2 дня (таблица 21).

После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой приступов более 5 в сутки, результаты достоверно улучшились при ошибке до 10%.

3.3.3. Связи клинических симптомов

При исследовании линейных связей шкалы депрессии с экстракардиальными клиническими симптомами выявлена умеренная корреляция с вегетативными, гастроинтестинальными, болевыми и воспалительными симптомами (таблица 22).

Таблица 22. Корреляционные связи психоаффективных шкал и клинических симптомов.

Симптомы	Шкала депрессии	Шкала тревоги
Вегетативные	0.34***	0.53***
Гастроинтестинальные	0.34***	0.28***
Болевые	0.33***	0.23***
Воспалительные	0.27***	0.09*
Кардиальные	0.23***	0.22***
Респираторные	0.19***	0.02
Неврологические	0.16***	0.20***
Уронефрологические	0.05	0.17***

Примечание: * - $p < 0.05$; *** - $p < 0.001$.

Шкала тревоги сильно коррелировала с вегетативными симптомами, умеренно с гастроинтестинальными и слабо с остальными симптомами. Между шкалами депрессии и тревоги зарегистрированы достоверные умеренные корреляционные связи ($r=0.43$, $p < 0.05$).

РЕЗЮМЕ

1. В течение 3 дней перед эпизодами усиления стенокардии в 32.4% наблюдалось возрастание тревоги, а в 43.7% - снижение настроения.

2. Между частотой стенокардии и выраженностью депрессии в предшествующий день выявлена слабая линейная связь, а между шкалами тревоги и депрессии - связь умеренной силы.

3. Искусственные нейронные сети, включавшие шкалы тревоги и депрессии, позволяли прогнозировать за 1-2 дня частоту стенокардии в 36.5-39.6% случаев с ошибкой до 5% и в 71.4-80.2% с ошибкой до 10%.

4. Точность прогноза частоты стенокардии искусственными нейронными сетями, включавшими шкалы тревоги и депрессии, достоверно повышалась при более высокой частоте стенокардии.

3.4. Вегетативная регуляция

3.4.1. Предкризисный период

Ретроспективно в предкризисном периоде были изучены надпороговые изменения низкочастотной составляющей сердечного ритма (LF), отражающей преимущественно симпатическую активность, и высокочастотной составляющей (HF), свидетельствующей о вагусной активности (таблица 23).

Надпороговое повышение HF или LF в предкризисном периоде наблюдались в 49 из 65 эпизодов усиления стенокардии, что соответствует чувствительности 75.4% и точности прогноза 40.5%. Чаще всего отмечалось одновременное повышение и высокочастотных и низкочастотных компонентов сердечного ритма.

Таблица 23. Прогностическая информативность надпороговых повышений HF и LF в предкризисном периоде.

Признак	Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
подъемы HF	12	38	18.5	31.6
подъемы LF	14	47	21.5	29.8
подъемы LF и HF	23	36	35.4	63.9
Всего	49	121	75.4	40.5

Примечание: ППР - прогноз положительного результата.

Проведена оценка зависимости частоты подъемов LF и HF от характера ангинозных болей - появления затяжных болей или учащения стенокардия

покоя, стенокардии напряжения или (таблица 24). Обращает внимание преобладание одновременного подъема LF и HF перед учащением стенокардии покоя и затяжными приступами, однако анализ сопряженности признаков в таблице частот ($\chi^2=14.4$, $p>0.05$) и достоверности различий по t-критерию Стьюдента свидетельствовал об отсутствии достоверной зависимости между типами стенокардии и изменениями сердечного ритма.

Таблица 24. Частота повышений LF и HF в предкризисном периоде.

Вариативность сердечного ритма	Стенокардия		
	Напряжения	Покоя	Затяжная
подъемы HF	3	3	6
подъемы LF	4	7	3
подъемы LF и HF	2	11	10
нет подъемов	7	3	6
Всего	16	24	25

Исследована прогностическая информативность всплесков периодических составляющих сердечного ритма при различных типах усиления стенокардии (таблицы 25, 26). Наиболее высокие показатели чувствительности и прогностической точности имели существенные подъемы LF и HF, особенно одновременные, перед учащением стенокардии покоя и появлением затяжных ангинозных болей.

Таблица 25. Чувствительность LF и HF при разных формах усиления стенокардии (в %).

Вариативность сердечного ритма	Стенокардия		
	Напряжения	Покоя	Затяжная
подъемы HF	18.8	12.5	24
подъемы LF	25	29.2	12
подъемы LF, HF	12.5	45.8	40
Всего	56.3	87	76

Таблица 26. Точность прогноза с использованием LF и HF при разных формах усиления стенокардии (в %).

Признак	Частота подъемов	Стенокардия		
		Напряжения	Покоя	Затяжная

подъемы HF	38	7.9	7.9	15.8
подъемы LF	47	8.5	14.9	6.4
подъемы LF, HF	36	5.6	30.6	27.8
Всего	121	22	53.4	50

Представляется важной оценка устойчивости изменений ВСР перед повторными эпизодами усиления стенокардии. Из 54 пациентов при повторных эпизодах усиления стенокардии в 28 случаях (51.9%) изменения периодических составляющих сердечного ритма был сходным. В случаях где у пациентов было не менее трех повторных эпизодов – из 18 случаев в 14 (77.8%) характер предкризисных изменений LF и HF не менялся.

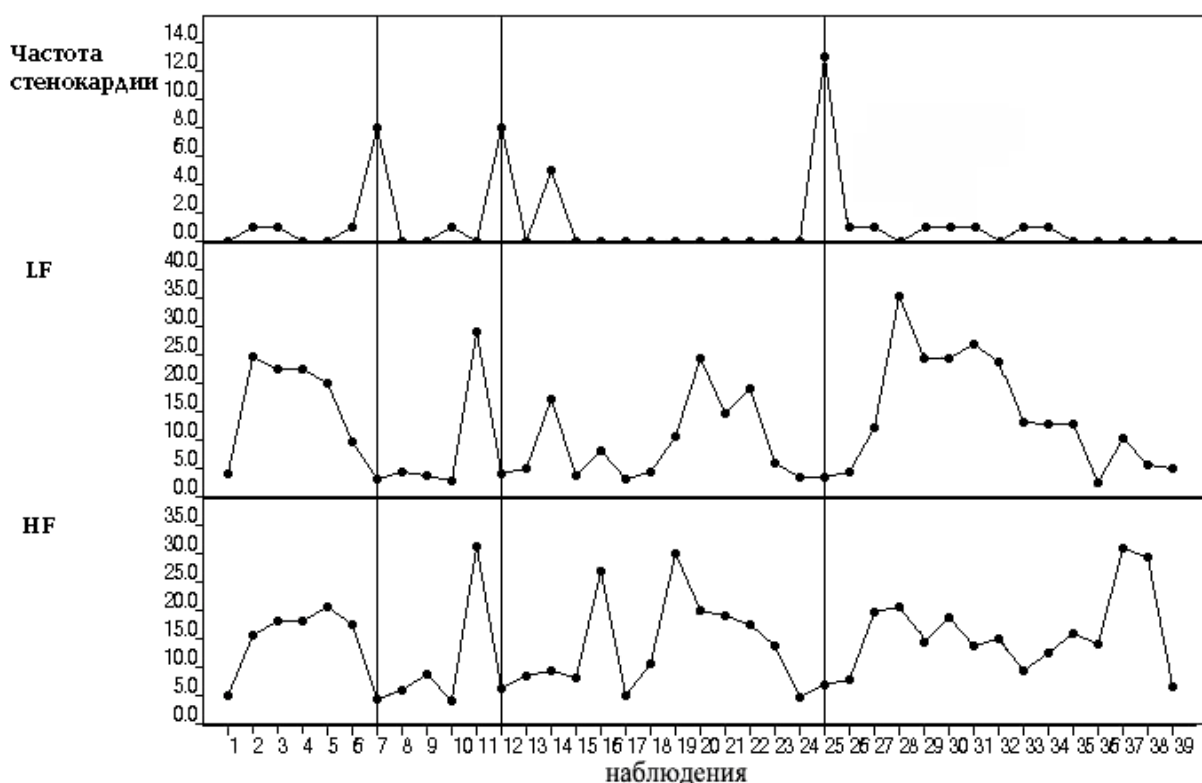


Рисунок 36. Изменения вегетативных индикаторов сердечного ритма перед эпизодами усиления ангинозных болей. Вертикальными линиями отмечены эпизоды частых ангинозных болей.

У пациента К. перед двумя из трех эпизодов частой спонтанной стенокардии наблюдалось синхронное повышение LF и HF (рисунок 36). В тех же случаях, когда повышение LF и HF было асинхронным, в последующем усиление стенокардии не наблюдалось.

Такие результаты свидетельствуют о признаках вегетативной нестабильности перед усилением ангинозных болей.

3.4.2. Связи вегетативной регуляции и стенокардии

Результаты исследования *линейных зависимостей* между вегетативными индикаторами сердечного ритма и частотой приступов стенокардии представлены в таблице 27. Выявлены слабые но достоверные корреляционные связи частоты приступов стенокардии с ЧСС на интервале 1-4 дня, а с периодическими составляющими сердечного ритма – на интервале 3-4 дня.

Таблица 27. Корреляционные связи между частотой стенокардии и вегетативными индикаторами сердечного ритма.

Лаг (сут)	Вегетативные индикаторы сердечного ритма		
	LF	HF	ЧСС
-1	-0.04	-0.06	0.20***
-2	-0.07	-0.04	0.17**
-3	-0.13*	-0.14*	0.21***
Среднее	-0.08	-0.08	0.19

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

Провели оценку связи вегетативных симптомов и индикаторов сердечного ритма. Ежесуточная выраженность вегетативных симптомов оценивалась как сумма баллов интенсивности всех симптомов. Неожиданным оказался факт отсутствия существенной связи вегетативных клинических симптомов и показателей сердечного ритма: коэффициент корреляции с LF составил -0.08, с HF - 0.04, а с ЧСС - -0.04. Возможно, это обусловлено тем, что в сердечном ритме отражаются иные малосимптомные проявления вегетативной активности, и, кроме того, оценка сердечного ритма проводилась в течение 15 мин, а симптомы регистрировались в течение всех суток.

Для исследования нелинейных зависимостей и оценки прогноза стенокардии использовали искусственные нейронные сети, включающие вегетативные индикаторы сердечного ритма (таблица 28).

Таблица 28. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включавших вегетативные индикаторы сердечного ритма.

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	76.8	92.5	55.3	82.1***
-2	81.3	95.0*	45.0	78.0***
-3	77.4	94.4*	28.0	79.8***
Среднее	79.6	94.0	42.8	80.0

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

Анализ величины вкладов различных факторов в прогноз (чувствительность входов) дал такую последовательность в порядке снижения весовых значений: ЧСС - HF - LF. После того, как нейронным сетям было предложено прогнозировать только дни с частотой стенокардии более 5 приступов существенно и высокодостоверно возросла из прогностическая способность при самом жестком пороге ошибок в 5%. Полученные результаты свидетельствуют о возрастании роли вегетативной активности при усилении 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 преимущественно вегетативными факторами.

При сравнении частот положительных предсказаний при различных интервалах прогноза (1-4 дня) с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 достоверных различий не выявлено. Это могло быть обусловлено отсутствием жесткой временной связи вегетативных событий и частоты стенокардии.

РЕЗЮМЕ

1. В предкризисном периоде часто (75.4%) наблюдались существенные колебание периодических составляющих сердечного ритма.
2. Характер предкризисных изменений вегетативных индикаторов сердечного ритма не влиял существенно на форму усиления стенокардии.
3. Между вегетативными индикаторами сердечного ритма с одной стороны, и частотой стенокардии с другой, выявлены нелинейные связи, которые усиливались при более высокой частоте стенокардии.
4. Не выявлено строгой синхронности (в пределах 1-3 суток) между появлением наиболее информативных сдвигов вегетативных индикаторов сердечного ритма и днем ухудшения состояния пациента.
5. Нейронные сети, включающие вегетативные индикаторы сердечного ритма прогнозировали частоту стенокардии в 58.1-62.9% случаев за 1-2 дня с ошибкой до 5%.

3.4.3. Вегетативная регуляция при эпизодах ишемии миокарда

Для изучения вегетативной регуляции непосредственно во время эпизодов ишемии миокарда использовали суточное мониторирование ЭКГ. Материалы, включенные в раздел 3.4.3.1 были получены в совместном исследовании (Дзизинский А.А., Беялов Ф.И., Смирнова Ю.Ю., 1995; Дзизинский А.А., Смирнова Ю.Ю., Беялов Ф.И., 1999).

3.4.3.1. Преишемический период

Динамика вегетативных индикаторов сердечного ритма (LF, HF, ЧСС) изучалась в преишемическом (в течение 30 мин до эпизода ишемии миокарда) ишемическом и постишемическом (30 мин после эпизода ишемии миокарда) периодах.

Увеличение LF, характерное для симпатического типа, предшествовало эпизодам ишемии миокарда в 48% (рисунок 37А, 38), увеличение HF, характерное для вагусного типа, - в 24% (рисунок 37Б, 39), а в 28% - неопределенный тип изменений, без преобладания HF или LF (рисунок 37В и Г, 40).

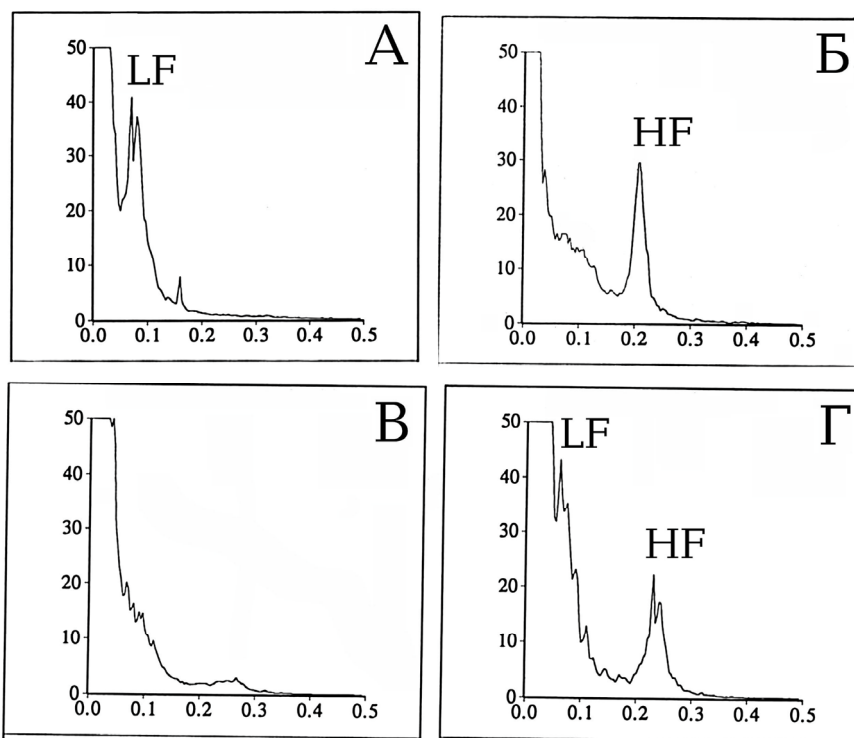


Рисунок 37. Типы спектрограмм при разных вегетативных типах: А- симпатический, Б- вагусный, В и Г- неопределенный. По оси абсцисс частота, по оси ординат - мощность спектра.

Динамика вегетативных индикаторов сердечного ритма в разные периоды ишемического эпизода относительно исходного уровня представлена в таблице 29.

Таблица 29. Изменения вегетативных индикаторов сердечного ритма во время эпизодов ишемии миокарда (% , $M \pm m$).

Вегетативный тип	Параметр	Периоды		
		преишемический	ишемический	постишемический
Симпатический	HF	-7.4±5.9	-38.6±7.0	-16.9±10.7
	LF	18.1±7.2	20.0±7.2	8.1±8.0
	ЧСС	6.7±1.4	26.9±3.1	15.5±2.5
Неопределенный	HF	-7.9±9.0	-10.3±9.5	18.6±13.4
	LF	-8.5±7.8	-23.2±9.2	13.3±16.0
	ЧСС	1.6±2.5	10.9±3.3	4.4±2.6
Вагусный	HF	82.0±16.5	22.9±17.2	42.7±21.0
	LF	-3.8±7.5	8.3±14.5	8.9±13.9
	ЧСС	-3.2±1.2	3.7±2.6	-2.55±2.1

Как видно из таблицы, при симпатическом типе в преишемическом периоде регистрировали уменьшение HF, увеличение LF и ЧСС. В период

ишемии миокарда, по сравнению с преишемическим периодом, отмечали повышение ЧСС и снижение HF, а после окончания ишемии миокарда происходило обратное развитие изменений, которые однако в течение 30 мин не возвращались к исходному уровню.

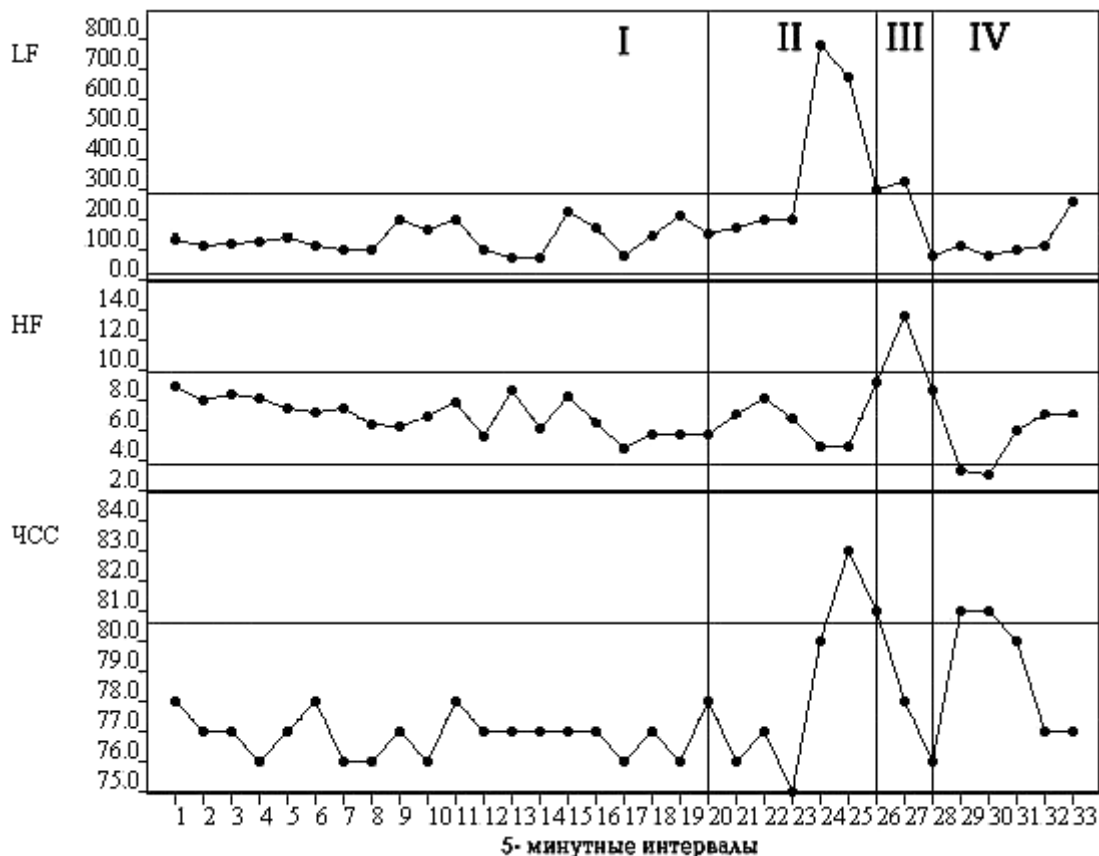


Рисунок 38. Динамика ВСП при симпатическом типе. Периоды: I - исходный период, II - преишемический, III - ишемический, IV - постишемический. Горизонтальными линиями отмечены пороговые уровни.

В случае вагусного типа увеличивалась HF немного снижались LF и ЧСС. В период ишемии отмечалось повышение ЧСС и LF, снижение HF, отражающие усиление симпатической активности. В течение последующих 30 мин изменения HF и LF не уменьшались.

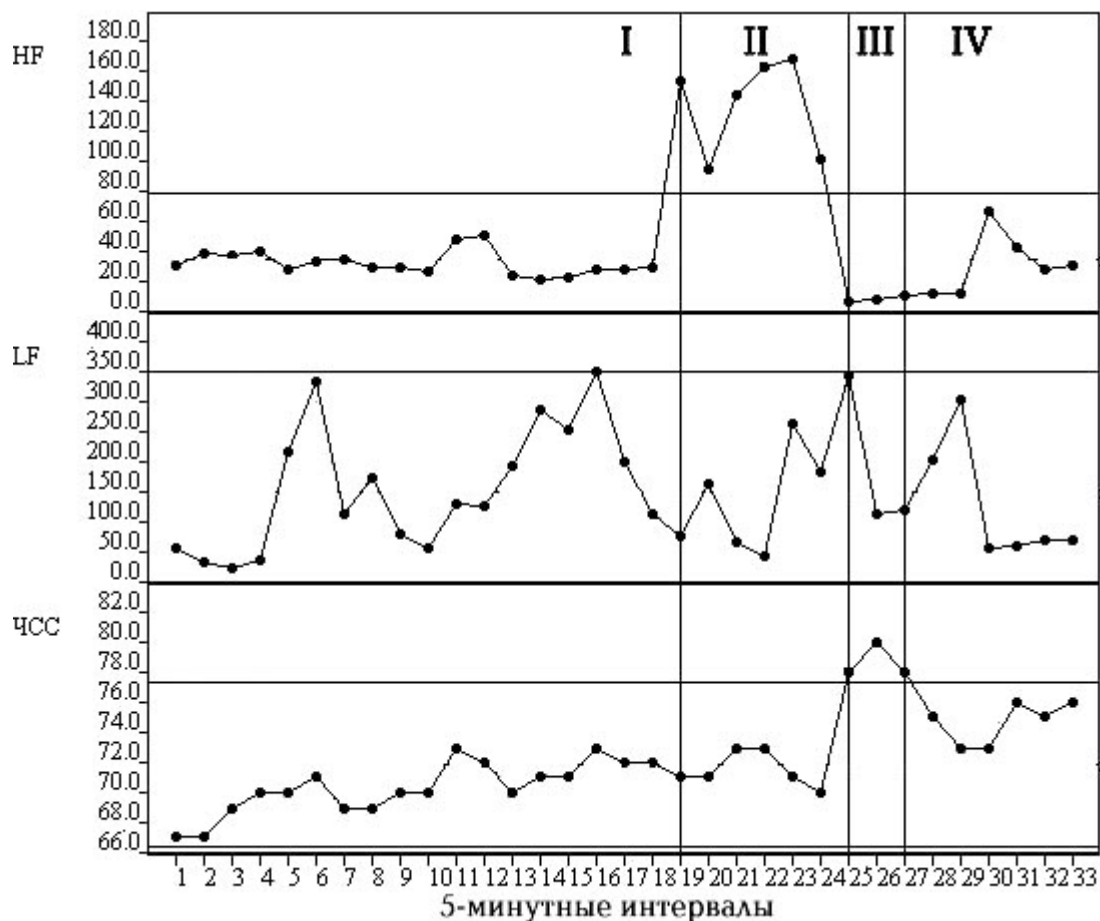


Рисунок 39. Динамика ВСП при вагусном типе. Периоды: I - исходный период, II - преишемический, III - ишемический, IV - постишемический. Горизонтальными линиями отмечены пороговые уровни.

При неопределенном типе в преишемическом периоде чаще наблюдали снижение HF и LF. Эти изменения в большей степени были выражены в ишемическом периоде, причем преобладала симпатическая активность, поскольку повышалась ЧСС. В постишемическом периоде повышались HF и LF, а ЧСС несколько снижалась относительно предыдущего периода.

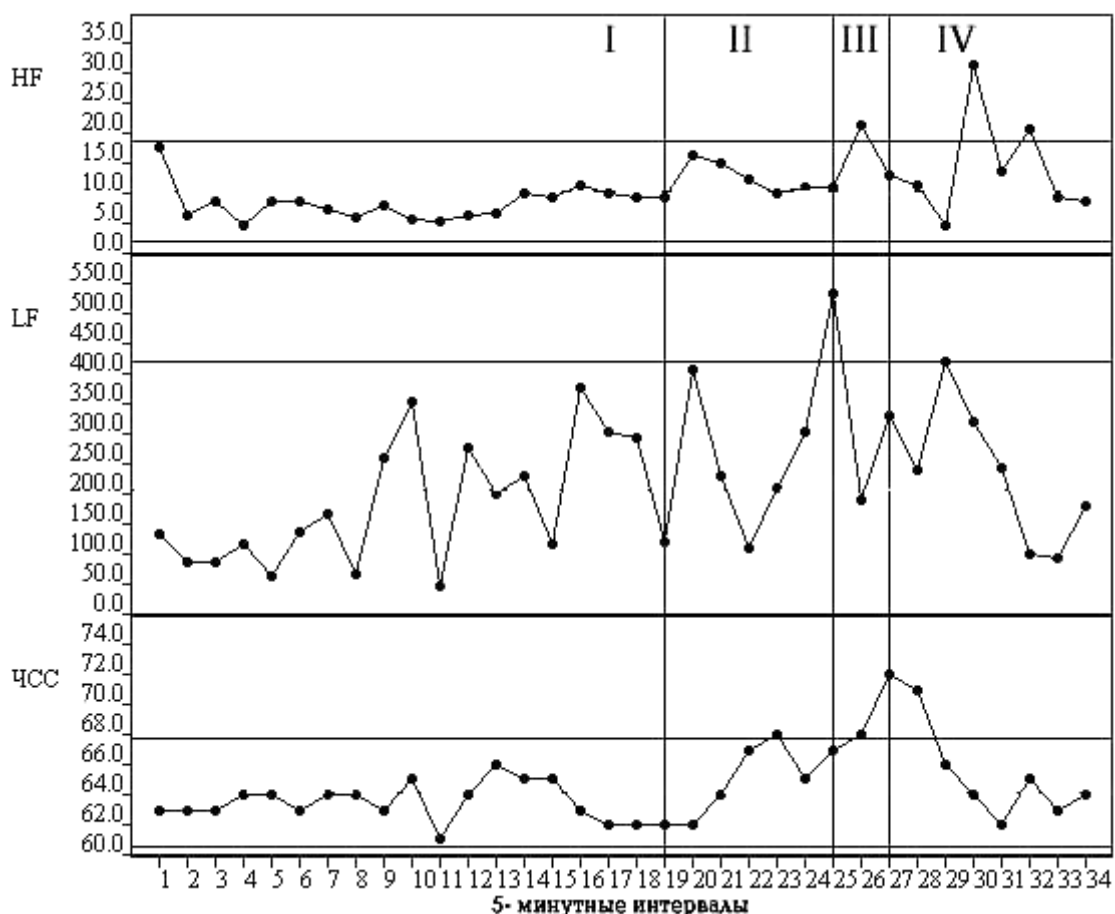


Рисунок 40. Динамика ВСП при неопределенном типе. Периоды: I - исходный период, II - преишемический, III - ишемический, IV - постишемический. Горизонтальными линиями отмечены пороговые уровни.

Распределение вегетативных типов при различных формах ишемии миокарда представлена в таблице 30.

Таблица 30. 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 преобладанием симпатической активности, 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 HF компонента при одновременном снижении ЧСС, больше выраженное в ночное время, что указывает на преобладающее влияние парасимпатической активности.

Эпизодам *безболевого ишемии миокарда* чаще всего (52.8%) предшествовали признака увеличения симпатической активности.

Оценку достоверности описанных различий преишемической вегетативной регуляции при разных формах ишемии миокарда проводили с помощью таблиц сопряженности и выявили высокодостоверные различия ($\chi^2=34.1$, $p<0.001$).

Важным представляется исследование устойчивости вегетативного типа регуляции при повторных эпизодах ишемии миокарда. У 29 человек (46%) во время холтеровского мониторирования ЭКГ зафиксировано от 2 до 4 эпизодов ишемии миокарда (в среднем 2.5 ± 0.7 эпизода). Все эпизоды ишемии миокарда с идентичным вегетативным продромом отмечались у 6 пациентов (21%), причем у 4 из них была стенокардия напряжения с симпатическим продромом.

3.4.3.2. Связи вегетативной регуляции и ишемии миокарда

Тяжесть ишемии миокарда оценивали с помощью традиционных критериев: длительности и степени смещения сегмента ST на ЭКГ.

Таблица 31. 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±4.0	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

Зависимость *длительности* депрессии сегмента ST от вегетативного типа преишемического периода при различных формах ишемии миокарда представлена в таблице 31.

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

Такие результаты могут свидетельствовать либо о влиянии вегетативной регуляции преимущественно на возникновение ишемии миокарда, а не на ее поддержание.

Линейная зависимость между вегетативными индикаторами сердечного ритма и длительностью депрессии сегмента ST оценивали с помощью непараметрического корреляционного анализа (таблица 32). Выявлена слабая линейная зависимость с признаками симпатической активности (ЧСС, LF) во время эпизодов ишемии миокарда - т.е. чем выше симпатическая активность, тем больше продолжительность ишемии миокарда, или наоборот.

Таблица 32. Корреляционные связи между вегетативными индикаторами сердечного ритма и длительностью смещения сегмента ST.

Форма ишемии	Вегетативные индикаторы сердечного ритма								
	HFпре	HFи	HFпост	LFпре	LFи	LFпост	HRпре	ЧССи	ЧССпост
Спонтанная стенокардия	-0.25	0.18	-0.07	-0.02	0.21	0.04	0.16	-0.39*	-0.16
Стенокардия напряжения	0.11	0.12	0.04	0.004	0.21	-0.04	0.14	-0.07	0.16
Безболевая ишемия	-0.12	0.01	-0.10	-0.003	0.10	-0.08	0.04	-0.11	0.03
Все	0.06	0.16	-0.05	0.1	0.22*	-0.03	0.003	-0.20*	-0.02

Примечание: * - $p < 0.05$, пре - преишемический период, и - ишемический период, пост - постишемический период.

Для оценки *нелинейной зависимости* использовали нейронные сети (таблица 33). Результаты показали, что по вегетативным индикаторам сердечного ритма можно предсказать длительность ишемии с вероятностью 66.7% при ошибке прогноза до 5%. Отметим низкую зависимость показателей сердечного ритма и длительности ишемии при спонтанной стенокардии.

Таблица 33. Прогнозирование длительности смещения сегмента ST с помощью нейронных сетей, включающих вегетативные индикаторы сердечного ритма.

Форма ишемии	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	преишемический	преишемический +ишемический	преишемический	преишемический +ишемический
Спонтанная стенокардия	14.3	57.1**	14.3	57.1**
Стенокардия напряжения	66.7	50	50	50
Безболевая ишемия	66.7	55.6	55.6	33.3
Все	52.4	76.2	46.7	38.1

Если в нейронные сети включать вегетативные показатели преишемического и ишемического периодов, то точность прогноза достоверно усиливается только при спонтанной стенокардии.

Аналогично исследованию длительности ишемии миокарда изучались связи вегетативных показателей и глубины депрессии сегмента ST (таблица 34).

Таблица 34. Глубина смещения сегмента ST при различных типах вегетативного продрома (мм, $M \pm m$).

Форма ишемии миокарда	Вегетативный тип		
	Симпатический	Неопределенный	Вагусный
Спонтанная стенокардия	-2.1±0.8	-2.2±0.8	-2.4±0.5
Стенокардия напряжения	-2.0±0.3	-1.8±0.4	-
Безболевая ишемия	-1.6±0.2	-1.7±0.2	-1.5±0.1

При использовании U-критерия Манна-Уитни отличия средних величин в глубине ишемии при различных вегетативных типах предкризисного периода оказались недостоверными.

Линейная зависимость между вегетативными показателями и глубиной депрессии сегмента ST оценивали с помощью корреляционного анализа (таблица 35). Результаты анализа позволяют предположить, что вагусная активность во время спонтанной стенокардии увеличивает степень ишемии

миокарда. При стенокардии напряжения степень ишемии существенно зависела от симпатической активности в преишемическом периоде и, в меньшей степени, во время ишемии миокарда.

Таблица 35. Корреляционные связи между вегетативными индикаторами сердечного ритма и глубиной смещения сегмента ST.

Форма ишемии	Параметр								
	HFпре	HFи	HFпост	LFпре	LFи	LFпост	HRпре	HRи	HRпост
Спонтанная стенокардия	0.08	-0.42*	-0.11	0.34	0.14	0.40*	0.19	-0.18	-0.16
Стенокардия напряжения	0.27	0.23	0.19	0.43*	0.35	0.27	0.05	-0.05	-0.03
Безболевая ишемия	0.13	0.06	0.33*	0.17	-0.17	0.21	-0.03	-0.21	-0.16
Все	0.13	-0.17	0.17	0.32***	0.10	0.31***	0.02	-0.23*	-0.18

Примечание: * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$, пре - преишемический период, и - ишемический период, пост - постишемический период.

Нелинейная зависимость оценивалась с помощью нейронных сетей (таблица 36). Результаты показывают, что по вегетативным показателям в преишемическом периоде можно предсказать глубину смещения сегмента ST с вероятностью до 52.4% при 5-процентной ошибке прогноза.

Таблица 36. Прогнозирование величины смещения сегмента ST с помощью нейронных сетей, включающих вегетативные индикаторы сердечного ритма.

Форма ишемии	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	преишемический	преишемический +ишемический	преишемический	преишемический +ишемический
Спонтанная стенокардия	42.9	57.1*	28.6	42.9**
Стенокардия напряжения	100	50	66.7	66.7
Безболевая ишемия	77.8	55.6	66.7	55.6
Все	71.4	76.2	52.4	42.9

При включении в анализ данных вегетативных индикаторов сердечного ритма в ишемическом периоде выявили значительный вклад состояния

вегетативной регуляции во время ишемии миокарда при спонтанной стенокардии, аналогично такому же феномену при анализе длительности ишемии миокарда.

РЕЗЮМЕ

1. При нестабильной стенокардии эпизодам стенокардии напряжения и безболевой ишемии миокарда чаще всего (в 73.3% и 55.6% случаев) предшествовали изменения LF, свидетельствующие о повышении симпатической активности. Перед спонтанной стенокардией преобладали (в 55.9%) изменения сердечного ритма, характерными для ваготонии.
2. Перед повторными эпизодами ишемии миокарда чаще всего (в 79%) регистрировались изменения сердечного ритма, характерные для различного типа вегетативного обеспечения.
3. Между величиной HF, отражающей вагусную активность, во время спонтанной стенокардии и степенью смещения сегмента ST определялась умеренная положительная линейная связь.
4. При стенокардии напряжения величина LF, характерная для преобладания симпатической активности, в преишемическом периоде умеренно коррелировала с степенью ишемического смещения сегмента ST.
5. Длительность ишемической депрессии сегмента ST умеренно коррелировала с величиной LF во время эпизода ишемии миокарда.
6. Нейронные сети, включавшие вегетативные индикаторы сердечного ритма, позволяли прогнозировать глубину смещения сегмента ST в 52.4% случаев при 5-процентной ошибке прогноза и в 71.4% случаев при 10-процентной ошибке.

3.5. Центральная гемодинамика

Исследований многодневных изменений гемодинамики проводили с помощью оценки АД, ЧСС, УО, МО и ОПСС. Поскольку влияние гемодинамических факторов могло существенно зависеть от наличия артериальной гипертензии эти группы пациентов были проанализированы отдельно.

3.5.1. Предкризисный период

Прогностическая информативность надпороговых отклонений гемодинамических факторов в предкризисном периоде представлена в таблицах 37 и 38.

Таблица 37. Прогностическая информативность надпороговых изменений гемодинамических факторов в предкризисном периоде.

Признак	Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
Адс	13	38	18.3	34.2
Адд	15	38	21.1	39.5
ЧСС	17	40	23.9	42.5
УО	17	40	23.9	42.5
МО	19	42	26.8	45.2
ОПСС	17	36	23.9	47.2

Примечание: ППР - прогноз положительного результата.

Таблица 38. Прогностическая информативность надпороговых изменений гемодинамических факторов в предкризисном периоде в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

Гемодинамические факторы	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. ППР - прогноз положительного результата.

Различия в чувствительности и точности прогноза в сравниваемых группах были недостоверными при сравнении частот с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 .

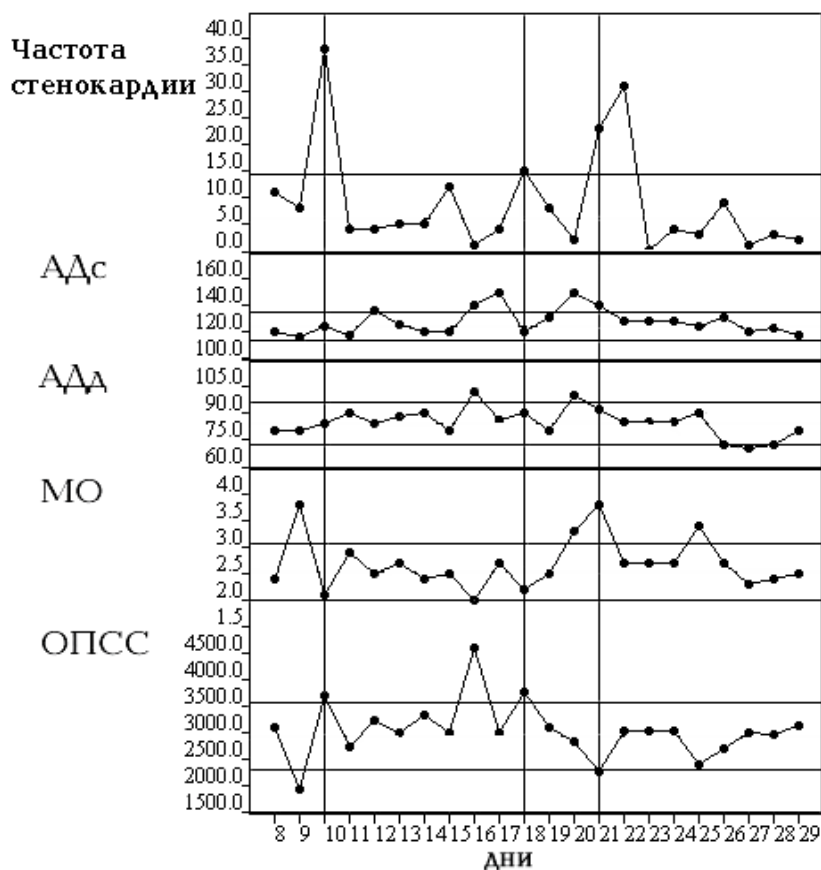


Рисунок 41. Гемодинамические факторы при многодневном наблюдении у пациента С. АДд - диастолическое АД, АДс - систолическое АД, МО - минутный объем, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов. Вертикальными линиями отмечены дни усиления стенокардии, а горизонтальными - пороговые уровни.

На рисунке 41 показан один из вариантов многодневных изменений гемодинамики у пациента С. Перед вторым и третьим эпизодами учащения стенокардии покоя отмечалось повышение АД в предшествующий день. За день до первого и третьего эпизодов увеличивался МО, а за день до второго эпизода - значительно повышалось ОПСС. Данный пример показывает, что эпизоды усиления стенокардии могут развиваться на различном гемодина-

мическом фоне - как при увеличении сердечного выброса, так и при повышении периферического сопротивления сосудов у одного и того же пациента.

Таким образом, для предкризисного периода характерны колебания гемодинамических факторов вне зависимости от наличия артериальной гипертензии.

3.5.2. Связи центральной гемодинамики и стенокардии

При изучении *линейных* связей выявлены слабые корреляционные зависимости между частотой стенокардии и ЧСС у пациентов с артериальной гипертензией и диастолическим АД, МО и УО при отсутствии артериальной гипертензии (таблица 39).

Таблица 39. Корреляционные связи между частотой стенокардии и гемодинамическими факторами.

Лаг (сут)	ЧСС		АДс		АДд		МО		УО		ОПСС	
	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ
-1	0.23***	0.15	-0.09	0.01	-0.06	0.24**	0.09	0.18*	-0.01	0.13	-0.08	-0.02
-2	0.21***	0.11	-0.07	-0.02	0.02	0.18*	0.07	0.20*	-0.03	0.18*	-0.06	-0.04
-3	0.23***	0.17	-0.12	0.05	-0.05	0.27**	0.07	0.25**	-0.03	0.20*	-0.07	-0.08
Среднее	0.23	0.14	-0.09	0.01	-0.03	0.23	0.07	0.21	-0.03	0.17	-0.07	-0.05

Примечание: АГ - артериальная гипертензия. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Для выявления *нелинейных* связей между гемодинамическими показателями с одной стороны, и частотой стенокардии с другой стороны, использовали нейронные сети (таблица 40).

Таблица 40. Сравнение прогноза частоты стенокардии у пациентов с наличием артериальной гипертензии и с нормальным АД (в %).

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	без АГ	с АГ	без АГ	с АГ
-1	75	82.5	35.7	64.9*
-2	50	81.5**	38.1	55.6
-3	56	76	48	52
Среднее	60.3	80.0	40.6	57.5

Примечание. АГ - артериальная гипертензия.

Точность прогнозирования частоты стенокардии в группе с артериальной гипертензией была выше, а достоверные различия были выявлены при лаге 1-2 дня. Такие результаты свидетельствуют о том, что при наличии артериальной гипертензии более выражены нелинейные связи.

Как видно из таблиц 41 и 42 точность прогнозирования частоты стенокардии была выше при ежедневной частоте стенокардии более 5 приступов.

Таблица 41. Сравнение точности прогноза в зависимости от частоты стенокардии у пациентов с артериальной гипертензией (в %).

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	82.5	93*	64.9	80.7*
-2	81.5	94.4**	55.6	87***
-3	76	88	52	72*
Среднее	80.0	91.8	57.5	79.9

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

Таблица 42. Сравнение точности прогноза в зависимости от частоты стенокардии у пациентов без артериальной гипертензии (в %).

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	75	96.4*	35.7	89.3***
-2	50	57.7	38.1	69.2*
-3	56	88*	48	88**
Среднее	60.3	80.7	40.6	82.2

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

При анализе степени важности для прогноза гемодинамических показателей (таблицы 43, 44) обращает внимание наибольшее значение диастолического АД и ЧСС для пациентов с артериальной гипертензией, МО и АД при отсутствии артериальной гипертензии.

Таблица 43. Величина вкладов гемодинамических показателей в прогноз у пациентов с артериальной гипертензией.

Факторы	Лаг (сут)			Средний ранг
	-3	-2	-1	
АДд	1	3	2	2.0

ЧСС	3	4	4	2.3
АДс	4	2	1	2.3
УО	2	1	6	2.7
ОПСС	5	5	5	5.0
МО	6	6	3	5.0

Таблица 44. Величина вкладов гемодинамических показателей в прогноз у пациентов у пациентов без артериальной гипертензии.

Факторы	Лаг (сут)			Средний ранг
	-3	-2	-1	
МО	1	1	2	1.3
АДд	2	2	3	2.3
АДс	3	4	1	2.7
ЧСС	4	5	4	4.3
ОПСС	5	3	6	4.7
УО	6	6	5	5.6

РЕЗЮМЕ

1. У пациентов с наличием артериальной гипертензии регистрировались более частые надпороговые отклонения АД и ЧСС в предкризисном периоде.
2. Искусственные нейронные сети, включавшие гемодинамические показатели, давали наилучший прогноз частоты стенокардии (64.9% с ошибкой до 5%) у пациентов с артериальной гипертензией при лаге 1 день.
3. Искусственные нейронные сети, включавшие гемодинамические показатели, давали лучший прогноз частоты стенокардии у пациентов с артериальной гипертензией, чем при нормальном АД.
4. При повышении частоты стенокардии нелинейные связи гемодинамическими показателями и частотой стенокардии усиливались и прогноз достоверно улучшался в большинстве случаев.

3.6. Гелиогеофизические факторы

3.6.1. Предкризисный период

Признаки существенного увеличения солнечной и геомагнитной активности в предкризисном периоде представлены в таблице 45.

При анализе таблицы обращает внимание высокая прогностическая точность, но весьма низкая чувствительность факторов, отражающих солнечную и геомагнитную активность. Таким образом, лишь малое число эпизодов усиления стенокардии может быть объяснено солнечной активностью, хотя влияние ее возмущений достаточно весомо.

Таблица 45. Прогностическая информативность гелиогеофизических возмущений в предкризисном периоде.

Факторы		Предкризисный период	Общая частота	Чувствительность (%)	ППР (%)
Магнитные бури		13	14	18.1	92.9
Солнечные вспышки	2-4 балла	10	13	13.9	76.9
	радиовспышки II типа	2	5	2.7	40
	радиовспышки IV типа	3	5	4.2	60
	радиовспышки 10.7 см	6	8	8.3	75
	протонные	2	2	2.7	100
	нейтронные	6	8	8.3	75
	любые вспышки	22	33	30.6	66.7
Любые солнечные и магнитные возмущения		30	44	41.7	68.1

Примечание: ППР - прогноз положительного результата.

Проанализирована также зависимость солнечной и геомагнитной активности от типа усиления стенокардии (таблица 46).

Таблица 46. Частота гелиогеофизических возмущений перед эпизодами усиления ангинозных болей.

Факторы	Стенокардия		
	Напряжения	Покоя	Затяжная
Магнитные бури	2	4	4
Солнечные вспышки	1	3	7

Солнечные вспышки + магнитные бури	2	5	5
Нет изменений	15	13	11
Всего	20	25	27

Очевидно, что нет существенных различий частоты солнечных и геомагнитных всплесков при различных типах стенокардии, что свидетельствовало о неспецифическом характере гелиогеофизических влияний. Анализа сопряженности признаков в таблице частот ($\chi^2=8.3$, $p>0.05$) подтвердил предположение об отсутствии достоверной зависимости между типами усиления стенокардии и гелиогеофизическими факторами.

Один из примеров связи солнечной и геомагнитной активности с течением стенокардии приведен на рисунке 42. Видно, что второй эпизод учащения стенокардии развился после повышения числа солнечных пятен с последующим возрастанием геомагнитного индекса до уровня малой магнитной бури.

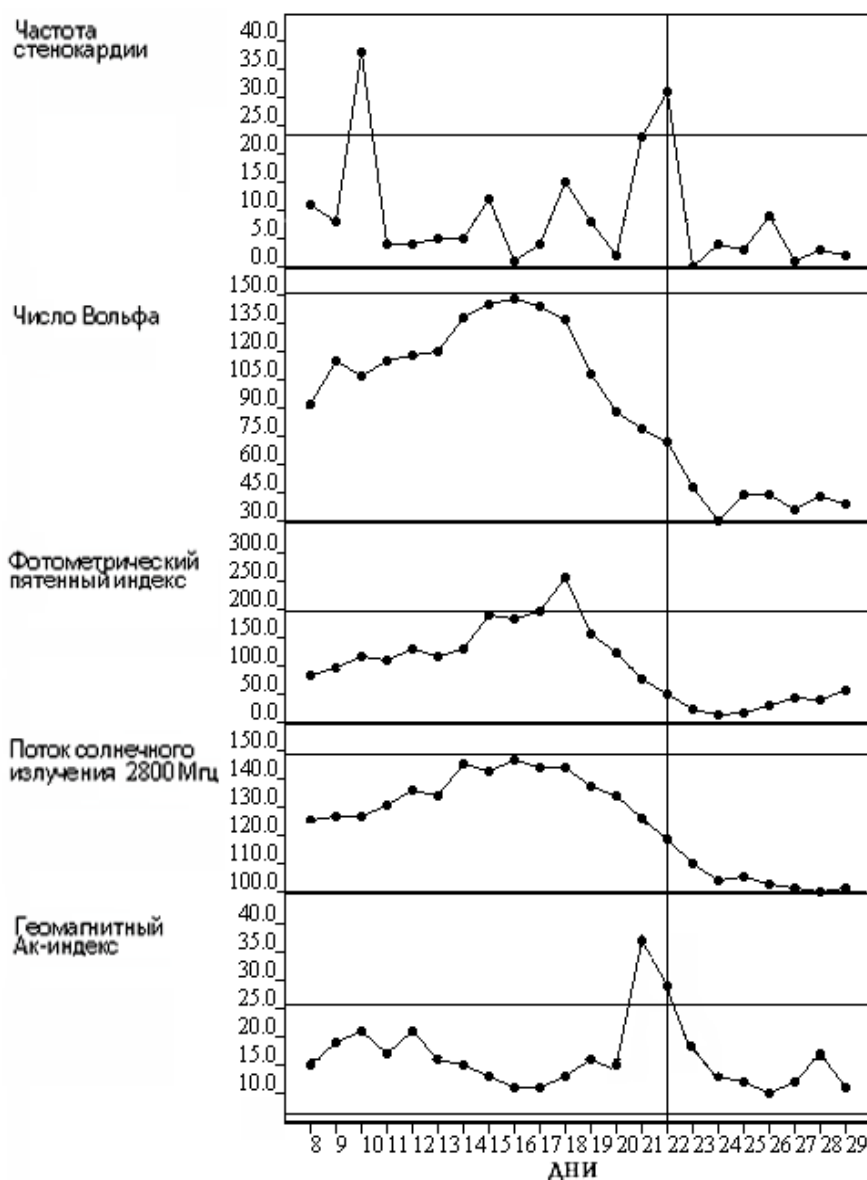


Рисунок 42. Многодневная динамика частоты стенокардии и гелиогеофизических факторов у пациента И. RI-число Вольфа, PPSI-фотометрический пятенный индекс F2800-поток солнечного излучения 2800 Мгц, Ак -геомагнитный индекс. Вертикальной линией отмечен день усиления ангинозных болей, а горизонтальными - пороговые уровни.

3.6.2. Связи гелиогеофизических факторов и стенокардии

Изучение *линейных связей* между гелиогеофизическими факторами и частотой стенокардии выявило слабые, но достоверные корреляционные зависимости с индексом солнечных вспышек, относительным числом солнечных пятен, фотометрическим пятенным индексом и геомагнитным индексом (таблица 47).

Таблица 47. Корреляционная зависимость между частотой стенокардии и гелиогеофизическими факторами.

Лаг (сут)	Гелиогеофизические факторы						
	число Вольфа	пятенный индекс	поток излучения 600 Мгц	поток излучения 2800 Мгц	космическое излучение	индекс вспышек	Ак-индекс
-1	0.11*	0.14**	-0.003	0.09	0.06	0.19**	0.14**
-2	0.09*	0.13**	0.03	0.08	0.02	0.20*	0.14**
-3	0.12*	0.14**	0.01	0.08	-0.01	0.20**	0.14**
Среднее	0.11	0.14	-0.012	0.08	0.02	0.20	0.14

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

Для выявления *нелинейных связей* между факторами солнечной и геомагнитной активности с одной стороны, и частотой стенокардии с другой стороны, были использованы нейронные сети, результаты работы которых представлены в таблице 48.

Таблица 48. Прогнозирование частоты стенокардии с помощью нейронных сетей, включающих гелиогеофизические факторы.

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	84.9	93.4*	40.0	80.2***
-2	84	92	70.0	75
-3	77.7	89.4*	56.0	80.9***
Среднее	82.2	91.6	55.3	78.8

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

Достаточно высокая точность прогнозирования частоты стенокардии свидетельствует о существенных нелинейных связях. Ни в одном из исследований сеть не смогла предсказать всех фактов на тестовой выборке, что очевидно объясняется невозможностью объяснить вариативность ишемии миокарда преимущественно гелиогеофизическими факторами.

При сравнении частот положительных предсказаний при различных интервалах прогноза (1-4 дня) с помощью таблиц сопряженности достоверных различий не выявлено ($\chi^2 = 8.9$, $p > 0.05$).

После того, как нейронной сети было предложено прогнозировать только дни с частотой стенокардии более 5 приступов в сутки, значительно и достоверно возросла прогностическая способность нейронной сети при са-

мом жестком пороге ошибок в 5% (таблица 47). Такие результаты свидетельствуют о существенном возрастании роли солнечной и геомагнитной активности при более выраженной ишемии миокарда.

Для изучения величины вкладов различных параметров в предсказание частоты стенокардии проанализирована чувствительность входов нейронной сети (таблица 49).

Таблица 49. Величина вкладов различных гелиогеофизических факторов в прогноз частоты стенокардии.

Факторы	Лаг (сут)			Средний ранг
	-3	-2	-1	
Пятенный индекс	2	2	2	2
Индекс вспышек	1	1	5	2.3
Ак-индекс	5	3	3	3.7
Число Вольфа	6	4	1	3.7
Космическое излучение	4	5	6	5.0
Поток излучения 2800 МГц	3	6	7	5.3
Поток излучения 600 МГц	7	7	4	6.0

Наибольший вклад в прогноз частоты стенокардии внесли фотометрический пятенный индекс, индекс солнечных вспышек и геомагнитная активность. Отметим, что частота солнечных вспышек преобладала при лаге 2-4 дня, а числа солнечных пятен - при лаге в один день.

РЕЗЮМЕ

1. В 18-30% случаев эпизодам усиления ангинозных болей предшествовали всплески солнечной или геомагнитной активности.
2. Между частотой стенокардии с одной стороны, числом солнечных пятен, индексом солнечных вспышек и геомагнитным индексом с другой стороны выявлены слабые линейные связи.
3. Искусственные нейронные сети, включавшие гелиогеофизические показатели, позволяли прогнозировать частоту стенокардии в 59.4-64% за 1-2 дня с ошибкой до 5% и в 84-84.9* с ошибкой до 10%.

4. Наибольший вклад в прогноз частоты стенокардии вносили фотометрический пятенный индекс, индекс солнечных вспышек и геомагнитная активность.

5. Нелинейные связи гелиогеофизических показателей и частоты стенокардии усиливались при увеличении частоты стенокардии.

3.7. Метеорологические факторы

3.7.1. Предкризисный период

Для исследования изменений метеорологических факторов перед эпизодами усиления стенокардии вначале рассчитывали пороговый уровень $M \pm 1.5\sigma$ по данным за предшествующий месяц и значения выше этого уровня расценивали как метеорологическое возмущение. Результаты оценки частоты подобных возмущений в предкризисном периоде представлены в таблице 50.

Таблица 50. Прогностическая информативность надпороговых изменений метеорологических 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.

Как видно из таблицы, чувствительность всех метеорологических факторов достаточно низкая, а точность прогноза наилучшая у изменений атмосферного давления и составляет 71.9%.

На рисунке 43 показаны многодневные изменения погоды в сопоставлении с течением стенокардии у пациента С. Обращает внимание значительное снижение атмосферного давления (на 16 мм рт. ст.) и температуры (на 9°C) в течение двух дней, предшествующих учащению приступов стенокардии покоя.

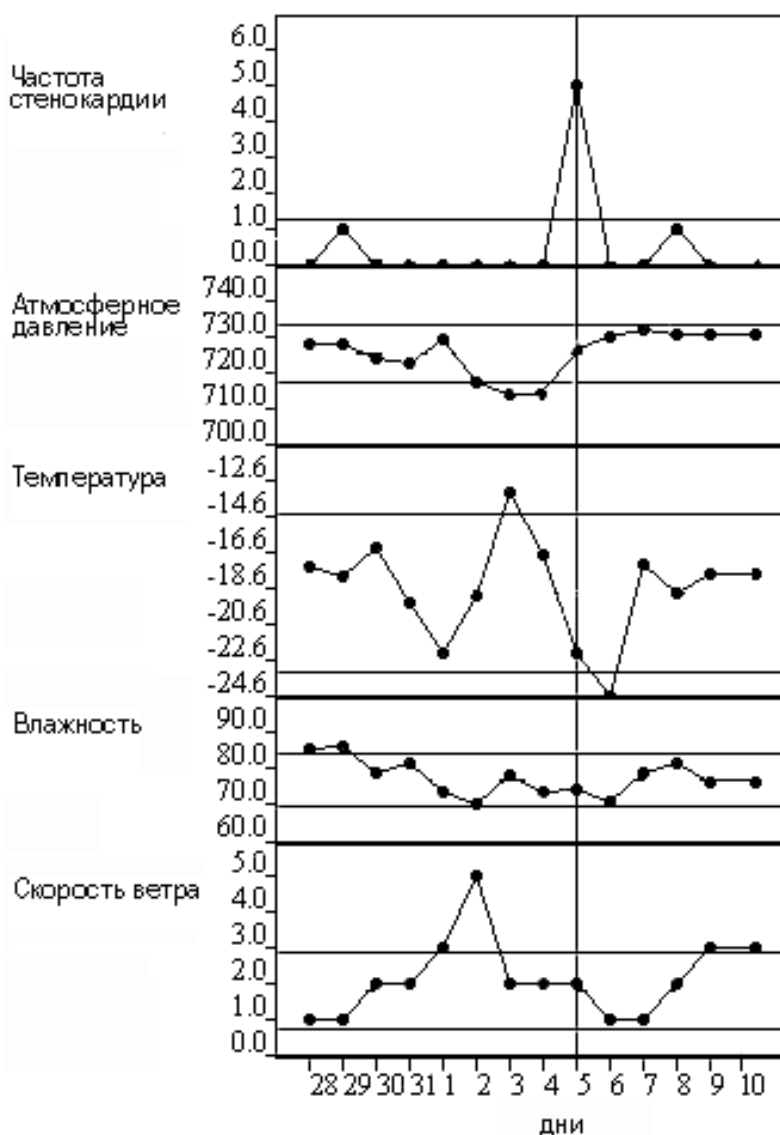


Рисунок 43. Изменения метеорологических факторов перед эпизодом обострения у пациента С. Вертикальной линией отмечен день учащения стенокардии, а горизонтальными - пороговые уровни.

3.7.2. Связи метеорологических факторов и стенокардии

Оценку линейных связей между метеорологическими факторами и частотой стенокардии проводили с помощью корреляционного анализа, результаты которого приведены в таблице 51.

Таблица 51. Корреляционные связи между частотой стенокардии и метеорологическими факторами.

Лаг (сут)	Метеорологические факторы			
	Атмосферное давление	Температура	Влажность	Скорость ветра
-1	-0.17***	0.32**	-0.04	0.13**
-2	-0.18***	0.37*	-0.06	0.17***

-3	-0.19***	0.35**	-0.05	0.17***
Среднее	-0.18	0.35	-0.05	0.16

Зарегистрированы умеренные линейные связи частоты стенокардии с температурой воздуха и слабые со скоростью ветра и атмосферным давлением.

Оценка нелинейных связей проводилась с помощью нейронных сетей со сдвигом значений метеорологических факторов относительно ежедневной частоты стенокардии на 1-4 дня (таблица 52). Наилучшие результаты прогнозирования - 59.3% - показаны при лаге прогноза в 1 день.

Таблица 52. Прогнозирование частоты стенокардии с помощью нейронных сетей, включающих метеорологические факторы.

Лаг (сут)	Ошибка <10%		Ошибка <5%	
	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	82.6	92.4*	59.3	77.9**
-2	81.5	91.4	55.5	77.8**
-3	75	94.7***	40.8	69.7***
Среднее	79.7	92.8	51.9	75.1

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

После того как нейронной сети задали прогнозирование только дней с частотой стенокардии более 5 приступов, результаты значительно улучшились, что свидетельствует о большей роли метеорологических факторов при усилении проявлений ишемии миокарда.

Для оценки вклада различных метеорологических факторов в прогноз частоты стенокардии провели анализ весовых значений факторов, который показал наилучшие результаты для температуры (таблица 53).

Таблица 53. Величина вклада метеорологических факторов в прогноз частоты стенокардии.

Факторы	Лаг (сут)			Средний ранг
	-3	-2	-1	
Температура	1	4	1	2.0
Атмосферное давление	3	1	3	2.3
Скорость ветра	2	3	2	2.3

Влажность	4	3	4	3.7
-----------	---	---	---	-----

РЕЗЮМЕ

1. В предкризисном периоде среди метеорологических факторов чаще всего регистрировались изменения атмосферного.
2. Между частотой стенокардии и температурой воздуха определялась умеренная линейная связь, а атмосферным давлением и скоростью ветра - слабая линейная связь.
3. Искусственные нейронные сети, включавшие метеорологические факторы, позволяли прогнозировать за 1-2 дня частоту стенокардии в 55.5-59.3% случаев с ошибкой до 5% .
4. Прогнозирование течения стенокардии с помощью нейронных сетей улучшалось при увеличении частоты стенокардии.

3.8. Медикаментозное лечение

При исследовании связей частоты стенокардии и медикаментозного лечения для того чтобы устранить влияние различных препаратов, предварительно было проведено нормирование данных.

Таблица 54. Корреляционные связи между частотой стенокардии и медикаментозным лечением.

Лаг (сут)	Препараты				
	Бета-блокаторы	Нифедипин	Верапамил	Нитраты	Гепарин
-1	-0.16	0.09	-0.15**	-0.06	0.10
-2	-0.12*	0.10	-0.15**	-0.08	0.13*
-3	-0.10	0.10	-0.13	-0.02	0.14*
Среднее	-0.13	0.10	-0.15	0.05	0.12

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

Результаты исследования линейных зависимостей между медикаментозными препаратами и частотой приступов стенокардии представлены в таблице 54.

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 короткодействующего нифедипина с бета-блокаторами не выявили (Lubsen J., Tijssen J.G., 1987). 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.

Таблица 55. Прогнозирование частоты стенокардии (в %) с помощью нейронных сетей, включавших медикаментозные препараты.

Лаг (сут)	Ошибка <10%	Ошибка <5%
-1	51.7	51.4*
-2	36.4	36.4
-3	64.5	51.7
Среднее	50.9	46.5

Результаты использования нейронных сетей, включавших медикаментозные препараты, представлены в таблице 55. Наилучший прогноз был получен при смещении показателя частоты стенокардии на 1 и 3 дня, что могло отражать краткосрочный и отсроченный антиангинальный эффект. Существенная роль нелинейного характера зависимости, по-видимому, обусловлена сложностью клинико-фармакологического действия медикаментозных препаратов и индивидуальными различиями. Относительно невысокие показатели прогноза отражают относительно стабильный дозовый режим лечения, поскольку изменение дозы обычно происходило после усиления ангинозных болей.

РЕЗЮМЕ

1. Между частотой стенокардии и антиангинальными препаратами (бета-блокаторы, верапамил, гепарин) выявлены слабые линейные связи.

2. Искусственные нейронные сети, включавшие медикаментозные препараты, давали наилучший прогноз частоты стенокардии при 1- и 3-дневном лаге.

3.9. Сочетание факторов

3.9.1. Предкризисный период

Приведем сравнительную оценку прогностической информативности исследуемых показателей в 3-дневный предкризисный период для эпизодов усиления ангинозных болей (таблица 56).

Таблица 56. Прогностическая информативность надпороговых изменений исследуемых факторов в предкризисном периоде.

Вид факторов	Факторы	Чувствительность (%)	Точность прогноза (%)
Клинические симптомы	Болевые	68,1	75,7
	Вегетативные	18,3	61,0
	Гастроинтестинальные	13,7	65,5
	Респираторные	23,9	71,1
	Воспалительные	32,8	80,5
	Кожные	15,3	61,1
	Прирост симптомов	47,9	59,6
Психоаффективные симптомы	Снижение настроения	43,7	52,5
	Тревога	32,4	46,9
Вегетативные	HF	53,8	47,2
	LF	56,9	44,6
Гемодинамические	АДс	18,3	34,2
	АДд	21,1	39,5
	ЧСС	23,9	42,5
Гелиогеофизические	Магнитные бури	18,1	92,9
	Солнечные вспышки	30,6	66,7
Метеорологические	Атмосферное давление	32,4	71,9
	Температура	18,3	44,8
	Скорость ветра	26,8	42,2
	Влажность	16,9	39,4

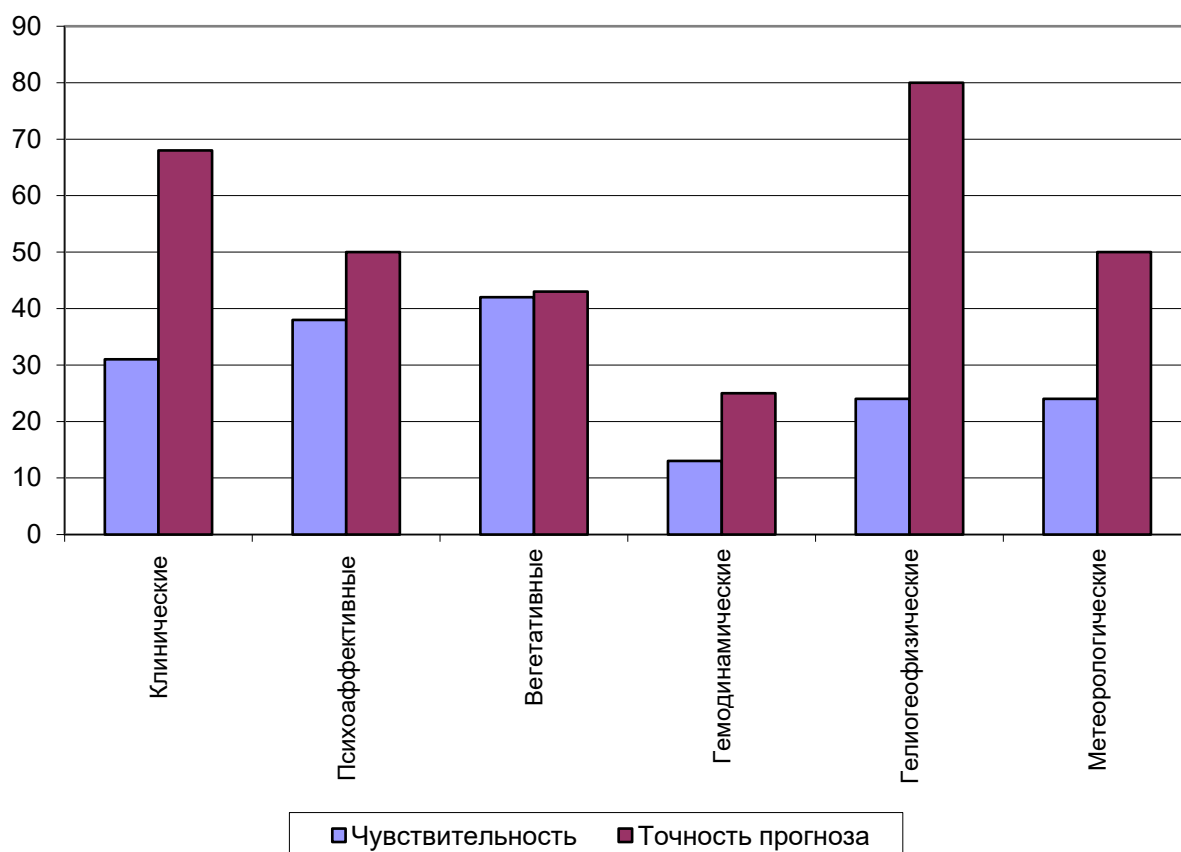


Рисунок 44. Средние оценки чувствительности и ППР факторов разного типа в предкризисном периоде.

Наибольшей чувствительностью обладают вегетативные (LF, HF), психоаффективные и клинические факторы, а лучшая точность прогноза у экстракардиальных клинических симптомов, психоаффективных, гелиогеофизических и метеорологических факторов (рисунок 44).

3.9.2. Комплексное исследование связей и прогноза

Учитывая наличие существенных нелинейных связей между психосоматическими, средовыми факторами и частотой стенокардии были разработаны нейронные сети, включавшие все исследуемые факторы. Заметим, что из гемодинамических показателей были исключены показатели, полученные реографическим методом. Результаты прогнозирования частоты стенокардии приведены в таблице 57.

Таблица 57. Прогнозирование частоты стенокардии с помощью нейронных сетей, включавших все исследуемые факторы.

Лаг (сут)	Ошибка <10%	Ошибка <5%
-----------	-------------	------------

	все приступы	>5 приступов	все приступы	>5 приступов
-1	86.5	92.3	71.2	81.2*
-2	77.6	87.8	66.3	86.7***
-3	71.7	87.0*	50.0	73.9***
Среднее	78.6	89.0	62.5	80.6

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

После того, как сети было предложено прогнозировать только дни с частотой более 5 приступов, значительно и достоверно возросла прогностическая способность нейронной сети при ошибке в 5%.

Таблица 58. Сравнение прогноза нейронных сетей, включавших факторы различного вида при ошибке прогноза до 5%.

Лаг (сут)	Экстракардиальные симптомы	Психоаффективные	Вегетативные	Гемодинамические	Геофизиологические	Метеорологические	Медикаментозное лечение	Все признаки
-1	44.7***	36.5***	55.3*	41.2***	40***	59.3*	51.4*	71.2
-2	30***	39.6***	45*		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 χ^2 .

Проведено сравнение предсказательной точности нейронных сетей, включавших все исследуемые факторы, и нейронных сетей с факторами одного вида (таблица 58). В большинстве случаев предсказание частоты стенокардии нейронными сетями, включающими все исследуемые факторы, было достоверно лучшим.

Сравнение значимости различных факторов для предсказания частоты стенокардии (чувствительности входов) приведены в таблице 59. Представлены ранговые значения для каждого фактора - чем ниже величина, тем более значим фактор для прогноза данной нейронной сети.

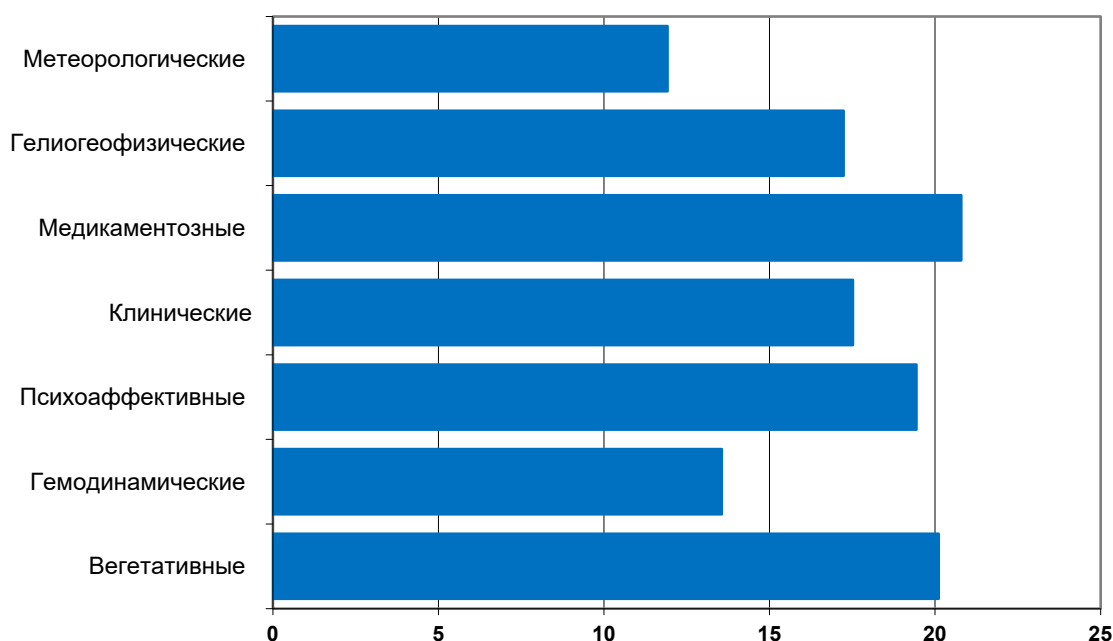
Таблица 59. Величина вклада психосоматических и средовых факторов в прогноз нейронных сетей.

Виды факторов	Факторы	Лаг (сут)			Средний ранг
		-3	-2	-1	
Экстракардиальные симптомы	Прирост симптомов	14	9	13	12,00
	Респираторные симптомы	30	33	33	32,00
	Кардиологические симптомы	24	16	18	19,33
	Болевые симптомы	9	6	3	6,00
	Воспалительные симптомы	1	2	4	2,33
	Неврологические симптомы	6	15	12	11,00
	Вегетативные симптомы	31	32	32	31,67
	Гастроинтестинальные симптомы	26	26	27	26,33
	Уронефрологические симптомы	16	28	21	21,67
	Среднее				18,04
Психоаффективные	Психоаффективные симптомы	25	5	6	12,00
	Шкала тревоги	15	18	28	20,33
	Шкала депрессии	29	29	20	26,00
	Среднее				19,44
Гемодинамические	АДс	22	12	25	19,67
	АДд	3	8	7	6,00
	ЧСС	17	19	9	15,00
	Среднее				13,56
Вегетативные	HF	11	21	16	16,00
	LF	28	31	29	29,33
	ЧСС	17	19	9	15,00
	Среднее				20,11
Метеорологические	Скорость ветра	10	13	15	12,67
	Температура	13	1	2	5,33
	Влажность	20	25	22	22,33
	Атмосферное давление	8	4	5	5,67
	Среднее				11,50
Гелиогеофизические	Фотометрический пятенный индекс	2	3	1	2,00
	Поток солнечного излучения 600 Мгц	4	11	17	10,67
	Индекс солнечных вспышек	32	23	23	26,00
	Геомагнитный Ак-индекс	21	10	19	16,67
	Космическое излучение	5	17	11	11,00
	Число Вольфа	27	24	8	19,67
	Поток солнечного излучения 2800 Мгц	19	27	30	25,33
	Среднее				15,90
Лечебные	нитраты	12	14	10	12,00
	нифедипин	23	22	14	19,67
	гепарин	7	30	31	22,67

бета-блокаторы	18	20	24	20,67
верапамил	33	7	26	22,00
дезагреганты	34	34	33	33,67
Среднее				21,78

Очевидно, что для предсказания частоты стенокардии имеют значение многие факторы и их прогностический вес может меняться с течением времени. 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.

Наибольшее значение в прогноз внесли метеорологические, гемодинамические и гелиогеофизические факторы (рисунок 45). Обращает внимание относительно низкий вклад антиангинального лечения. Такой факт можно объяснить малым влиянием медикаментозных препаратов на вариативность проявлений ишемии миокарда от дня ко дню. По-видимому, лечение в большей степени снижает средний уровень частоты антиангинальных симптомов.



*Рисунок 45. Вклад факторов различных типов в комплексный 3-дневный прогноз стенокардии (в условных единицах - 1/средний ранг*100).*

Факторы, внесшие наибольший вклад в прогнозирование частоты стенокардии представлены в таблице 60. Заметим, что сравнивать весовые значения факторов, вычисленные данной нейронной сетью, и прогностические показатели надпороговых изменений этих факторов в предкризисном периоде некорректно, в связи с принципиально различным типом методик.

Таблица 60. Наиболее значимые факторы для прогноза частоты стенокардии.

Лаг (сут)	Наиболее значимые факторы
-1	болевые и воспалительные симптомы, температура, атмосферное давление, фотометрический пятенный индекс
-2	воспалительные и психоаффективные симптомы, температура, атмосферное давление, фотометрический пятенный индекс
-3	воспалительные симптомы, АДд, фотометрический пятенный индекс, поток радиоизлучения 600 МГц, COS

На основании анализа прогностической значимости факторов мы провели сравнительное исследование вышеописанной нейронной сети с нейронной сетью, включающей наиболее информативные для прогноза факторы, представленные в предыдущей таблице (таблица 61).

Таблица 61. Сравнение точности прогноза частоты стенокардии нейронных сетей с полным и ограниченным набором факторов при ошибке прогноза <5%.

Лаг (сут)	Все факторы	Выбранные факторы
-1	71.2	66.3
-2	66.3	64.1
-3	56.0	48.8
Среднее	64.5	59.7

После сокращения числа факторов точность прогнозирования немного уменьшилась и эти изменения оказались недостоверными.

Таким образом, при включении всех факторов, предсказательная точность нейронной сети существенно возросла, а после сокращения числа факторов до наиболее просто определяемых предсказательная способность уменьшилась, но недостоверно.

3.9.3. Динамика устойчивых групп исследуемых факторов

При анализе совокупности исследуемых факторов (клинических, психоаффективных, вегетативных, гемодинамических, гелиогеофизических, метеорологических, лечебных) важной является задача комплексной оценки их близости (взаимосвязи, взаимозависимости) друг к другу, характеризующая качественно отличные группы психосоматических и средовых факторов. Для решения этой задачи использовали кластерный анализ данных каждого пациента отдельно и всех пациентов. Наилучшие результаты получены при выборе метрики Махаланобиса для оценки расстояния между объектами, а метода группового среднего для определения межкластерного расстояния (таблица 62).

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 46).

Таблица 62. Частота уникальных кластеров перед эпизодами усиления стенокардии при различных параметрах кластеризации (в %).

Расстояние между Кластерами	Расстояние между объектами	
	Расстояние Евклида	Расстояние Махаланобиса
Ближнего соседа	16.9	34.3
Дальнего соседа	22.5	40.8
Группового среднего	54.9	67.7
Центроидный	53.5	56.3
Уорда	49.2	56.3

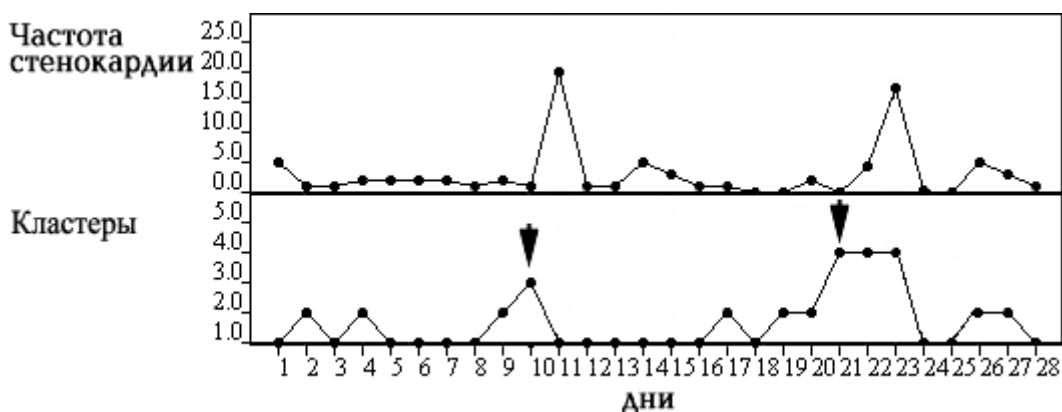


Рисунок 46. Динамика кластеров в сопоставлении с частотой стенокардии пациента М. Метрика Махаланобиса, метод группового среднего. Стрелками отмечены уникальные кластеры перед эпизодами усиления ангинозных болей.

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

3.9.4. Сравнение методов прогнозирования стенокардии

Самым распространенным методом прогнозирования клинически важных признаков до недавнего времени оставался регрессионный анализ. Поэтому было проведено сравнение прогностической эффективности нейронных сетей, линейного и нелинейного (логистического) регрессионного анализа (таблица 63). Выбор логистической регрессии был основан на его успешном применении для задач диагностики различных патологических состояний, включая острые коронарные синдромы.

Таблица 63. Сравнение точности предсказания частоты стенокардии в различных прогностических моделях (в %).

Лаг (сут)	Линейная регрессия		Логистическая регрессия		Нейронные сети	
	все	>5 приступов	все	>5 приступов	все	>5 приступов
-1	48.9	36.5	86.3	12.9	72.1	74.1
-2	49.8	38.2	86.5	18.3	63.0	75.0
-3	43.4	31.2	86.4	17.9	59.2	67.3
Среднее	47.4	35.3	86.4	16.4	64.8	72.1

Относительно невысокие показатели линейной регрессии достаточно объяснимы слабыми линейными связями, выявленными при корреляцион-

ном анализе. При детальном рассмотрении результатов логистической регрессии выяснилось, что хотя ежедневная частота стенокардии прогнозировались с вероятностью 86.3-86.5%, дни с высокой частотой стенокардии предсказывались только в 12.6-18.3% случаев (рисунок 47). В то время как прогностическая способность нейронной сети возрастала при увеличении прогнозируемой частоты стенокардии.

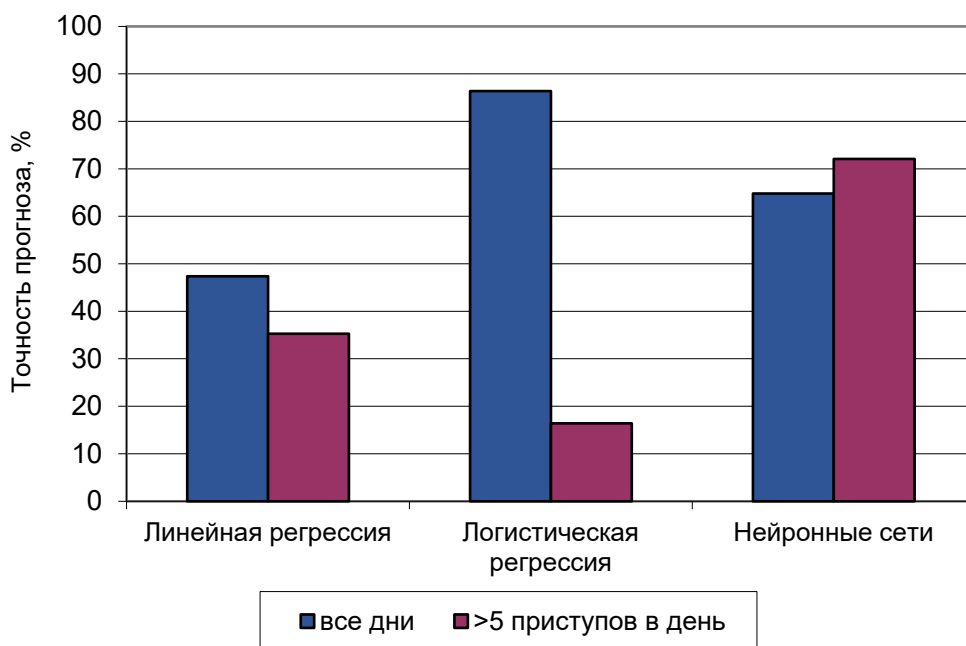


Рисунок 47. Сравнение прогностических моделей. По оси ординат - средняя точность прогноза частоты стенокардии при лаге 1-3 дня с ошибкой до 5%.

Для повышения прогностической возможности нейронных сетей использовали увеличение числа скрытых слоев нейронов, осуществляющих основную вычислительную работу, до двух и генетические алгоритмы (таблица 64).

Таблица 64. Сравнение точности предсказания частоты стенокардии нейронными сетями различных модификаций (в %).

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	60.5	61.4
Среднее	64.8	72.4	71.3

Примечание: *- $p < 0.05$.

Как видно из таблицы увеличение числа скрытых слоев до двух привело к повышению предсказательной способности нейронной сети, особенно за 2 дня. Использование генетических алгоритмов также повышало точность прогноза, но различия оказались недостоверными.

РЕЗЮМЕ

1. Сочетание клинических, психоаффективных, вегетативных, гемодинамических, гелиогеофизических, метеорологических и медикаментозных факторов увеличивало точность прогноза стенокардии, по сравнению с факторами одного вида.
2. Точность предсказания частоты стенокардии нейронными сетями, включающими все факторы, возрастала при более высокой частоте стенокардии.
3. Нейронные сети давали лучшие прогностические оценки течения нестабильной стенокардии по сравнению с линейным и логистическим регрессионным анализом.
4. Путем увеличения числа слоев нейронной сети можно увеличить прогностическую точность нейронной сети.
5. При кластерном анализе в 65.3% случаев выявлены уникальные группы психосоматических и средовых факторов перед эпизодами усиления ангинозных болей.
6. У одного и того же пациента, повторным эпизодам усиления ангинозных болей предшествовали одинаковые кластеры в 58.3% случаев.

3.10. Возможности профилактического лечения

В настоящей работе, на основе изучения многодневной динамики различных факторов в сопоставлении с течением стенокардии, представлена попытка нового подхода к созданию методики прогнозирования, особенностью которой является динамическая коррекция прогноза и краткосрочный характер - прогноз в ближайшие 1-3 дня. В то же время прогнозирование

течения стенокардии имеет смысл в случае возможности предупреждения эпизодов усиления заболевания.

Однако поскольку еще не было создано самой методики прогнозирования, то и способы краткосрочного динамического предупреждения обострений заболевания в настоящее время не разработаны. Речь идет о выборе препаратов, их комбинаций, дозовых режимов, продолжительности лечения. Такие задачи в этой работе не ставились.

Тем не менее, имеющиеся данные позволяли ретроспективно оценить профилактический эффект усиления антиангинальной терапии, поскольку после первого эпизода усиления стенокардии лечащие врачи часто назначали новые препараты или увеличивали дозы применяемых антиангинальных средств.

Например, у пациентом Б (рисунок 48) на 14 день наблюдения значительно снизилась толерантность к физической нагрузке - во время ходьбы в темпе ниже среднего на обычное для пациента расстояние в 200 м приходилось останавливаться 8 раз и принимать нитроглицерин. После этого эпизода врач увеличил дозу пропранолола с 60 до 120 мг в сутки (такое изменение дозы ранее практиковалось у этого пациента без существенных побочных эффектов). В последующие дни до выписки из отделения значительного снижения толерантности к физической нагрузке не отмечали. В то же время с помощью нейронной сети было предсказано увеличение ежедневной частоты стенокардии до 9 приступов на 8 день после второго эпизода усиления стенокардии, однако прогноз не оправдался. Можно предположить, что на отрицательный прогноз повлияло предшествующее усиление лечения.

Заметим, что изменение лечения само должно влиять на результаты прогноза - в этом случае способность нейронной сети к обучению и переобучению выглядит весьма привлекательной. Заслуживает внимания и включение в нейронную сеть режима физической активности.

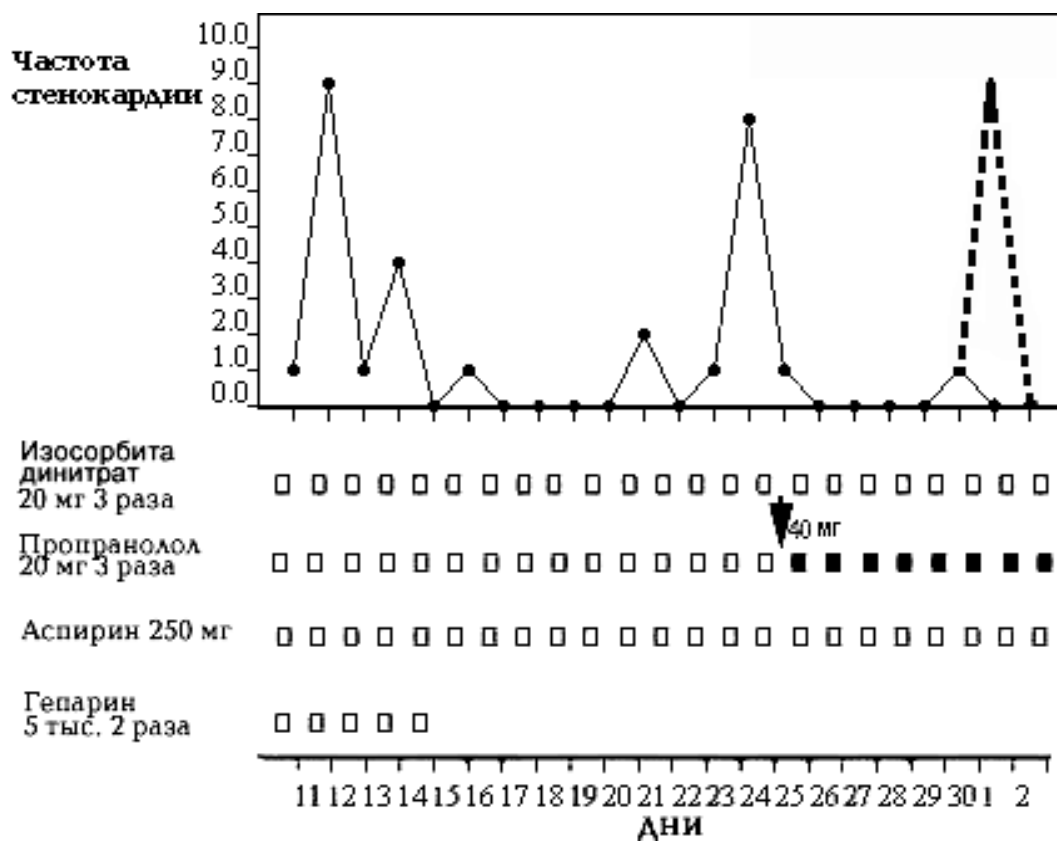


Рисунок 48. Влияние лечения на прогноз стенокардии. Пунктирной линией отмечен прогнозируемый, но не развившийся, эпизод усиления ангинозных болей.

В таблице 65 представлены результаты прогноза эпизодов усиления стенокардии и их реальное развитие в зависимости от усиления предшествующего лечения.

Таблица 65. Влияние усиления лечения на прогноз стенокардии.

Спрогнозированные эпизоды усиления стенокардии	Усиление лечения	Лечение без изменений	Всего
Развившиеся	8 (18.6%)	17 (39.5%)	25 (58.1%)
Неразвившиеся	13 (30.2%)	5 (11.6%)	18 (41.9%)
Всего	21 (48.8%)	22 (51.2%)	43 (100%)

Как видно из таблицы, при усилении антиангинального лечения (увеличение дозы препарата, добавление препарата - нитратов, бета-блокаторов или антагонистов кальция) возрастала частота спрогнозированных эпизодов

усиления ангинозных болей, которые не развились реально. При использовании таблицы сопряженности эти различия оказались достоверными ($\chi^2=6.8$, $p<0.01$).

Таким образом, при ретроспективном анализе усиление антиангинального лечения снижало частоту спрогнозированных эпизодов усиления стенокардии. В то же время для разработки и оценки методов краткосрочной профилактики стенокардии необходимо провести соответствующим образом спланированное проспективное исследование.

3.11. Особенности течения нестабильной стенокардии

3.11.1. Течение стенокардии у отдельных пациентов

Традиционный научный анализ предполагает группировку исследуемых объектов и расчет средних статистических показателей. Подобный подход позволяет, при адекватном применении статистических методов анализа, выявить общие закономерности, свойственные многим объектам. Наряду с очевидными преимуществами данного подхода, имеются и определенные недостатки, связанные с возможной потерей существенной информации при группировке индивидуальных данных. Кроме того, выявленные закономерности, лишены индивидуальных особенностей и зашумленные данными других пациентов, в случае практического применения вновь переносятся на индивидуальный случай.

Врачам хорошо известно, что применение «стандартных» методов диагностики и лечения к пациентам нередко не приносит ожидаемого результата. В этих случаях требуется найти индивидуальное решение медицинской проблемы. Поэтому в данном разделе предпринята попытка проанализировать индивидуальные особенности течения нестабильной стенокардии. Заметим, что ограниченность данных при индивидуальном анализе требует использования статистического аппарата, разработанного для

малых групп, дающего менее надежные результаты. В этой связи привлекательно выглядят искусственные нейронные сети, обладающие способностью дообучаться при поступлении новых данных.

Рассмотрим случай многодневного наблюдения за пациентом К., у которого стенокардия появлялась практически ежедневно в условиях покоя в форме сжимающих болей слева от грудины, обычно продолжающихся 2-5 мин и купирующихся нитроглицерином до 1 мин. При холтеровском мониторинге во время этих болей зарегистрированы подъемы сегмента ST, характерные для спонтанной стенокардии типа Принцметала (рисунок 49).

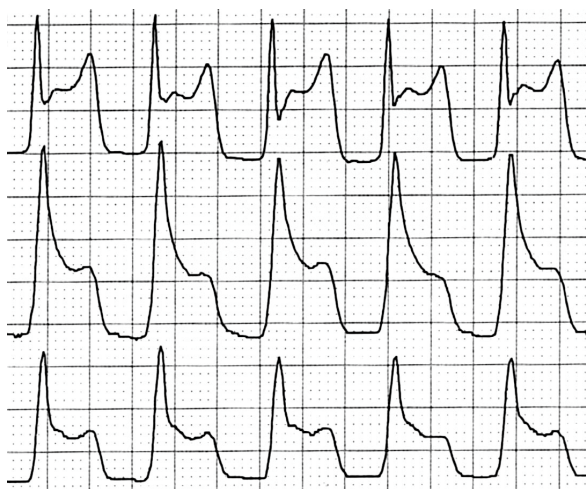


Рисунок 49. Спонтанная стенокардия при холтеровском мониторинге ЭКГ у пациента К.

Кроме того, боли за грудиной появлялись при ходьбе с выраженной вариабельностью толерантности к нагрузке в различные дни и время суток (преимущественно утром).

За время наблюдения у пациента зарегистрировано 3 отчетливых эпизода усиления спонтанной стенокардии (рисунок 50).

1 ЭПИЗОД. На 4 день наблюдения в течение 2 ч в покое лежа (в 17:25) отмечались приступы стенокардии длительностью 5-10 мин, рецидивирующие через каждые 10 мин. При болях пациент принимал нитроглицерин, эффект которого развивался позднее и был непродолжительным.

2 ЭПИЗОД. На 8 день вечером (в 20:14) в течение 40 мин вновь рецидивировала стенокардия по 5 мин с межприступными интервалами 5-7 мин. Утром следующего дня в 7:50 при ходьбе в лабораторию (32 м) вынужден

был идти очень тихо, поскольку обычный темп ходьбы вызывал сжимающие боли.

3 ЭПИЗОД. На 14 день исследования лежа с 22 до 24 ч отметил 13 эпизодов рецидивирующей стенокардии длительностью 5-7 мин с межприступными интервалами около 10 мин. В последующие два дня подобные эпизоды часторецидивирующей стенокардии повторялись.

Обращает внимание, что перед всеми эпизодами усиления стенокардии в течение 1-2 дней пациент ощущал заметное повышение настроения («хотелось летать»), а за 1-3 дня болевой синдром (боли в нижней части спины, шее, суставах). Последнее наиболее длительный эпизод усиления стенокардии произошел на фоне острой респираторной вирусной инфекции.

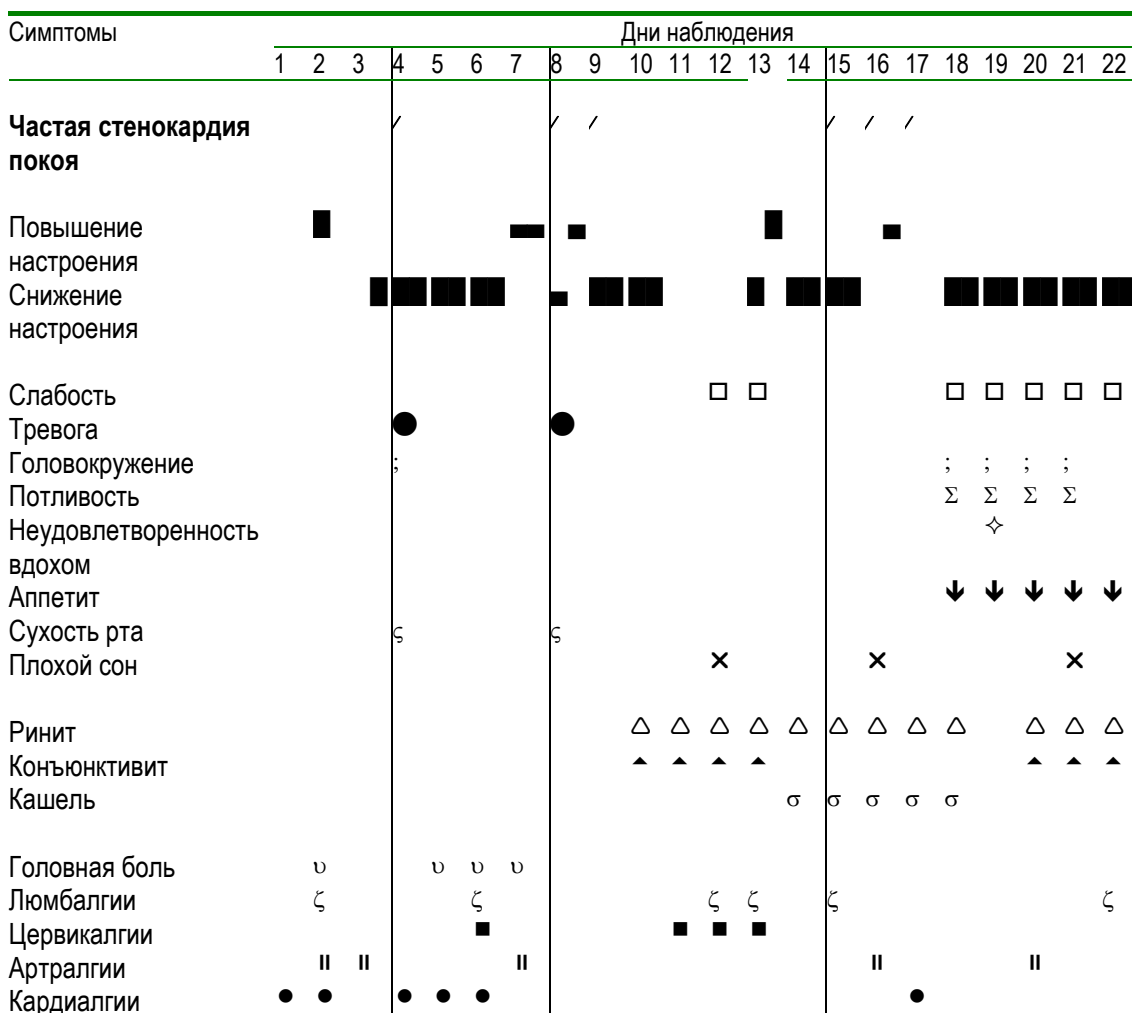


Рисунок 50. Динамика симптомов у пациента К. Вертикальными линиями отмечены дни частой стенокардии покоя.

Во время исследования пациент обучился методике самонаблюдения и в последующем амбулаторно систематически вел дневник в течение 3 лет,

вплоть до смерти от инфаркта миокарда. На основании данных дневниковых записей можно сделать вывод об устойчивом характере найденных предвестников усиления стенокардии, которые встречались в 68.8% случаев ($\chi^2=19.1, p<0.01$).

Динамика среднесуточных значений метеорологических факторов показана на рисунке 51.

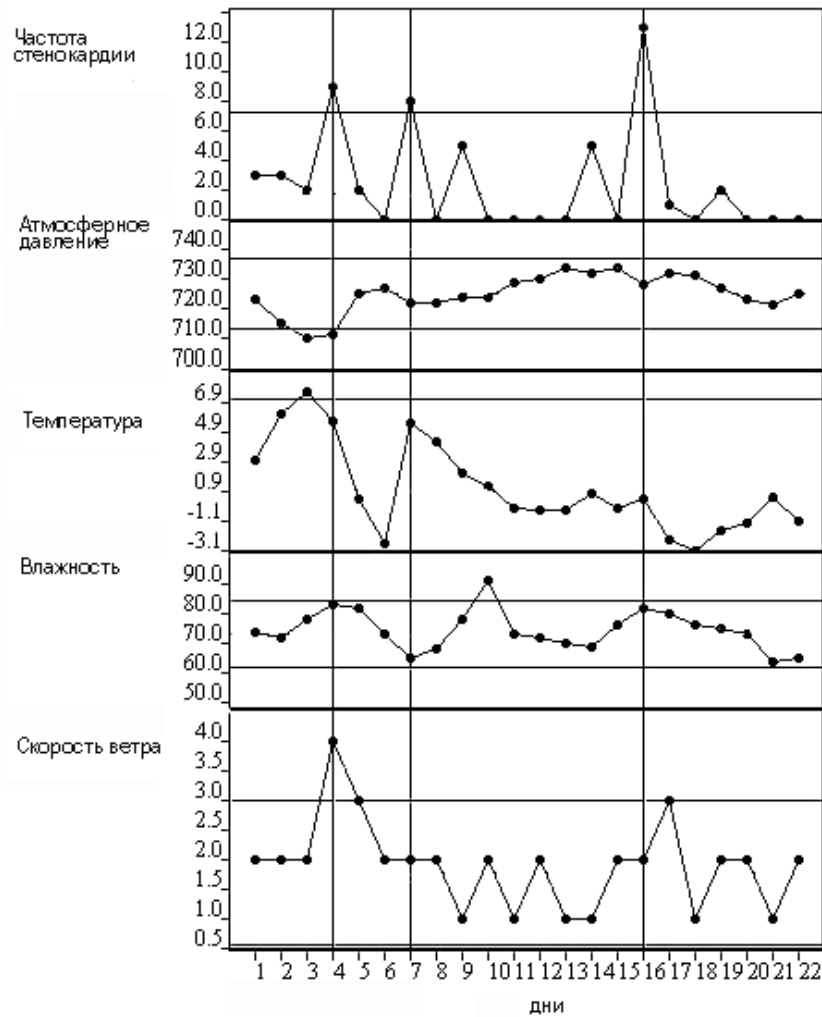


Рисунок 51. Динамика метеорологических факторов у пациента К. Вертикальными линиями отмечены дни частой спонтанной стенокардии, а горизонтальными линиями - пороговые уровни.

Видно, что первые два эпизода учащения приступов стенокардии развились на фоне значительных колебаний атмосферного давления, температуры и скорости ветра, а последний - при относительно стабильных значениях метеорологических факторов. Динамика солнечной и геомагнитной активности представлена на рисунке 52.

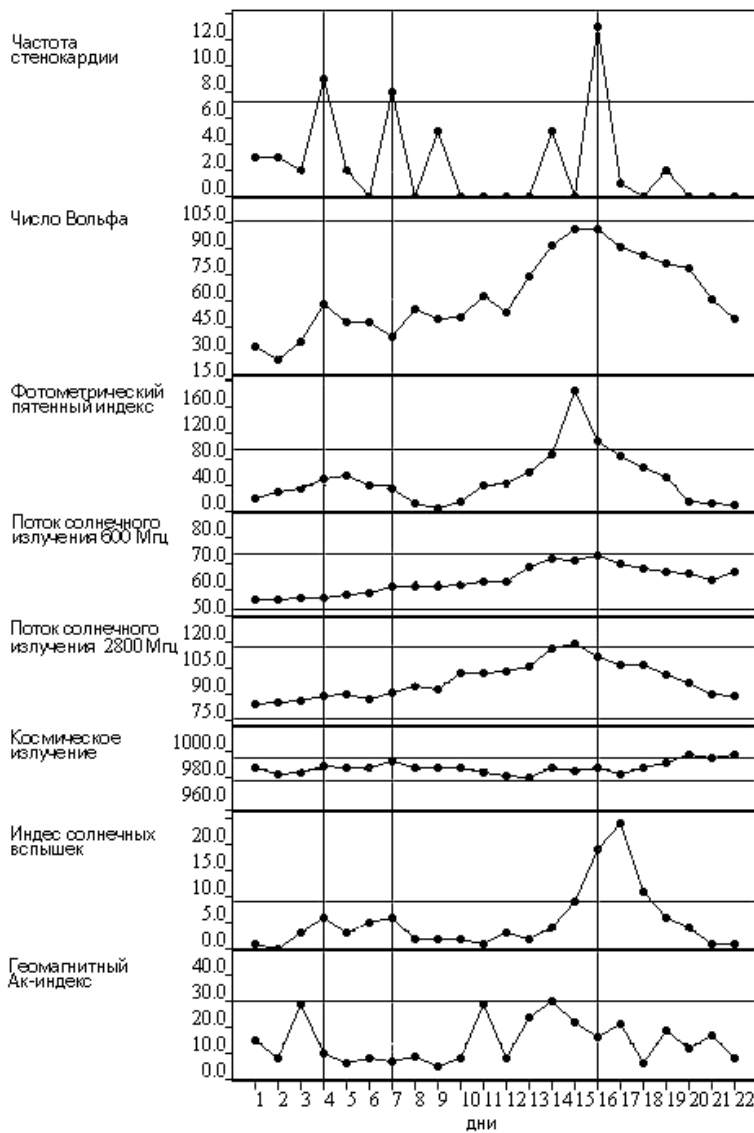


Рисунок 52. Динамика гелиогеофизических факторов у пациента К. Вертикальными линиями отмечены дни усиления ангинозных болей, а горизонтальными линиями - пороговые уровни.

Первый эпизод усиления стенокардии развился при стабильных значениях гелиогеофизических факторов. Перед следующим эпизодом усиления ангинозных болей отмечалось значительное возрастание фотометрического пятенного индекса, индекса солнечных вспышек и потока излучения на частоте 2800 МГц.

Таким образом, данное наблюдение подтверждает сделанный ранее вывод кластерного анализа о том, что в развитии различных эпизодов усиления

ангинозных болей у одного и того же пациента могут играть роль разные факторы и их сочетания.

3.11.2. Нестабильная стенокардия без эпизодов усиления ангинозных болей

Для уточнения роли различных факторов в течении стенокардии было проведено сравнение исследуемых факторов у пациентов в зависимости от наличия эпизодов усиления ангинозных болей с помощью U-критерия Манна-Уитни (таблица 66).

Таблица 66. Сравнение в группах с эпизодами и без эпизодов усиления стенокардии ($M \pm m$).

Тип факторов	Факторы	Группа с эпизодами усиления стенокардии	Группа без эпизодов усиления стенокардии
Клинические	Частота стенокардии	2.59±0.20	0.93±0.21***
	Прирост симптомов	2.83±0.11	1.67±0.14***
Психоаффективные	Шкала депрессии	1.93±0.11	1.04±0.01***
	Шкала тревоги	1.04±0.01	0.94±0.01
Вегетативные	ЧСС	61.6±0.4	58.5±0.8***
	LF	14.1±0.5	15.6±0.9
	HF	15.8±0.5	18.6±1.1**
Гемодинамические	АДс	134.1±0.8	139.4±1.8
	АДд	84.4±0.5	89.1±1.0***
	УО	59.4±1.0	77.6±2.5***
	МО	3.59±0.10	4.48±0.10***
	ОПСС	2472±38	2184±79***
Гелиогеофизические	Число Вольфа	42.4±2.2	56.3±5.0
	Пятенный индекс	34.9±2.6	37.9±4.8
	Поток излучения 600 Мгц	59.2±0.4	47.2±1.7***
	Поток излучения 2800 Мгц	99.0±2.0	106.9±3.9
	Космическое излучение	574±22	350±37***
	Индекс вспышек	6.3±0.8	9.3±1.7
	Ак-индекс	12.8±0.4	10.9±0.7*
Метеорологические	Давление атмосферное	726.6±0.3	718±4.9***
	Температура	-5.6±0.5	2.3±1.0***
	Влажность	69.3±0.6	62.3±1.1***
	Скорость ветра	2.3±0.1	2.4±0.1

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

В группе пациентов без эпизодов усиления стенокардии отмечалась меньшая выраженность депрессии, ниже поток солнечного излучения на частоте 600 МГц и космического излучения, атмосферное давление и влажность воздуха. Также в этой группе преобладала вагусная активность, было выше диастолическое АД и температура.

Могли выявленные различия объяснить наличие или отсутствие эпизодов усиления ангинозных болей у пациентов с нестабильной стенокардией? На этот вопрос такой метод статического анализа не может дать удовлетворительный ответ, поскольку сравнение среднегрупповых значений факторов не позволяет исследовать динамику исследуемых факторов и их связь с быстроменяющимся течением стенокардии.

3.11.3. Нестабильная стенокардия при инфаркте миокарда

Результаты сравнения факторов по U-критерию Манна-Уитни в группах с нестабильной стенокардией у пациентов с острым инфарктом миокарда и без острого инфаркта миокарда приведены в таблице 67.

Практически все факторы имели достоверные различия в сравниваемых группах. Стенокардия у пациентов с инфарктом миокарда наблюдалась реже, что обычно для тромботической обтурации инфаркт-связанной артерии. Неожиданно меньшая выраженность тревоги объясняется применением бензодиазепиновых транквилизаторов и наркотических препаратов. При инфаркте миокарда, по-видимому, в большей степени активирована симпатическая нервная система, о чем свидетельствует большая ЧСС и LF. Активность большинства факторов солнечной и геомагнитной активности в период наблюдения за пациентами без инфаркта миокарда была достоверно выше, а температура наружного воздуха ниже.

У пациентов с инфарктом миокарда наблюдали 9 эпизодов усиления ангинозных болей и два случая смерти (один от разрыва миокарда, второй -

от фибрилляции желудочков). Провести исследование связи частоты стенокардии и других факторов, аналогично пациентом без инфаркта миокарда, не представлялось возможным ввиду редких приступов стенокардии.

Таблица 67. Сравнение факторов в группах с эпизодами усиления стенокардии при наличии и отсутствии острого инфаркта миокарда ($M \pm m$).

Вид факторов	Факторы	Группа без острого инфаркта миокарда	Группа с острым инфарктом миокарда
Клинические	Частота стенокардии	2.59±0.20	0.21±0.10***
	Прирост симптомов	2.83±0.11	1.97±0.22***
Психоаффективные	Шкала депрессии	1.93±0.11	2.03±0.15
	Шкала тревоги	1.04±0.06	0.39±0.09***
Вегетативные	ЧСС	61.6±0.4	68.3±1.3***
	LF	10.5±1.0	14.1±0.5***
	HF	15.8±0.5	13.6±1.1*
Гемодинамические	АДс	134.1±0.8	125.1±2.2***
	АДд	84.4±0.5	85.8±1.6
Гелиогеофизические	Число Вольфа	42.4±2.2	20.6±1.8***
	Пятенный индекс	34.9±2.6	20.8±2.5*
	Поток излучения 600 Мгц	59.2±0.4	58.1±0.5
	Поток излучения 2800 Мгц	99.0±2.0	80.6±1.0***
	Космическое излучение	574±22	131±33***
	Индекс вспышек	6.3±0.8	1.9±0.5***
	Ак-индекс	12.8±0.4	10.2±0.8***
Метеорологические	Давление атмосферное	726.9±0.3	723.1±0.6***
	Температура	-5.6±0.5	1.8±1.2**
	Влажность	69.3±0.6	60.1±1.3***
	Скорость ветра	2.3±0.1	2.7±0.2

Примечание: *-p<0.05, **- p<0.01, ***-p<0.001.

Рассмотрим динамику событий пациента Н., поступившего в кардиологическое отделение с клиникой острого инфаркта миокарда (рисунок 53), у

которого на 7 день произошел рецидив инфаркта миокарда с разрывом сердечной мышцы и летальным исходом.

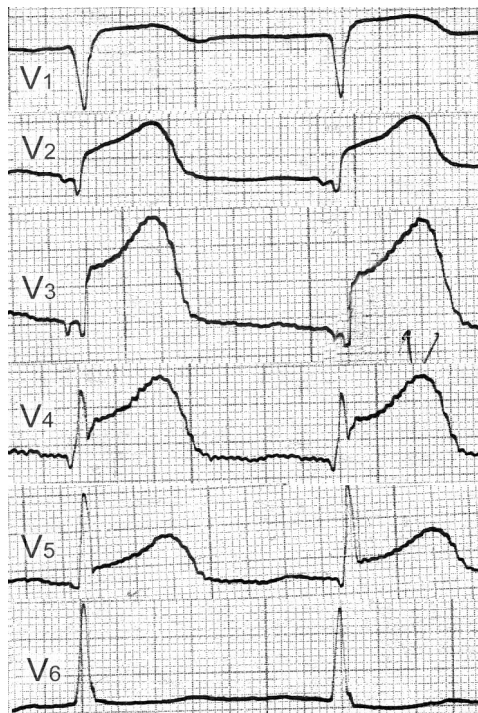


Рисунок 53. ЭКГ пациента Н при поступлении в палату интенсивной терапии.

В течение 2-3 дня до рецидива инфаркта миокарда у пациента наблюдали значительное повышение аппетита и нарушение сна (поверхностный сон, частые просыпания), отсутствовавшие в предыдущие дни (рисунок 54). В предшествующие сутки, наоборот, пациент чувствовал себя значительно лучше: аппетит был обычным, хорошо спал, отсутствовало чувство беспокойства и подавленность. Такой феномен значительного улучшения состояния мы нередко наблюдали перед эпизодами усиления стенокардии.

Симптомы	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Стенокардия покоя		/							
Боли в области сердца		●							
Боли в руке		ζ ζ							
Аппетит						↑↑↑			
Сухость во рту		□□ □ □							
Потливость									▽
Крепкий сон						ζ			
Частые просыпания							Σ Σ		
Рвота		υ υ							υ
Стул		- - - - -							+

Рисунок 54. Клинические проявления перед летальным исходом (вертикальная линия) у пациента Н.

В предшествующие 3-4 дня отмечались значительные колебания вегетативных показателей сердечного ритма: сначала наблюдали увеличение LF, а затем возрастание HF и снижение ЧСС (рисунок 55).

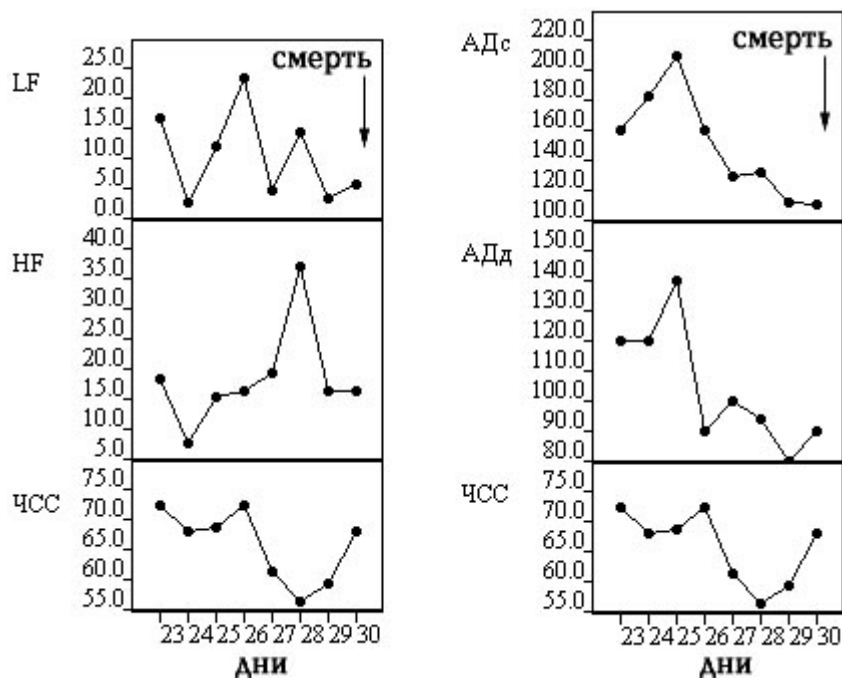


Рисунок 55. Изменения вегетативных индикаторов сердечного ритма и гемодинамики перед летальным исходом у пациента Н.

При анализе гемодинамики обращало внимание значительное снижение среднесуточного АД (по часовым измерениям в палате интенсивной терапии) в течение 4 дней с 174/111 до 110-130/80-94 мм рт. ст. (рисунок 56).

Перед летальным исходом наблюдалось значительное повышение температуры наружного воздуха с $-10-12$ до -3.4°C и изменения атмосферного давления - сначала снижение за 3 дня на 17 мм рт. ст. с последующим повышением на 13 мм рт. ст. (рисунок 55), Колебания гелиогеофизических показателей были незначительными.

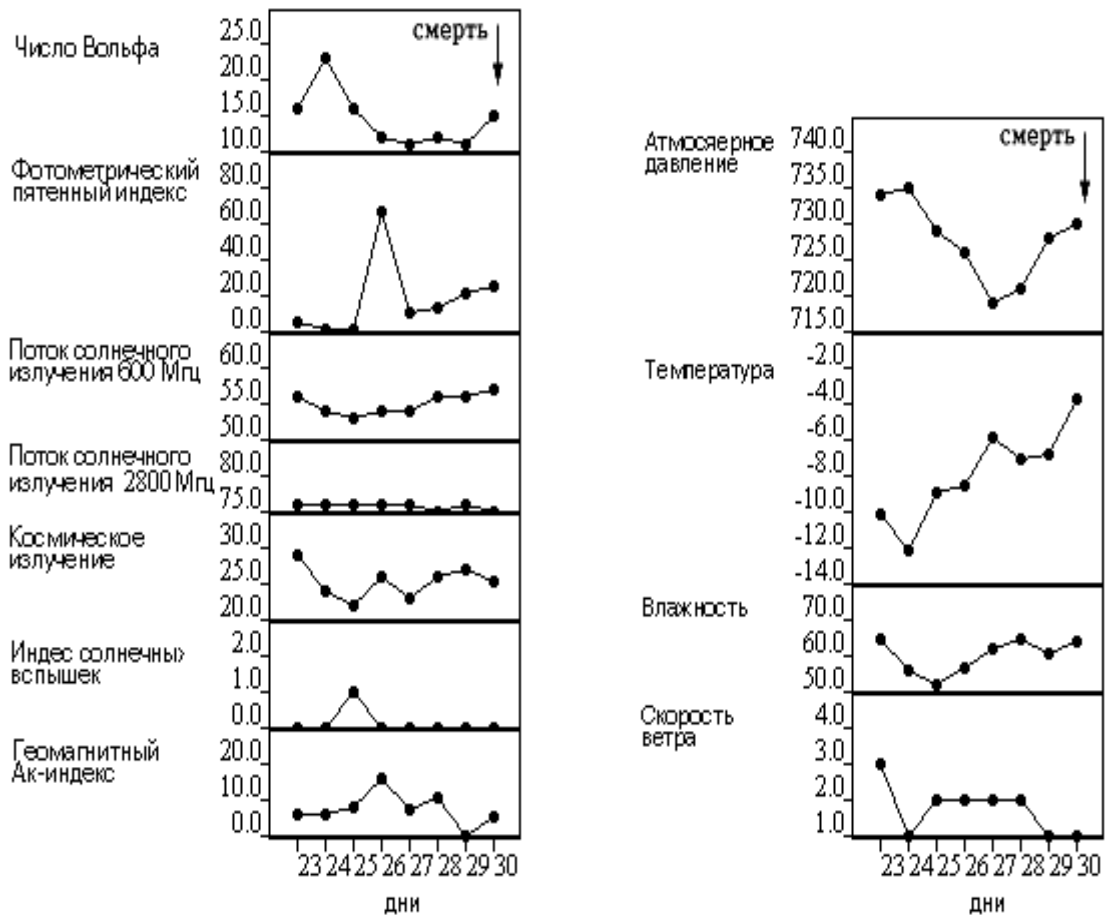


Рисунок 56. Изменение гелиогеофизических и метеорологических факторов перед летальным исходом.

Таким образом, в данном случае перед рецидивом инфаркта миокарда наблюдали изменения аналогичные таковым при эпизодах усиления стенокардии.

Глава 4. Обсуждение результатов

Общепринятым является подход, который выделяет в течении стенокардии стабильный и нестабильный периоды. В то же время анализ многодневного наблюдения за пациентами с нестабильной стенокардией показал, что сам период нестабильного течения стенокардии имеет свои эпизоды значительного усиления ангинозных болей (кризисы) и периоды относительной стабилизации патологического процесса (рисунок 57).

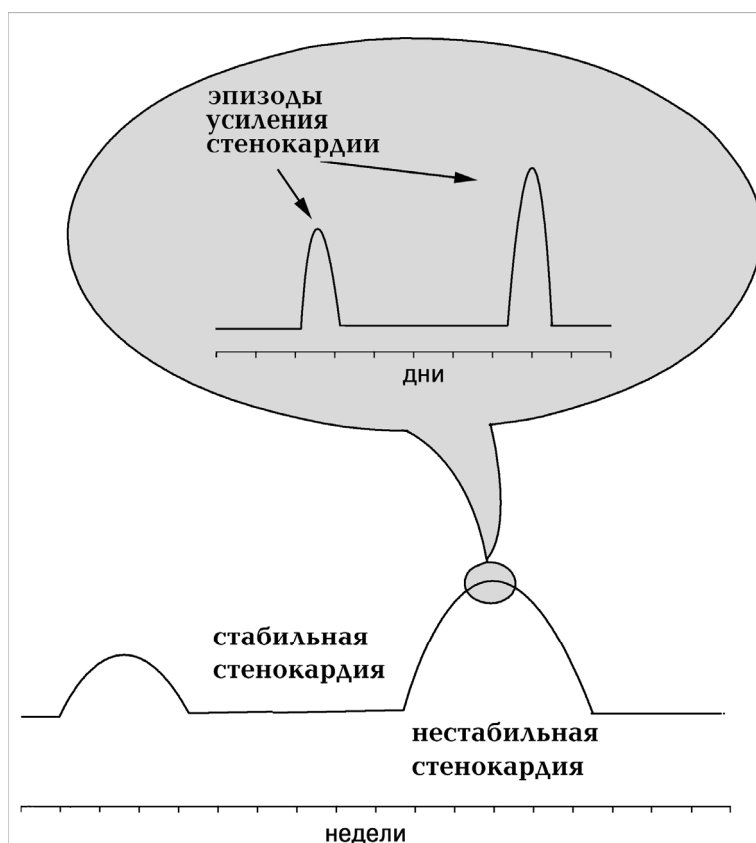


Рисунок 57. Эпизоды усиления ангинозных болей при нестабильной стенокардии.

Именно эпизоды усиления ишемии миокарда представляют наибольшую опасность, проявляясь, наряду с учащением стенокардии, жизнеопасными осложнениями в виде инфаркта миокарда и внезапной смерти. В настоящее время проводятся активные исследования нестабильной стенокардии, включая изучение факторов, способствующих ее появлению. По-видимому, эти факторы могут участвовать и в развитии эпизодов усиления ишемии миокарда. Известны несколько внешних и внутренних факторов,

которые усиливают, уже имеющийся при коронарном атеросклерозе, дисбаланс между снабжением миокарда кислородом и его потребностью (Гасилин В.С., Сидоренко Б.А., 1987; Braunwald E. et al., 1998; Ambrose J.A., Dangas G., 2000; ACC/АНА, 2000) (таблица 68).

Таблица 68. Факторы, влияющие на нестабильное течение стенокардии.

Внешние факторы	Внутренние факторы
1. Психосоциальный стресс	1. Соматическая патология (гипертиреоз, лихорадка, анемия, дыхательная и сердечная недостаточность)
2. Физическая нагрузка	2. Вегетативный дисбаланс (ваготония, симпатикотония).
3. Лекарственная терапия	3. Психические расстройства (депрессия, тревога)
4. Солнечная активность	4. Изменения центральной гемодинамики (АД).
5. Магнитное поле Земли	5. Локальные процессы: коронарная вазорегуляция, гемостаз, воспаление, стабильность бляшки.
6. Метеорологические факторы	
7. Инфекция	

В настоящей работе предпринята попытка системного исследования факторов, влияющих на течение нестабильной стенокардии при мониторингом наблюдении.

Нами в исследуемую модель были включены средовые гелиогеофизические и метеорологические факторы, медикаментозное лечение а также признаки, характеризующие состояние адаптационно-регуляторных систем организма (психический статус, вегетативная регуляция, экстракардиальные клинические симптомы, центральная гемодинамика).

4.1. Средовые и психосоматические факторы

Психосоматические отношения. Связи между выраженностью депрессии, тревоги и частотой тяжелых осложнений ИБС (инфаркта миокарда, внезапной смерти) изучались у пациентов после инфаркта миокарда при длительных, в том числе и многолетних, наблюдениях (Frasure-Smith N. et al, 1995; Irvine J. et al, 1999; Lesperance F. et al, 2000). В настоящей работе

исследовалась краткосрочные связи проявлений ишемии миокарда и психического статуса при нестабильной стенокардии которые изучены недостаточно.

Существенные колебания настроения и усиление тревоги в предкризисном периоде выявлены в 16.9%-43.7% случаев. Статистический анализ с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 свидетельствовал о неслучайном характере таких изменений. Важно отметить что, психосоматические связи усиливались при повышении частоты стенокардии.

Обращает на себя внимание высокая частота более различной локализации перед эпизодами усиления стенокардии - чаще всего наблюдались головные боли (78.9%), неангинозные кардиалгии (70.4%) и боли в поясничной области (54.8%). Эти боли могут быть связаны с психоаффективными синдромами, например депрессией, для которой характерна высокая частота болевых проявлений, особенно множественной локализации.

Так, в крупном многоцентровом итальянском исследовании у пациентов с головными болями напряжения психические расстройства выявили в 84.8% случаев: тревогу - в 52.5% случаев, депрессию - в 36.4%, а психосоциальный стресс - в 29.5% (Pusa F. et al, 1999). В другом исследовании среди пациентов с неорганической головной болью в 43% случаев диагностировали соматоформное расстройства, в 16% - дистимию, в 9% - рекуррентное депрессивное расстройство и в 8% сочетание дистимии и рекуррентного депрессивного расстройства (Okasha A. et al, 1999).

Высокая частота множественных экстракардиальных клинических симптомов при нестабильной стенокардией также могла быть связана с тревогой и депрессией. Например, среди пациентов с множественными экстракардиальными клиническими симптомами в 20-23% выявляют расстройство настроения, в 9-50% - тревожные расстройством, а в 5% - соматизированные расстройства (Russo J. et al, 1994; Peveler R. et al, 1997; Feder A. et al, 2000), причем чем больше число соматизированных симптомов, тем выше вероятность психического расстройства. Так в исследовании К.Кроенке и соавт.

(1994) наличие у пациентов 0-1, 2-3, 4-5, 6-8, 9 или более симптомов соответствовало вероятности расстройства настроения в 2, 12, 23, 44 и 60%, а тревожного расстройства - в 1, 7, 13, 30 и 48% соответственно. У соматических пациентов нередко встречается алекситемия - неспособность описать свое душевное состояние.

В исследовании выявлены тесные линейные связи тревоги и депрессии. Частое сочетание тревоги и депрессии наблюдали также в других исследованиях (таблица 69).

Таблица 69. Частота сочетания тревожных и депрессивных расстройств.

Основное расстройство	Сопутствующее расстройство	Частота	Источник
Рекуррентное депрессивное расстройство	Паническое расстройство	10-20%	АНСРР, 1993
		15-30%	Grunhous L., 1988
		19%	ECA, 1988
	Генерализованное тревожное расстройство	30%	АНСРР, 1993
	Тревога	96%	Hamilton M., 1988
Паническое расстройство	Рекуррентное депрессивное расстройство	23%	Savino M. et al, 1993
	Дистимия	7%	ECA, 1988
Агорафобия	Депрессия	91%	Munjack D.J., Moss H.B., 1981
Генерализованное тревожное расстройство	Депрессия	23-87%	Rouillon F., Chignon J.M., 1992

Природа частого сочетания этих синдромов пока недостаточно ясна (Мосолов С.Н., 1995). Возможно тревога и депрессия имеют психическую общность - не случайно, антидепрессанты в равной мере эффективны при депрессивных и тревожных расстройствах.

К сожалению, пока неизвестна эффективность психотропных препаратов даже для долгосрочной профилактики ИБС. В случаях психоаффективных изменений в предкризисно периоде можно предполагать

эффективность антидепрессантов, но при этом следует учитывать достаточно медленное развитие эффекта у большинства антидепрессантов (через 2 нед в среднем). Поэтому, в случае необходимости и после получения соответствующих доказательств, для быстрой профилактики следует отдавать предпочтение препаратам с быстрым началом действия, например, тианептину или альпразоламу.

Экстракардиальные клинические симптомы. Клинический анализ течения стенокардии выявил высокую частоту экстракардиальных симптомов перед эпизодами усиления стенокардии. Болевые симптомы встречались в 54.9-78.9%, признаки воспалительных процессов - в 33.8-39.4%, гастроинтестинальные симптомы - в 1.4-26.8%, респираторные - в 12.7-39.4%, а вегетативные - в 19.7-38% случаев.

Среди *вегетативных признаков* преобладали симптомы, которые связывают с симпатической активностью - тремор, сухость во рту, сердцебиение, повышенный аппетит (Вейн А.М., 1998). Поскольку повышение активности симпатической нервной системы приводит к увеличению ЧСС, сократимости и метаболизма миокарда, то становится понятной усиление ишемии миокарда. Парасимпатические проявления (поллакиурия, тошнота, чувство жара, урчание в животе, диарея) перед усилением стенокардии встречались несколько реже. Негативное влияние *p.vagus* исследователи связывают с повышением тонуса коронарных артерий (Ludmer P.L. et al, 1986; Miwa K. et al, 1991).

Появление признаков *инфекционного воспаления* (вирусные риниты и конъюнктивиты, фолликулит) в период усиления ангинозных болей не следует считать случайными. Воспалительный процесс, в том числе инфекционный, по-видимому, играет существенную роль при ИБС (Насонов Е.Л., 1999). Полагают, что воспаление способствует разрыву бляшки и образованию тромба (Libby P., 1995; Azar R.R., Waters D.D., 1996). Повышение в

плазме концентрации С-реактивного белка увеличивало краткосрочную летальность при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда (Mach F. et al, 1997; Morrow D.A. et al, 1998; Toss H. et al, 1997).

В работе перед эпизодами усиления ангинозных болей часто выявляли признаки острой респираторной вирусной инфекции, которая достаточно широко распространена в стационарных лечебных учреждениях. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях. Например, у больных ИБС во время инфекции гриппа обострение стенокардии регистрировались в 21.4% случаев (Бондаренко С.С., Тумаков Ф.А., 1992), а противогриппозная вакцинация снижала в три раза риск развития инфаркта миокарда (Naghavi M. et al, 2000). Острая респираторная вирусная инфекция повышала риск развития первого инфаркта миокарда в 2.7 раза в ближайшие 10 дней (Meier C.R. et al, 1998).

Интересен факт увеличения частоты различных *болевых проявлений* перед эпизодами усиления стенокардии - головных болей напряжения, болей в нижней части спины, болей в животе и кардиалгий. Наряду с психоаффективной природой, этот феномен может быть связан с общим изменением болевого порога, описанного при безболевого ишемии миокарда (Кондратьев В.В. и соавт., 1997; Cohn P.F., 1987; Deedwania P.C., Nelson J.R., 1990).

Индивидуальный анализ динамики симптомов показал, что у многих пациентов перед усилением стенокардии появляются одни и те же экстракардиальные клинические признаки, устойчивые симптомокомплексы и последовательности симптомов. Не случайно, некоторые пациенты использовали эти клинические предвестники для прогнозирования ухудшения заболевания и, соответственно, уменьшали физические нагрузки и увеличивали дозу антиангинальных препаратов в «неблагоприятные» дни.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что эпизоды усиления стенокардии точнее рассматривать не как локальную коронарогенную патологию, а изменение системного характера. Можно предположить, что экстракардиальные клинические симптомы отражают работу

компенсаторно-адаптационных механизмов или связаны с системным нарушением регуляции органов и систем организма.

Вегетативная регуляция. Хорошо известна важная роль вегетативной регуляции в коронарном кровоснабжении и метаболизме миокарда. В многочисленных исследованиях показано, что вегетативная регуляция является важным механизмом в реализации действия различных факторов, включая изменения психического статуса, погоду, солнечную и геомагнитную активность. Возможно также, что активность и соотношение тонуса симпатической и парасимпатической систем являются условиями, облегчающими реализацию патогенных воздействий (Баевский Р.М. и соавт., 1984; Васильев В.Н., Чугунов В.С., 1985).

Клинические признаки вегетативной дисфункции (сердцебиение, тремор, сухость рта, поллакиурия, потливость) регистрировались достоверно реже, чем надпороговые изменения вегетативных индикаторов сердечного ритма (20% против 75.4%, $\chi^2=17.8$, $p<0.001$), что можно объяснить преобладанием бессимптомной вегетативной дисрегуляции.

В результате исследования периодических составляющих сердечного ритма, являющихся индикаторами вегетативной активности, показано, что связи с проявлениями ишемии миокарда носят преимущественно нелинейный характер, о чем свидетельствует значительное различие результатов корреляционного и нейросетевого анализа. По-видимому, в периоды нестабильности и нарушения оптимальной адаптации организм переходит на более сложный уровень управления (Баевский Р.М. и соавт., 1984).

Как показали исследования вегетативных индикаторов сердечного ритма непрерывно в течение суток изменения вегетативной регуляции происходят и непосредственно перед эпизодами ишемии миокарда. Выявлено, что вагусная активность чаще возрастает перед спонтанными и затяжными приступами стенокардии. Этот феномен может быть связан с повышением тонуса гладкой мускулатуры коронарных сосудов, вызванным ацетилхолином (Suematsu M. et al, 1987; Miwa K. et al, 1988, 1991; Saitoh T. et al, 1998).

В работе косвенно подтверждена неспецифическая роль вегетативной регуляции, поскольку формы ишемии миокарда - стенокардия напряжения, спонтанная стенокардия, затяжная стенокардия - не зависели существенно от характера предшествующих изменений сердечного ритма, зарегистрированных при холтеровском мониторировании ЭКГ и многодневном наблюдении.

Состояние гемодинамики. Хорошо известно, что артериальная гипертензия относится к большим факторам риска развития ИБС, а повышение АД может вызвать нестабильную стенокардию. Роль артериальной гипертензии подтверждена в настоящем исследовании фактом усиления связей АД и частоты стенокардии у пациентов с повышенным АД, по сравнению с пациентами с нормальным АД.

В то же время колебания АД выходящие за пороговый уровень наблюдались перед эпизодами усиления стенокардии и у пациентов без артериальной гипертензии. Кроме того, анализ изменений гемодинамики у пациентов без артериальной гипертензии показал тесные нелинейные связи со стенокардией, близкие по величине со связями у пациентов с артериальной гипертензией. Эти факты свидетельствуют о важном значении не только уровня АД, но и лабильности гемодинамических факторов. Подобная лабильность может являться отражением неустойчивости системы центральной регуляции, наряду с лабильностью других физиологических процессов в организме. В этом аспекте интерес представляют данные недавно закончившегося исследования PROGRESS, показавшего снижение риска ишемического инсульта после назначения гипотензивных препаратов у пациентов с нормальным АД и имевшимся цереброваскулярное заболевание. Причем, назначение одновременно периндоприла и индапамида увеличивало профилактический эффект.

Важно также отметить, что усиление стенокардии развивалось на различном гемодинамическом фоне - как при увеличении сердечного выброса, так и при повышении периферического сопротивления сосудов у одного и

того же пациента. Подобный феномен описан С.Г.Куклиным (1988) у пациентов с гипертоническими кризами.

Солнечная и геомагнитная активность. Исследование гелиобиосферных связей при нестабильной стенокардии с помощью корреляционного анализа выявило достаточно слабые линейные связи: коэффициент корреляции находился в пределах 0.1-0.3 и часто был недостоверным. Близкие результаты показаны многими исследователями (Андропова Т.И. и соавт., 1982; Моисеева Н.И., Любицкий Р.Е., 1986; Lira V.J. et al, 1976).

С чем могут быть связаны неудачи такого подхода? Полагают, что связи Солнце-биосфера точнее описывается нелинейными функциями, причем эти функции могут изменяться в разные интервалы времени (Моисеева Н.И., Любицкий Р.Е., 1985). Поэтому остается весьма актуальной задача поиска адекватных задаче методических принципов исследования нелинейных, индивидуальных и изменчивых во времени взаимосвязей солнечной активности и течения соматических заболеваний (Жвирблис В.Е., 1989). В этой связи представляет значительный интерес применение нейронных сетей для изучения влияния солнечной и геомагнитной активности на течение тяжелого хронического заболевания.

Результаты использования нейронных сетей показали, что существует определенная связь между гелиогеофизическими факторами и течением нестабильной стенокардии, причем эта связь была значительно теснее при исключении дней с малым числом приступов стенокардии. Значительные всплески солнечной и геомагнитной активности предшествовали усилению стенокардии относительно редко – в 18-30% случаев, однако само их появление свидетельствует о высоком риске дестабилизации состояния. Подобно вегетативной активности, влияние гелиогеофизических факторов было неспецифическим для различных клинических форм ишемии миокарда.

Как и в предыдущих исследованиях (Андропова Т.И. и соавт., 1982; Новикова К.Ф. и соавт., 1982) показано отсутствие жесткой временной связи

гелиогеофизических событий и эпизодов усиления стенокардии, т.е временной интервал изменялся в диапазоне от нескольких часов до 3-4 дней.

Отметим, что изменения солнечной активности, предшествовавшие эпизодам усиления стенокардии, не всегда сопровождалось изменениями активности магнитного поля Земли, хотя принято считать, что влияние Солнца реализуется именно через изменение магнитного поля Земли. Близкие результаты получены И.И.Никберг и соавт. (1986), которые показали, что в дни с повышенной солнечной активностью, оцениваемой по числу и площади пятен, хромосферным вспышкам, значительно возрастало число больных с учащением стенокардии (60% против 20%), однако в эти же дни геомагнитная активность существенно не изменялась. Анализ обращаемости за кардиологической неотложной помощью и летальности, проведенный К.Ф.Новиковой и соавт. (1989), выявил в дни повышенного радиоизлучения, свободные от магнитных бурь, наиболее высокую летальность и обращаемость за неотложной помощью. Таким образом, можно сделать предположение о биотропном воздействии гелиогеофизических процессов, не опосредованном изменениями геомагнитной активности.

Важно отметить, что мы исследовали влияние многодневных изменений солнечной и геомагнитной активности, а не только сильных возмущений (например, солнечных вспышек и магнитных бурь). Исследование с помощью искусственных нейронных сетей показало, что даже неэкстремальные изменения гелиогеофизических факторов влияют на течение нестабильной стенокардии.

Метеорологические факторы. В отличие от гелиогеофизических факторов, метеорологические более тесно связаны с географической областью, в данном случае условиями города Иркутска. Поэтому роль метеорологических факторов и их значения для течения нестабильной стенокардии в других географических регионах может быть иной.

Как и в предшествующих исследованиях связи частоты инфаркта миокарда и погодных факторов, в нашей работе наибольшую роль играли атмосферное давление и температура воздуха. Между температурой воздуха и частотой стенокардии определялись существенные линейные связи, в то время как другие погодные факторы были связаны преимущественно нелинейно.

В исследовании показано, что наибольшее значение имели не абсолютные величины метеорологических факторов, а их изменения от дня ко дню. Ранее аналогичные выводы были сделаны другими исследователями (Темникова Н.С., 1977).

Важным представляется факт связи повторных эпизодов усиления ангинозных болей у одного и того же пациента с различными погодными факторами, что подчеркивает триггерный (неспецифический) характер метеорологических факторов, а также необходимость соответствующих условий для реализации их патогенного влияния.

4.2. Комплексное влияние средовых и психосоматических факторов на течение нестабильной стенокардии

В настоящее время основными механизмами развития нестабильной стенокардии считают внутрикоронарный тромбоз и повреждение атеросклеротической бляшки (Braunwald E., 1998; Ambrose J.A., Dargas G., 2000). В то же время на коронарно-миокардиальном уровне не удается объяснить природу нестабильного течения стенокардии. В данном исследовании предпринята попытка изучения связей психосоматических и средовых факторов с течением нестабильной стенокардии.

Анализ предкризисного периода и результаты изучения связей исследуемых факторов показали преимущество комплексного подхода в предсказании течения стенокардии по сравнению с исследованием отдельных

факторов. В этой связи полагаем возможным предложить системное представление взаимосвязей исследуемых факторов и течения стенокардии (рисунок 58).

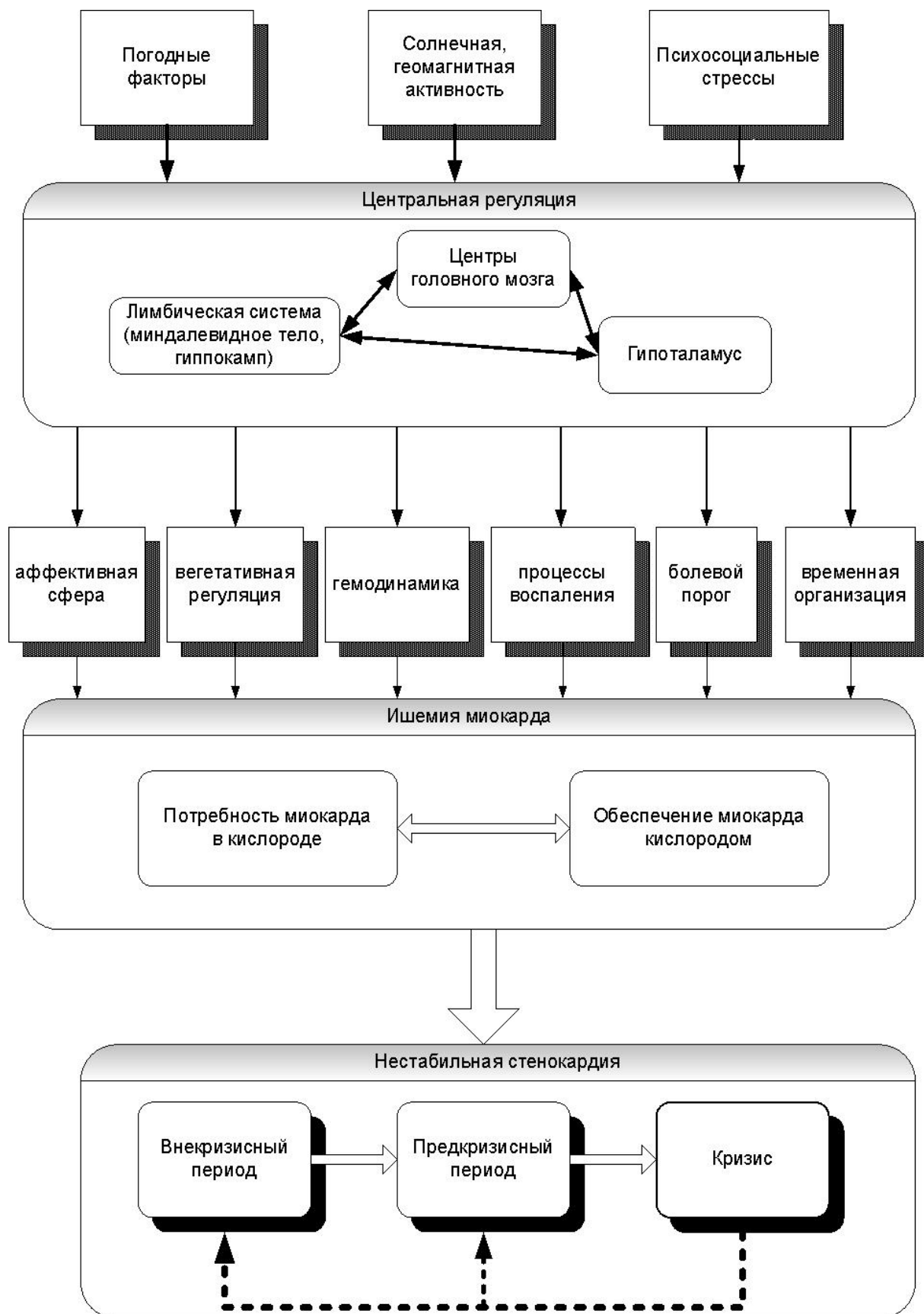


Рисунок 58. Рабочая модель течения нестабильной стенокардии.

По-видимому, изменения метеорологических факторов, солнечной и геомагнитной активности, психосоциальные стрессы воздействуют на механизмы центральной регуляции физиологических функций, включая лимбическую систему, гипоталамус и центры головного мозга. Например, лимбическая система (миндалевидное тело, гиппокамп) играют важную роль в регуляции эмоциональной сферы и развитии тревоги и депрессии. Кроме того, лимбическая система, наряду гипоталамусом, образуют центральный аппарат вегетативной регуляции. Гипоталамус (ретикулярная формация) участвует и в центральной регуляции кровообращения. Через кортикотропин-релизинг фактор, вырабатывающийся в гипоталамусе, адренкортикотропный гормон гипофиза и синтез глюкокортикоидов в надпочечниках осуществляется регуляция воспалительных процессов. Показано участие гипоталамуса и в формировании инфрадианных ритмов (Агаджанян Н.А. и соавт., 1987; Шабатура Н.Н. и соавт., 1987).

Изучение многодневной динамики стенокардии показало, что течение нестабильной стенокардии можно представить как динамику качественно отличных периодов - относительно устойчивого и стабильного внекризисного, предкризисного и собственно периода усиления ангинозных болей (ишемического кризиса) (таблица 70).

Наибольший теоретический и практический интерес представляет, на наш взгляд, период предшествующий усилению проявлений ишемии миокарда. По-видимому, это состояние характеризуется повышенной уязвимостью организма к различным воздействиям. В этом аспекте важным представляется положение теории катастроф о необходимости неустойчивого состояния для значительных преобразований в системе после внешнего воздействия (Арнольд В.В., 1990).

Как показано в настоящей работе, в эти периоды отмечается усиление и/или учащение экстракардиальных симптомов, изменение психоаффективного статуса, вегетативный дисбаланс и нестабильность гемодинамики.

С формальной стороны, эти проявления можно рассматривать как возрастание *лабильности* (амплитуда колебаний) физиологических процессов. Этот феномен характерен для различных адаптационных процессов и отражает перестройку программ центральной регуляции (Парин В.В. и соавт., 1967; Баевский Р.М., 1979; Медведев В.И., 1982; Степанова С.И., 1986).

Таблица 70. Характеристика периодов течения нестабильной стенокардии.

Признак	Периоды течения стенокардии	
	Внекризисный	Предкризисный
Проявления ишемии миокарда	Нет значительных изменений	Нет значительных изменений, небольшое повышение частоты стенокардии
Длительность	5-7 суток (2-17 суток)	1-3 суток
Экстракардиальные симптомы	небольшие изменения частоты и выраженности	усиление или повышение частоты
Психоаффективное состояние	небольшие колебания аффективного состояния	усиление колебаний настроения и тревоги
Вегетативная регуляция	устойчивый баланс симпатической и парасимпатической активности	выраженный вегетативный дисбаланс
Центральная гемодинамика	относительно небольшие колебания	усиление лабильности
Гелиогеофизические и погодные факторы	редкие всплески	повышение частоты всплесков
Медикаментозное лечение	удовлетворительный эффект	формирование резистентности к лечению

Подобная значительная вариативность физиологических факторов наблюдается при различных тяжелых заболеваниях, независимо от их природы (Knaus W.A. et al, 1985). Диагностика заболевания по выраженным отклонениям физиологических показателей широко применяется во врачебной практике. Врачи обращают основное внимание на специфические признаки заболевания, например, гипергликемию при сахарном диабете или усиленное отделение мокроты при пневмонии. В настоящем исследовании показано, что перед эпизодами усиления ангинозных болей наблюдаются надпороговые отклонения и «неспецифических» показателей. Подобный подход используется для прогнозирования неотложных состояний в широко известной методике АРАСНЕ.

Феномен высокой лабильности физиологических функций перед обострением заболевания является, по-видимому, проявлением универсальной закономерности в различных системах. В работах И.Пригожина и Г.Хакена показано значительное возрастание флуктуаций, порождаемых самой системой, вблизи так называемых точек бифуркации (разветвления), момента перехода системы в качественно новое состояние. Такие процессы имеют место не только в биологических, но также в физических и химических системах.

Исследование солнечной и геомагнитной активности, изменения погоды в предкризисном периоде, особенно при повторных эпизодах усиления ангинозных болей, свидетельствуют об участии различных средовых факторов и их комбинаций в усилении ишемии миокарда. Таким образом, всплески гелиогеомагнитной активности и погодные возмущения можно рассматривать как *триггерные факторы*, воздействие которых в уязвимые периоды приводит к системным изменениям в организме и в конечном итоге к дестабилизации бляшки, ее разрыву и местному тромбозу, что клинически проявляется усилением ишемии миокарда (рисунок 59).

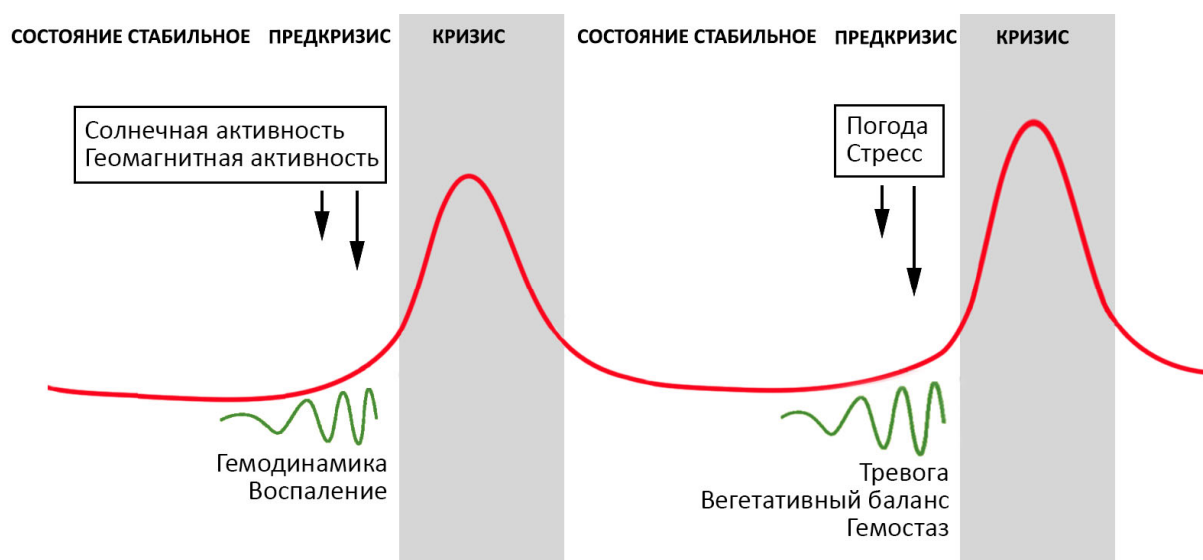


Рисунок 59. Модель нестабильного течения стенокардии.

В периоды нестабильного течения заболевания регуляция физиологических функций становится более сложной, что отражается в преобладании

нелинейных взаимосвязей. По-видимому, линейные взаимосвязи более эффективно работают в рамках обычных границ изменений параметров. Заметим, что широко используемые для решения задачи выделения наиболее информативных прогностических показателей факторный анализ и метод главных компонент основаны на оценке линейной зависимости признаков. Поэтому в свете низких и малодостоверных коэффициентов корреляции между исследуемыми факторами их применение представлялось недостаточно корректным.

В подобных случаях, как показано в настоящем исследовании, искусственные нейронные сети обладают рядом преимуществ: во-первых, способностью выявлять скрытые, нелинейные, многоуровневые связи, форма которых предварительно неизвестна, во-вторых, способностью обучаться при увеличении данных. Активное использование нейронных сетей в последнее время привело к тому, что практически все ведущие разработчики статистических и математических программ (например, StatSoft, SPSS Inc, SAS, MathWork) создали программы искусственных нейронных сетей.

4.3. Принципы разработки и возможности применения методики прогнозирования течения стенокардии

Какой должна быть идеальная методика прогнозирования течения заболеваний. Представляются оптимальными следующие критерии эффективной прогностической системы:

1. Простота выявления прогностических признаков.
2. Динамическая корректировка прогнозных оценок на основе ежедневного мониторинга признаков.
3. Обучаемость - способность к улучшению прогноза по мере увеличения длительности наблюдения и опыта.
4. Индивидуальность - способность учесть уникальные особенности течения заболевания у отдельных пациентов.

5. Универсальность - возможность применения при различных патологических состояниях.
6. Эффективность прогнозирования наиболее тяжелых обострений.
7. Практически приемлемая точность прогноза.

Как нам представляется, предлагаемая методика краткосрочного динамического прогнозирования в определенной степени удовлетворяет большинству описанных критериев.

Оценка неспецифических симптомов достаточно проста и большинство пациентов, включенных в исследование, к концу наблюдения могли легко описать свое состояние. Для исследования вегетативных индикаторов сердечного ритма в настоящее время разработаны портативные устройства, которые не мешают жизненной активности пациентов. Достаточно распространено самостоятельно измерение АД с помощью осциллометрических приборов. Гелиогеофизические и метеорологические данные ежедневно получают многочисленными специализированными учреждениями и вполне доступны, в том числе и через компьютерную сеть Интернет.

Все признаки, используемые для прогнозирования, выявлялись без инвазивного вмешательства и регистрировались исследователем ежедневно в течение 20-30 минутного интервала.

Для выявления зависимостей и выработки прогнозных оценок в настоящей работе применяли нейронные сети, которые обладают уникальной возможностью обучаться и дообучаться в процессе поступления новых данных, что позволяет корректировать и улучшать прогноз клинически значимого симптома. Заметим также, что применение регрессионного анализа для прогнозирования течения заболеваний на других выборках нередко оказываются разочаровывающими, что связывают с достаточной жесткостью подобранной функции (Мостеллер Ф., Тьюки Дж., 1982). Кроме того, снижается эффективность регрессионного метода на выборках с выраженной вариативностью значений, которая нередко имеет место при нестабильных состояниях.

Настоящая методика может быть настроена на индивидуального пациента. Во всех предложенных в настоящее время медицинских прогностических методиках используются групповые оценки прогноза. В то же время следует отметить, что для эффективной работы прогностической модели необходимо достаточно большое количество исходных данных, поэтому нельзя ожидать эффективной работы с первых дней ее применения, что в общем является неизбежным недостатком индивидуальных прогностических систем.

Все изучавшиеся факторы можно отнести к классу неспецифических, а поэтому разработанную прогностическую модель, в отличие от предложенных ранее методик прогнозирования нестабильной стенокардии, можно попытаться использовать для оценки течения других жизненноопасных заболеваний.

Относительная редкость тяжелых обострений стенокардии в форме инфаркта миокарда и внезапной смерти, нередкое развитие их в первые часы-дни после госпитализации или, наоборот, в течение 1-2 мес после выписки из стационара, не позволили изучить развитие осложнений и оценить значение методики для предсказания наиболее тяжелых обострений нестабильной стенокардии. В то же время хорошо известный факт усиления стенокардии перед развитием инфаркта миокарда позволяет в определенной степени экстраполировать полученные данные на более тяжелые осложнения.

Точность прогнозирования нейронной сети на тестовой выборке в настоящем исследовании составила 70-77% при ошибке прогноза в 5% и может расцениваться как приемлемая, поскольку при решении неформализованных задач в разных проблемных областях точность в 70-90% соответствует эффективности решений специалистов-экспертов (Горбань А.Н. и соавт., 1998). Следует отметить, что при увеличении обучающих данных прогностическая способность сети должна возрасти. Кроме того, мы использовали самую простую структуру нейронной сети - однослойную с

небольшим числом нейронов в скрытом слое, и, соответственно, имеется резерв для повышения точности прогнозирования. В частности было показано увеличение точности прогноза при добавлении второго скрытого слоя или применении генетических алгоритмов.

Сравнительный анализ методик прогнозирования нестабильной стенокардии представлен в таблице 71.

Таблица 71. Сравнительная характеристика методик прогнозирования нестабильной стенокардии.

Признак	АНСРР	ESC	КДП
Динамичная оценка	–	–	+
Лаг	1-2 мес	1-2 мес	1-3 дня
Прогнозирование стенокардии	–	–	+
Прогнозирование инфаркта миокарда, внезапной смерти	+	+	?*
Обучаемость	–	–	+
Возможность использования при другой патологии	–	–	+

Примечание. * - недостаточно данных, КДП - методика краткосрочного динамического прогнозирования, АНСРР - Agency for Health Care Policy and Research (1994, 2000), ESC - European Society of Cardiology (2000).

Каким образом можно использовать разработанную в настоящей работе методику краткосрочного динамического прогнозирования течения нестабильной стенокардии? В случае использования данных многих пациентов с нестабильной стенокардией применение методики может выглядеть следующим образом. При поступлении пациента в больницу проводится ежедневное мониторирование экстракардиальных клинических симптомов, вегетативных индикаторов сердечного ритма, а также получают данные солнечной и геомагнитной активности из специализированных центров или через компьютерную сеть Интернет. Собранные данные ежедневно вводятся в компьютерную программу, разработанную на основе искусственных нейронных сетей. Нейронная сеть, обученная на других

пациентах с данной патологией, по полученным данным предсказывает усиление стенокардии в ближайшие 1-3 дня. В случае предсказания усиления стенокардии нужно усиливать антиангинальную и противотромботическую терапию, ограничить режим пациента или отложить выписку из больницы.

С увеличением времени наблюдения ее предсказательная способность должна возрасти. Учитывая, что повышенный риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти сохраняется в течение 30-60 дней, мониторинговое наблюдение желательно проводить в течение этого времени. В то же время методика разработана для предсказания стенокардии и может быть использована в повседневной жизни пациента для самомониторинга состояния и своевременной коррекции режима и лечения.

Если применять методику в индивидуальном варианте, то в нейронную сеть вносятся данные только одного пациента. По мере накопления данных прогностическая способность нейронной сети будет возрастать.

Каковы технические аспекты предлагаемой методики? В амбулаторных условиях можно использовать портативные компьютеры, возможности которых в настоящее время достаточны для того, чтобы работали программы нейронных сетей. Возможна передача данных в обученную нейронную сеть медицинского учреждения через имеющиеся телефонные коммуникации. Весьма перспективны миниатюрные электронные устройства, осуществляющие мониторинг физического состояния человека (АД, ЧСС, температуры и т.д.), разрабатываемые, в частности, фирмой Applied Digital Solutions Inc. Данные этих устройств могут передаваться на спутник или наземную станцию, откуда через компьютерную сеть Интернет ретранслироваться в центр обработки информации.

У некоторых пациентов с устойчивым характером изменений экстракардиальных клинических симптомов перед усилением ангинозных болей возможно использование предсказательной ценности определенных симптомов в амбулаторных условиях.

4.4. Перспективы исследования

Предлагаемая методика работа открывает новые перспективы для исследования проблемы нестабильного течения стенокардии и других заболеваний:

- Изучение краткосрочного прогнозирования наиболее тяжелых осложнений ИБС: инфаркта миокарда и внезапной смерти.
- Изучение влияния новых факторов на многодневное течение стенокардии.
- Использование новых факторов и оптимизация их набора для краткосрочного прогнозирования течения заболевания.
- Применение методики краткосрочного динамического прогнозирования для других заболеваний.
- Изучение патофизиологических механизмов, через которые реализуется установленное влияние факторов.
- Создание портативных приборов и компьютерных программ для самомониторинга состояния пациента.
- Разработка методов краткосрочной профилактики эпизодов усиления ишемии миокарда.

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, искусственных 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.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Башкиров А.А., Власова И.Г. О физиологических механизмах биологических ритмов // Успехи физиол. наук. - 1987. - № 4 - С. 7-13.
2. Агулова Л.П., Опалинская А.М., Кирьянов В.С. Характерные особенности реакций объектов различной природы, чувствительных к изменению космических факторов и действию электромагнитных полей // Биофизические и клинические аспекты гелиобиологии. - Л., 1989. - С. 145-159.
3. Адамчик А.С. Показатели системы гемостаза и морфологического состава крови у здоровых людей при нормальной солнечной активности и солнечной возмущенности // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1974. - №5. - С. 43-46.
4. Алейникова Л.И., Золотарев А.Е. Прединфарктное состояние. - Киев: Здоровье, 1976. - 184 с.
5. Андропова Т.И., Деряпа Н.Р., Соломатин А.П. Гелиометеотропные реакции здорового и больного человека. - Л.: Медицина, 1982. - 482 с.
6. Арнольд В.И. Теория катастроф. - 3-е изд., доп. - М.: Наука, 1990. - 128 с.
7. Бабак А.Ф., Костылев С.С., Псахис М.Б., Чепурных Г.А. Некоторые методологические аспекты спектрального анализа сердечного ритма // Мед. техника. - 1989. - №2. - С. 11-15.
8. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. - М.: Наука, 1979. - 296 с.
9. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1984. - 221 с.
10. Беневоленский В.Н., Воскресенский А.Д. Гелиобиологические исследования: современное состояние и перспективы // Вестн. АН СССР. - 1980. - №10. - С. 54-65.
11. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. - Л. : Наука, 1988. - 262 с.
12. Бондаренко С.С., Тумаков Ф.А. Влияние гриппа и парагриппа на течение ИБС // Тер. арх. - 1992. - №3. - С. 81-83.

13. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. Психофармакология невротических расстройств. - М.: Медицина, 1984. - 288 с.
14. Васильев В.Н., Чугунов В.С. Симпатоадреналовая активность при различных функциональных состояниях. - М.: Медицина, 1985. - 272 с.
15. Введенский В.Л., Ожегин В.И. Магнитное поле человека // Введенский В.Л., Ожегин В.И. Кибернетика живого. - М.: Наука, 1984. - С. 117-131.
16. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. - М.: Медицина, 1998. - 624 с.
17. Виленский Л.И., Аншелевич В.А., Дильдаров И.Е. Влияние метеорологических факторов Риги на частоту сердечно-сосудистых заболеваний // Виленский Л.И., Аншелевич В.А., Дильдаров И.Е. Вопросы климатопатологии в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. - М.: Наука, 1961. - С. 96-103.
18. Витинский Ю.И., Оль А.И., Сазонов Б.И. Солнце и атмосфера Земли. - Л.: Гидрометеиздат, 1976. - 352с.
19. Витинский Ю.И. Солнечная активность. - М.: Наука, 1983. – 192 с.
20. Воронин Н.М. Основы медицинской и биологической климатологии. - М.: Медицина, 1981. – 252 с.
21. Ганелина И.Е., Чурина С.К., Савояров Н.В. Состояние физических факторов внешней среды и частота основных осложнений инфаркта миокарда // Кардиология. - 1975. - №10. - С. 112-118.
22. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М.: Медицина, 1987. – 240 с.
23. Гневышев М.Н., Оль А.И. О методике некоторых гелиобиологических исследований // Гневышев М.Н., Оль А.И. Влияние солнечной активности на биосферу. - М.: Наука, 1982. - С. 216-219.
24. Горбань А.Н., Дунин-Барковский В.Л., Кирдин А.Н. Нейроинформатика. - Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1998. - 296 с.

25. Грацианский Н.А., Маевская Е.Г. Нестабильная стенокардия: результаты повторных эргометрических тестов // Кардиология. - 1982. - № 5. - С. 80-87.
26. Губачев Ю.М., Стамбровский Е.М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. - М.: Медицина, 1981. - 216 с.
27. Губачев Ю.М. Эмоциогенные изменения и психогенные расстройства кровообращения. // Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4 т. / Алмазов И.И., Аронов Д.М., Атьков О.Ю.; Под ред. Е.И. Чазова. - М.: Медицина, 1992. - Т. 4. - С. 223-249.
28. Дзизинский А.А., Куклин С.Г. Сравнение спектрального и резонансно-поисковых методов выявления медленных волн в сердечном ритме. XII Международный конгресс по электрокардиологии. - Минск, 1985.
29. Диодоренко М.А., Пономарев В.А., Макеев В.Б., Ачкасова Ю.Н. К дезадаптации человека при геомагнитных возмущениях // 6-ая Укр. респ. конф. по бионике. - Ужгород, 1981. - С. 121-122.
30. Дришель Г. Динамика регулирования вегетативных функций // Дришель Г. Процессы регулирования в биологии. - М.: Наука, 1960. - С. 125-157.
31. Ермолаев Г.Т., Женич И.П. Метеотропность и метеопрофилактика. - Рига, 1980. - 26 с.
32. Жвирблис В.Е. О воспроизводимости гелиобиологических экспериментов // Жвирблис В.Е. Биофизические и клинические аспекты гелиобиологии. - Л., 1989. - С. 145-160.
33. Закс Л. Статистическое оценивание / Пер. с нем. - М.: Статистика, 1976. - 598 с.
34. Зациорский В.М., Сарсания С.К. Исследование физиологических аритмий сердца // Зациорский В.М., Сарсания С.К. Математические методы анализа сердечного ритма. - М.: Статистика, 1968. - С. 31-50.
35. Инфекционные болезни. Руководство для врачей / Под ред. В. И. Покровского. - М.: Медицина, 1996. - 528 с.
36. Казанчян А.Ф. Анализ продромы и острейшего периода инфаркта миокарда у больных, обследованных по программе "Регистр инфаркта миокарда" в г.Ереване // Кровообращение. - 1988. - № 1. - С. 13-15.

37. Казначеев В.П. Биосистема и адаптация. - Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1973. – 163 с.
38. Кисловский Л.Д. О роли критических явлений при фазовых переходах второго рода в процессах самоорганизации неравновесных систем биосферы. // Биофизические и клинические аспекты гелиобиологии. - Л., 1989. - С. 129-144.
39. Коган А.В., Владимирский Б.М. Функциональное состояние человека оператора: оценка и прогноз // Коган А.В., Владимирский Б.М. Проблемы космической биологии. - Л.: Наука, 1988. - С. 58-212.
40. Колодченко В.П. Заболеваемость инфарктом миокарда в г.Киеве и геомагнитные возмущения // Солн. данные. - 1969. - № 12. - С. 107-110.
41. Колодченко В.П. Распределение заболеваемости инфарктом миокарда и геомагнитные возмущения // Солн. данные. - 1969. - № 12. - С. 111-116.
42. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Гехт Б.М. и др. Солнечно-биосферные связи, биоритмы и некоторые вопросы внутренней медицины // Тер. арх. - 1985. - № 3. - С. 149-153.
43. Комаров Ф.И., Бреус Т.К., Рапопорт С.И. и др. Гелиогеофизические факторы и их воздействие на циклические процессы в биосфере. - М., 1989.
44. Кондратьев В.В., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. Безболевая ишемия миокарда, современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. // Кардиология. - 1997. - № 1. - С. 72-81.
45. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда, современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда // Кардиология. - 1997. - № 2. - С. 90-97.
46. Корнеев В.В., Гарев А.Ф., Васютник С.В., Райх В.В. Базы данных. Интеллектуальная обработка информации. - М.: Медицина, 2000. - 352 с.
47. Кочетов А.М., Козырь Л.Г., Марусенко А.В. Особенности влияния гелиогеомагнитных факторов на организм здорового и больного человека // Актуальные проблемы кардиологии. - М: Медицина, 1977. - 97 с.

48. Кубергер М.Б. Реография. // Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4 т. / Алмазов И.И., Аронов Д.М., Атьков О.Ю.; Под ред. Е.И. Чазова. - М.: Медицина, 1992. - Т. 1. - С. 405-408.
49. Куклин С.Г. Многодневная клиническая оценка состояния больных гипертонической болезнью // Актуальные вопросы клинической медицины. - Иркутск, 1988. - С. 69-70.
50. Кулешова Э.В., Гусаров Г.В., Цаб Н.В. Колебания порога стенокардии у больных ИБС // Тер. арх. - 1992. - № 4. - С. 23-26.
51. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии // М.: Медицина, 1982. - 112 с.
52. Лауцевичус Л.З., Юшкенайте Я.П., Блинструбас С.И. Некоторые показатели солнечной активности, возмущения геомагнитного поля и сердечно-сосудистые катастрофы // Лауцевичус Л.З., Юшкенайте Я.П., Блинструбас С.И. Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. М.: Медицина, 1978. - С. 187-189.
53. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: Российские рекомендации // Кардиология. - 2001. - № 10 (приложение).
54. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев Ю.И. Инфаркт миокарда. - М.: Медицина, 1981. - 109 с.
55. Медведев В.И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных факторов. - Л.: Медицина, 1982. - 104 с.
56. Моисеева Н.И., Любицкий Р.Е. Воздействие гелиофизических факторов на организм человека. - Л.: Медицина, 1986. - 136 с.
57. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агенство, 1995. - 568 с.
58. Мостеллер Ф., Дж. Тьюки. Анализ данных и регрессия. / Пер. с англ. - М.: Статистика, 1982. - 317 с.
59. Музалевская Н.И. Магнитное поле сверхнизких частот малых напряженностей и состояние адаптационного резерва у подопытных животных // Влияние солнечной активности на биосферу. - М.: Наука, 1982. - С. 82-97.

60. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. - 1999. - № 2. - С. 81-85.
61. Никберг И.И., Ревуцкий Е.Л., Сакали Л.И. Гелиометеотропные реакции человека. - Киев: Здоровье, 1986. - 144 с.
62. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. Введение / Пер. с англ. В.Ф. Пастушенко. - М.: Мир, 1990. - 344 с.
63. Новикова К.Ф., Шушаков А.П. Солнечная активность, воздушный фронт и сердечно-сосудистые катастрофы // Новикова К.Ф., Шушаков А.П. Климат и сердечно-сосудистая патология. Л.: Наука, 1965. - С. 171-178.
64. Новикова К.Ф., Рывкин Б.А. Солнечная активность и сердечно-сосудистые заболевания // Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. - М.: Наука, 1971. - С. 164-179.
65. Новикова К.Ф., Бяков В.М., Михеев Ю.П. и др. Вопросы адаптации и солнечная активность // Влияние солнечной активности на биосферу. - М.: Наука, 1982. - С. 9-47.
66. Новикова К.Ф., Скляр А.П., Ильков Л.Н. и др. Влияние солнечной активности на гемокоагуляцию и частоту субконъюнктивальных кровоизлияний у больных с патологией органов кровообращения // Биофизические и клинические аспекты гелиобиологии. - Л.: Наука. - 1989. - С. 23-36.
67. Отнес Р., Эноксон Л. Прикладной анализ временных рядов / Пер. с англ. В.И. Хохлова. - М.: Мир, 1982. - С. 95-98.
68. Палеев Н.П., Каевицер И.М. Реография // Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова: В 4 т. - М.: Медицина, 1982. - Т. 2. - С. 52-52.
69. Парин В.В. Прогнозирование в космической биологии // Парин В.В. Избранные труды. - М.: Наука, 1974. - Т. 2. - С. 187-192.
70. Пиккарди Д. Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли / Пер. с англ. - М.: Наука, 1971. - С. 141-147.
71. Потылчанский Л.С., Рывкин Б.А., Никберг И.И. О планетарном характере влияния солнечной активности на динамику сердечно-сосудистых катастроф // Суд. экспертиза. Сб. 5. - Л., 1977. - С. 100-103.

72. Прессман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. - М.: Мир, 1968. - 87 с.
73. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках / Пер. с англ. М.: Наука, 1985. - 328 с.
74. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.
75. Рождественская Е.Д., Новикова К.Ф. Влияние солнечной активности на фибринолитическую систему крови // Клиническая медицина. - 1969. - № 7. - С. 65-68.
76. Рождественская Е.Д. Влияние гелиогеофизических факторов на состояние гемокоагуляции и их значение в этиопатогенезе и прогнозировании тромбоэмболических и геморрагических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. - Свердловск, 1973. - 41 с.
77. Рождественская Е.Д., Пыльская О.П., Лямова Г.В. Гелиобиологические исследования в кардиологии как метод изучения закономерностей распределения сердечно-сосудистых катастроф в из связи с гелиогеофизическими факторами. // Биофизические и клинические аспекты гелиобиологии. - Л.: Наука, 1989. - С. 15-23.
78. Россиев Д.А. Медицинская нейроинформатика // Нейроинформатика / А.Н. Горбань, В.Л. Дунин-Барковский, А.Н. Кирдин и др. - Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1998. - 296с.
79. Роуз Дж.А., Блекберн Г., Гиллум Р.Ф., Принеас Р.Дж. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. - Женева, 1982. - 223 с.
80. Селье Г. На уровне целого организма / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1972. - 120 с.
81. Симаненков В.И., Порошина Е.Г. Личностные расстройства в практике терапевта. - СПб, 1999. - 25 с.
82. Славова Ц.Н. Смертность от инфаркта миокарда и инсульта в Москве и некоторые метеорологические и гелиофизические факторы // Материалы Всесоюзного симпозиума по вопросам медицинской климатологии, климатотерапии и климатопрофилактики. - М.: Медицина, 1967. - С. 290-292.

83. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. и др. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) // Журн. неврол. псих. - 1999. - № 4. - С. 4-16.
84. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. - М.: Медицина, 2000. - 160 с.
85. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Медицина, 1986. - 244 с.
86. Темникова Н.С. Влияние атмосферного давления на сердечно-сосудистые заболевания. - Л.: Наука, 1977. - 56 с.
87. Токарева А.М. Частота возникновения и течения инфаркта миокарда и грудной жабы в зависимости от метеорологических условий // Вопросы климатопатологии в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 1961. - С. 79-83.
88. Уоссермен Ф. Нейрокомпьютерная техника: теория и практика / Пер. с англ. - М.: Мир, 1992. - 237 с.
89. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. - Л.: Медицина, 1988. - 272 с.
90. фон Бергаланфи Л. Общая теория систем: критический обзор // Исследования по общей теории систем / Пер. с англ. - М., 1969. - С. 23-82.
91. Хакен Г. Синергетика: иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах / Пер. с англ. - М.: Мир, 1985. - 423 с.
92. Чекин В.Я. Влияние метеорологических факторов Севера на возникновение инфарктов миокарда и гипертонических кризов // Вопросы климатопатологии в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. - М.: Медицина, 1961. - С. 117-124.
93. Чернышев М.К. Резонансно-поисковые вычислительные методы анализа скрытых колебательных процессов в живых системах // Чернышев М.К. Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. - М.: Мир, 1976. - С. 11-34.
94. Чернышев М.К., Гаджиев М.П. Математическое моделирование иерархических систем. - М.: Наука, 1983. - 192 с.

95. Чуканов В.В., Куклин С.Г. Анализатор сердечного ритма на базе ЭВМ // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. - Иркутск, 1985. - 41 с.
96. Шабатура Н.Н., Ткачук В.Г., Федько В.А., Палиенко С.Б. Период инфраничных ритмов в интенсивности физиологических процессов в организме человека // Физиол. журн. УССР. - 1987. - № 2. - С. 34-39.
97. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни: Учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1990. - 560 с.
98. 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.: Медицина, 1965. - С. 69-85.
99. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypert. - 1999. - Vol. 7. - P. 151-183.
100. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - P. 912-948.
101. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 36. - P. 970-1062.
102. Airaksinen K.E. Autonomic mechanisms and sudden death after abrupt coronary occlusion // Ann. Med. - 1999. - Vol. 31(4). - P. 240-245.
103. Akselrod S., Gordon D., Shannon D.C., Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. - 1981. - Vol. 213. - P. 220-222.
104. Alexander J.H., Sparapani R.A., Mahaffey K.W. et al. Association Between Minor Elevations of Creatine Kinase-MB Level and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 347-353.
105. Ambrose J.A., Winters S.I., Stern A. et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. - 1985. - Vol. 5. - P. 605-616.

106. Ambrose J.A., Dangas G. Unstable Angina. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment // Arch. Int. Med. - 2000/ - Vol. 160. - P.1.
107. Anderson H.V., Cannon C.P., Stone P.H. et al. One-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - Vol. 26. - P. 1643-1650.
108. Annex B.-H., Denning S.M., Channon K.M. et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes // Circulation. -1995. - Vol. 91. - P. 619-622.
109. Antman E.M., Tanasijevic M.J., Thompson B. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 1996. - Vol. 335. - P. 1342-1349.
110. Antman E.M., Fox K.M., Levine S.L. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Proposed Revisions // Am. Heart. J. - 2000. - Vol. 139(3). - P. 461-475.
111. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making // JAMA. - 2000. - Vol. 284. - P. 835-842.
112. Appel M.L., Saul J.P., Berger R.D., Cohen R.J. Closed loop identification of cardiovascular circulatory mechanisms // Computers in Cardiology 1989. - Los Alamitos: IEEE Press, 1989. - P. 3-7.
113. Appels A., Badar F.W., Badar J. et al. Inflammation, Depressive Symptomatology, and Coronary Artery Disease // Psych. Med. - 2000. - Vol. 62. - P. 601.
114. Araki H., Anann T., Koiwaya Y. et al. Reflex heart rate and blood pressure changes during ST segment elevation in patients with variant angina // Am. Heart J. - 1984. - Vol. 108. - P. 1273-1278.
115. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1773.

116. Azar R.R., Waters D.D. The inflammatory etiology of unstable angina // Am. Heart J. - 1996. - Vol. 132. - P. 1101-1106.
117. Badimon L., Martinez-Gonzalez J., Royo T. et al. A sudden increase in plasma epinephrine levels transiently enhances platelet deposition on severely damaged arterial wall--studies in a porcine model // Thromb. Haemost. - 1999. - Vol. 82(6). - P. 1736-1742.
118. Bahr R.D., Leino V., Christenson R.H. Prodromal Unstable Angina in Acute Myocardial Infarction: Prognostic Value of Short- and Long-Term Outcome and Predictor of Infarct Size // Am. Heart J. - 2000. - Vol. 140(1). - P. 126-133.
119. Barnes P.J. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses // J. Allergy Clin. Immunol. - 1996. - Vol. 98(5 Pt 2). - P. 73-81.
120. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. - P. 613-617.
121. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1976-1980.
122. Barefoot J.C., Brummett B.H., Helms M.J. et al. Depressive Symptoms and Survival of Patients With Coronary Artery Disease // Psych. Med. - 2000. - Vol. 62. - P. 790-795.
123. Baselli G., Cerutti S., Civardi S. et al. Parameter extraction from heart rate and arterial blood pressure variability signals in dogs for the validation of physiological model // Computers in Biology&Medicine.-1988. - Vol. 18. - P. 1-16.
124. Becker R.C., Cannon C.P., Bovill E.G. et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78(2). - P. 142-147.
125. Белоев Й., Калоянова А., Терзиева Л. Ретроспективна оценка на прединфарктния период // Върт. Вол. - 1981. - № 20:4. С. 53-58.
126. Benamer H., Steg P.G, Benessiano J. et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol. 82. - P. 845-850.

127. Bennett P., Carroll D. Cognitive-behavioral interventions in cardiac rehabilitation // *J. Psychosom. Res.* - 1994. - Vol. 38. - P. 169-182.
128. Bernardi L., Lumina C., Ferrary M.R. et al. Relationship between fluctuations in heart rate and asymptomatic nocturnal ischemia // *Int. J. Cardiol.* - 1988. - Vol. 20. - P. 39-53.
129. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G., et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 874-877.
130. Bigger J.T. Components of heart rate variability measured during healing of acute MI. // *Am. J. Card.* - 1988. - Vol. 61. - P. 208-215.
131. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Stability over time of heart rate period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias // *Am. J. Card.* - 1992. - Vol. 69. - P. 718-723.
132. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality rate after myocardial infarction // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85. - P. 164-171.
133. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzsky L.M. et al. Frequency domain measures of heart rate variability to assess risk late after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1993. - Vol. 21. - P. 729-736.
134. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzsky L.M. et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction // *Circulation.* - 1993. - Vol. 88. - P. 927-934.
135. Billman G.E., Hoskins R.S. Time series analysis of heart rate variability during submaximal exercise-evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation // *Circulation.* - 1989. - Vol. 80. - P. 208-215.
136. Black J.L., Allison T.G., Williams D.E. et al. Effect of intervention for psychological distress on rehospitalization rates in cardiac rehabilitation patients // *Psychosomatics.* - 1998. - Vol. 39. - P. 134-143.
137. Blumenthal J.A., Jiang W., Babyak M.A. et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms // *Arch. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 157(19). - P. 2213-2223.

138. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - P. 2557-2567.
139. Braunwald E., Mark D.B., Jones R.H., et al. Unstable angina: diagnosis and management // *Clinical practice guideline*. - AHCPR, NHBLI, 1994.
140. Braunwald E. Unstable Angina. An Etiologic Approach to Management // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2219-2222.
141. Brezinski D.A., Tolfer G.H., Muller J.E. et al. Morning increase on Platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture // *Circulation*. - 1988. - Vol. 78. - P. - 35-40.
142. Brooks W.W., Verrier R.L., Lown B. Influence of autonomic nervous stimulation on protective zone // *Circulation*. - 1981. - Vol. 15. - P. 92-97.
143. Brotons C., Permanyer-Miralda G., Calvo F., et al. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) classification for managing unstable angina // *J. Clin. Epidemiol.* - 1999. -Vol. 52(10). - P. 959-965.
144. Carney M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms // *Ann. Behav. Med.* - 1995. - Vol. 17. - P. 142-149.
145. Carney R.M., Saunders R.D., Freedland K. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 76. - P. 562-564.
146. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction // *Circulation*. -2001. - Vol. 104. - P. 2024.
147. Cavanaugh S.A., Furlanetto L.M., Creech S.D., Powell L.H. Medical Illness, Past Depression, and Present Depression: A Predictive Triad for In-Hospital Mortality // *Am. J. Psychiatry*. - 2001. - Vol. 158. - P. 43-48.
148. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents // *Am. J. Med.* - 2000. - Vol. 108. - P. 2-8.
149. Cohn P.F. Silent ischemia: a timely aspect in CAD. Definition, prevalence, outcome // *Herz*. - 1987. - Vol. 12. - P. 314-317.

150. Cornfield J. Statistical classification methods. Computer diagnosis and diagnostic methods. - Springfield, 1972. - P. 108-130.
151. Coryell W., Noyes R., House J.D. Mortality among outpatients with anxiety disorders // *Am. J. Psychiatry.* - 1986. - Vol. 143(4). - P. 508-510.
152. Covi L., Lipman R., Nair D.M., Crezlinski T. Symptomatic volunteers in multicenter drug trials // *Progr. Neuropsychopharm.* - 1979. - Vol. 3. P. 521.
153. Covinsky K.E., Kahana E., Chin M.H. et al. Depressive Symptoms and 3-Year Mortality in Older Hospitalized Medical Patients // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 130. - P. 563-569.
154. Dangas G., Mehran R., Wallenstein S. Correlation between angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. - Vol. 29. - P. 519-525.
155. Danet S., Richard F., Montaye M. et al. Unhealthy Effects of Atmospheric Temperature and Pressure on the Occurrence of Myocardial Infarction and Coronary Deaths // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 1-7.
156. Deanfield J.E., Selwyn A.P., Chierchia S. et al. Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: it's relation to symptoms and heart rate changes // *Lancet.* - 1983. - Vol. 2. - P. 753-758.
157. Deedwania P.C., Nelson J.R. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring // *Circulation.* - 1990. - Vol. 82. - P. 1296-1304.
158. Deedwania P.C., Carbajal E.V. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective // *Arch. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 151. - P. 2373-2382.
159. Dekker J.M., de Vries E.L., Lengton R. et al. Reproducibility and comparability of short- and long-term heart rate variability measures in healthy young men // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* - 1996. - Vol. 1. - P. 287-292.
160. Dekker J.M., Crow R.S., Folsom A.R. Minute Rhythm Strip Predicts Risk of Coronary Heart Disease and Mortality From Several Causes: The ARIC Study // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 1239.

161. Denollet J., Sys S. U., Stroobant N. et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease // *Lancet*. - 1996. - Vol. 347(8999). - P. 417-421.
162. Denollet J., Brutsaert D.L. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction // *Circulation*. - 1998. - Vol. 97(2). - P. 167-173.
163. Depression Guideline Panel: Depression in Primary Care. - AHCPR, 1993.
164. de Winter R.J., Bholasingh R., Lijmer J.G. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* - 1999. - Vol. 42(1). P. 240-5.
165. Dodson H.W., Hedeman E.R. Problems of differentiation of flares with respect of geophysical effects // *Plan Space Sci.* - 1964. - Vol. 12. - P. 393-418.
166. Duffi R. The Weather and Health // *Environ View.* - 1983. - Vol. 6. - P. 110-112.
167. Dumka V.K., Tandan S.K., Raviprakash V., Tripathi H.C. Central noradrenergic and cholinergic modulation of formaldehyde-induced pedal inflammation and nociception in rats // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 40(1). - P. 41-46.
168. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis In Myocardial Ischemia // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - P. 1545-1556.
169. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods. The ENRICHD investigators // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol. 139(1 Pt 1). - P. 1-9.
170. Esler M., Turbott J., Scharz R. et al. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1982. -Vol. 39. - P. 285-300.
171. Farkouh M.E., Gabriel S.E., Evans R.W. et al. A population-based evaluation of the AHCPR guideline for management of unstable angina: the Olmstead County Chest Pain Study // *Circulation*. - 1996 (suppl I). - P. 10.

172. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. Cardiovascular risk factors in depression. The role of anxiety and anger // *Psychosomatics*. - 1996. -Vol. 37(1). - P. 31-37.
173. Feder A., Olfson M., Fuentes M. et al. Risk of DSM-IV Psychiatric Disorders in Patients With Medically Unexplained Symptoms in an Urban Primary Care Practice // *Psychosomatics*. - 2000. - Vol. 41. P. 157-190.
174. Ferketich A.K., Schwartzbaum J.A., Frid D.J., Moeschberger M.L. Depression as an Antecedent to Heart Disease Among Women and Men in the NHANES I Study // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 1261-1268.
175. Ferreiros E.R., Boissonnet C.P., Pizarro R. et al. Independent Prognostic Value of Elevated C-Reactive Protein in Unstable Angina // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 1958-1963.
176. Fiaccadori E., Maggiore U., Lombardi M. et al. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 58(1). P. 283-292.
177. Fleet R.P., Dupuis G., Marchand A. et al. Panic disorder in coronary artery disease patients with noncardiac chest pain // *J. Psychosom. Res.* 1998. - Vol. 44(1). - P. 81-90.
178. Fleet R.,Lavoie K., Beitman B.D. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature // *J. Psychosom. Res.* - 2000. - Vol. 48(4-5). - P. 347-356.
179. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P. et al. Depression Is a Risk Factor for Coronary Artery Disease in Men. The Precursors Study // *Arch. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 158. - P. 1422-1426.
180. Frasure-Smith N., Prince R. Long-term follow-up of the Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program // *Psychosom. Med.* - 1989. -Vol. 51. - P. 485-513.
181. Frasure-Smith N. In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long-term outcome after acute myocardial infarction in men // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 67. - P. 121-127.
182. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M. Differential long-term impact of in-hospital symptoms of psychological stress after non-Q-wave acute myocardial infarction // *Am. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P. 1128-1134.

183. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival // JAMA. - 1993. - Vol. 270. - P. 1819-1825.
184. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 999-1005.
185. Frasure-Smith N., Lesperance F., Prince R. et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction // Lancet. - 1997. - Vol. 350. - P. 473-479.
186. Fuster V., Badimon L., Cohen M. et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes // Circulation. - 1988. - Vol. 77. - P. 1213-1220.
187. Furlanetto L.M., Cavanaugh C.A., Bueno J.R. et al. Association Between Depressive Symptoms and Mortality in Medical Inpatients // Psychosomatics. - 2000. - Vol. 41. - P. 426-432.
188. Furlong J., Dupuy M., Heinsimer J. Neural Network Analysis of Serial Cardiac Enzyme Data // Am. J. Clinical. Pathology. - 1991. - Vol. 96. - P. 134-141.
189. Galvani M., Bugiardini R., Ferrini D. et al. Angina da sforzo solcata variabile: un'unica definizione per meccanismi differenti? // G. Ital. Cardiol. - 1988. - Vol.18. - P. 97-103.
190. Galvani M., Ottani F., Ferrini D. et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina // Circulation. - 1997. - Vol. 95. P. 2053-2059.
191. Ganchev T., Negrev N., Ilkova R. Adrenergic dependence of the platelet aggregation in rats // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. - 1990. - Vol. 16(1). - P. 46-49.
192. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. et al. Impaired Autonomic Function Is Associated With Increased Mortality, Especially in Subjects With Diabetes, Hypertension, or a History of Cardiovascular Disease: The Hoorn Study // Diabetes Care. - 2001. - Vol. 24. - P. 1793-1798.
193. Ghione S., Mezzasalma L., Del Seppia C., Papi F. Do geomagnetic disturbances of solar origin affect arterial blood pressure? // J. Hum. Hypertens. - 1998. - Vol. 12(11). - P. 749-754.

194. Goldberg R.J., Gurwitz J.H., Gore J.M. Duration of, and Temporal Trends (1994-1997) in, Prehospital Delay in Patients With Acute Myocardial Infarction: The Second National Registry of Myocardial Infarction // Arch. Intern. Med. - 1999. - Vol. 159. - P. 2141-2147.
195. Gordon J.B., Zebede J., Wayne R.R. et al. Coronary constriction with exercise: possible role for endothelial dysfunction and alpha tone // Circ. - 1986. - Vol. 74:suppl 2. - P. 481.
196. Grossman P., Watkins L.L., Wilhelm F.H. et al. Cardiac vagal control and dynamic responses to psychological stress among patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78(12). - P. 1424-1427.
197. Grunhaus L. Clinical and psychobiological characteristics of simultaneous panic disorder and major depression // Am. J. Psychiatry. - 1988. - Vol. 145(10). - P. 1214-1221.
198. Gullette E.C., Blumenthal J.A., Babyak M. et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life // JAMA. - 1997. - Vol. 277(19). - P. 1521-1526.
199. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and Treatment of Depression Following Myocardial Infarction // Am. Fam. Physician. - 2001. - Vol. 64. - P. 641-8,651-2.
200. Gus M., Fuchs F.D., Pimentel M. et al. Behavior of Ambulatory Blood Pressure Surrounding Episodes of Headache in Mildly Hypertensive Patients // Arch. Intern. Med. - 2001. - Vol. 161. - P. 252-255.
201. Haines A.P., Imeson J.D., Meade T.W. Phobic anxiety and ischaemic heart disease // Br. Med. J. - 1987. - Vol. 295. - P. 297-299.
202. Half J.I., Kranz P., Albert F., Fani K. Intravascular platelet aggregation in the heart induced by norepinephrine: microscopic studies // Circulation. - 1972. - P. 46:698.
203. Hamm C.W., Goldmann B.U., Heeschen C. et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 1648-1653.
204. Hamilton M. The clinical distinction between anxiety and depression // Hamilton M. The borderline between anxiety and depression. - Leusden, 1988. - P. 11-21.

205. Harper R.W., Kennedy G., DeSanctis R.W., Hunter A.M. The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction: a study of 577 cases // *Am. Heart J.* - 1979. - Vol. 2. - P. 178-183.
206. Hasko G., Shanley T.P., Egnaczyk G. et al. Exogenous and endogenous catecholamines inhibit the production of macrophage inflammatory protein (MIP) 1 alpha via a beta adrenoreceptor mediated mechanism // *Br. J. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 125(6). - P. 1297-1303.
207. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349. - P. 462-466.
208. 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.
209. Heden B., Ohlin H., Rittner R., Edenbrandt L. Acute myocardial infarction detected in the 12-lead ECG by artificial neural networks // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 1798-1802.
210. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35. - P. 1535-1542.
211. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies // *BMJ.* - 1999. - Vol. 318. - P. 1460-1467.
212. Herrmann C., Brand-Driehorst S., Kaminsky B. et al. Diagnostic Groups and Depressed Mood as Predictors of 22-Month Mortality in Medical Inpatients // *Psych. Med.* - 1998. - Vol. 60. - P. 570.
213. Hofgren C., Karlson B.W., Herlitz J. Prodromal symptoms in subsets of patients hospitalized for suspected acute myocardial infarction // *Heart Lung.* - 1995. - Vol. 24(1). - P. 3-10.
214. Holmvang L., Luscher M.S., Clemmensen P., et al. Very Early Risk Stratification Using Combined ECG and Biochemical Assessment in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: A Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia [TRIM] Substudy // *Circulation.* - 1998. - P. 98:2.

215. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P. et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women: The Stockholm Female Coronary Risk Study // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21(13). - P. 1072-1080.
216. 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. - Vol. 64(3). - P. 197-201.
217. Irvine J., Basinski A., Baker B. et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction: Testing for the Confounding Effects of Fatigue // *Psych. Med.* - 1999. - Vol. 61. - P. 729-738.
218. Itchhaporia D., Snow P.B., Almassy R.J., Oetgen W.J. Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28(2). - P. 515-521.
219. Januzzi J.L, Stern T.A., Pasternak R.C., DeSanctis R.W. The Influence of Anxiety and Depression on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 13.
220. Jenkinson C.M., Madeley R.J., Mitchell J.R., Turner ID. The influence of psychosocial factors on survival after myocardial infarction // *Public. Health.* - 1993. - Vol. 107(5). - P. 305-317.
221. Jones D.A., West R.R. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised controlled trial // *BMJ.* - 1996. - Vol. 313(7071). - P. 1517-1521.
222. Joho S., Asanoi H., Remah H.A. et al. Time-varying spectral analysis of heart rate and left ventricular pressure variability during balloon coronary occlusion in humans: a sympathoexcitatory response to myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 1924-1931.
223. Kaji T., Kohya T., Tomita F., et al. Role of increased sympathetic activity in the genesis of ambulatory ischemia: spectral analysis of heart rate variability. - 1997 (Abstr).
224. Kamath M.V., Ghista D.N., Fallen E.L. et al. Heart rate variability power spectrogram as a potential noninvasive signature of cardiac regulatory system response, mechanisms and disorders // *Heart and Vessels.* - 1987. - Vol. 3. - P. 33-41.

225. Katona F.G., Felix J.I.M. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control // *J. Appl. Physiol.* - 1975. - 39. - P. 801-805.
226. Katz D.A., Griffith J.L., Beshansky J.R., Selker H.P. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. - *JAMA.* - 1996. - Vol. 276. - P. 1568-1574.
227. Kawachi I., Colditz G.A., Ascerio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P. 1992-1997.
228. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the Normative Aging Study // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 2225-2229.
229. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study) // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - Vol. 75. - P. 882-885.
230. Kennedy R.L., Harrison R.F., Burton A.M., et al. An artificial neural network system for diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in the accident and emergency department: evaluation and comparison with serum myoglobin measurements // *Comput. Methods Programs Biomed.* - 1997. - Vol. 52(2). - P. 93-103.
231. Khatun S., Kanayama N., Belayet H.M. et al. Induction of hypercoagulability condition by chronic localized cold stress in rabbits // *Thromb. Haemost.* - 1999. - Vol. 81(3). - P. 449-455.
232. Klaeboe G., Offerstad J.E., Winsnes T., Espelund N. Predictive value of prodromal symptoms in myocardial infarction // *Acta Med. Scand.* - 1987. - Vol. 222. - P. 27-30.
233. Kliger P.E., Miller J.Ph., Bigger T. et al. Decreased heart-rate variability and its association with increased mortality after acute MI // *Am. J. Card.* - 1987. - Vol. 59. - P. 256-262.
234. Klosterkotter J., Hellmich M., Steinmeyer E.M., Schultze-Lutter F. Diagnosing Schizophrenia in the Initial Prodromal Phase // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 58. - P. 158-164.
235. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* - 1985. - Vol. 13(10). - P. 818-829.

236. 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(11). - P. 1867-1871.
237. Kop W.J., Hamulyak K., Pernot C., Appels A. Relationship of blood coagulation and fibrinolysis to vital exhaustion // *Psychosom. Med.* - 1998. - 60(3). - P. 352-358.
238. Kop W.J., Krantz D.S., Howell R.H. et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses // *JACC.* - 2001. - Vol. 37. - P. 1359-1366.
239. Krantz D., Helmers K., Bairey C.N. et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease // *Psychosom. Med.* - 1991. - Vol. 53. - P. 1-12.
240. Krantz D.S., Kop W.J., Santiago H.T., Gottdiener J.S. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction // *Cardiol. Clin.* - 1996. - Vol. 14. - P. 271-287.
241. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment // *Arch. Fam. Med.* - 1994. - Vol. 3(9). - P. 774-779.
242. Kruse J.A., Thill-Baharozian M.C., Carson R.W. Comparison of clinical assessment and APACHE-II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit // *JAMA.* - 1988. - Vol. 260. - P. 1739-1742.
243. Kubzansky L.D., Kawachi I., Spiro A. et al. Is worrying bad for your heart? a prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study // *Circulation.* - 1997. - Vol. 95. - P. 818-824.
244. Kubzansky L.D., Kawachi I., Weiss S.T., Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence // *Ann. Behav. Med.* - 1998. - Vol. 20(2). - P. 47-58
245. Kuller L. Prodromata of sudden death and myocardial infarction // *Adv. Card.* - 1978. - Vol. 25. - P. 61-72.

246. Kuhn C., Muller-Werdan U., Schmitt D.V. et al. Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2000. - Vol. 17. - P. 30-37.
247. Lachenbruch R.A. Some misuse of discriminant analysis // *Methods inf. med.* - 1977. - Vol. 16. - P. 255-258.
248. Lanza G.A., Pedrotti P., Pasceri V. et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina // *JACC.* - 1996. - Vol. 28. - P. 1249-1256.
249. Lanza G.A., Pedrotti P., Rebuffi A.G., et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80(3). - P. 263-267.
250. Larsson P.T., Wallen N.H., Hjerdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89(5). - P. 1951-1957.
251. Lavoie K.L., Fleet R.P. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists // *Can. J. Cardiol.* - 2000. - Vol. 16(5). - P. 653-662.
252. Leclercq J.F., Maisonblanche P., Cauchemez Z.B., Coumel P. Respective role of sympathetic tone and cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring // *Eur. Heart J.* - 1988. - Vol. 9. - P. 1276-1283.
253. Lesperance F., Frasure-Smith N., Theroux P. Depression influences 1-year prognosis in unstable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31. P. 208(a).
254. Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M., Theroux P. Depression and 1-Year Prognosis in Unstable Angina // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 1354-1360.
255. Levine S.P., Towell B.L., Saurez A.M. et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress // *Circulation.* - 1985. - Vol. 71. - P. 1129-1134.

256. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization // *Am. J. Card.* - 2000. - Vol. 86: suppl 2. - P. 3-8.
257. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems // *Mol. Psychiatry.* - 1999. - Vol. 4(4). - P. 317-327.
258. Lindahl B., Venge P., Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group // *Circulation.* - 1996. - Vol. 93. - P. 1651-1657.
259. Lipa B.G., Sturrock P.A., Rogot G. Search for correlation between geomagnetic disturbances and mortality // *Nature.* - 1976. - Vol. 259. - P. 302-304.
260. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 331(7). - P. 417-424.
261. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner R.S. et al. Heart-rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute MI // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 60. - P. 1239-1245.
262. Loricchio M.L., Borghi A., Rusticali G. et al. Heart rate variability, coronary morphology and prognosis of unstable angina // *Eur. Heart J.* - 1995. - Vol. 16,suppl. - P. 471.
263. 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. - Vol. 60(2). - P. 18A-25A.
264. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 315. - P. 1046-1051.
265. Ludwigs U., Csatlos M., Hulting J. Predicting in-hospital mortality in acute myocardial infarction: impact of thrombolytic therapy on APACHE II performance // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2000. - Vol. 34(4). - P. 371-376.
266. Luzak H., Laurig W. An analysis of heart rate variability // *Ergonomics.* - 1973. - Vol. 16. - P. 85-97.

267. Lyketsos C.G., Taragano F., Treisman G.J. et al. Major depression and its response to sertraline in primary care vs. psychiatric office practice patients // *Psychosom.* - 1999. - Vol. 40. - P. 70-75.
268. Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A.J. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques // *Eur. Heart J.* - 1989. - Vol. 10. - P. 1060-1074.
269. Malik M., Camm A.J. Significance of long term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* - 1990. - Vol. 24. - P. 793-803.
270. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1406-1432.
271. Masery A., Chierchia S., Kaski J.S. Mixed angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 1985. - Vol. 56. - P. 30E-36E.
272. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R. et al. Depression and Anxiety As Predictors of Outcome After Myocardial Infarction // *Psych. Med.* - 2000. - Vol. 62. - P. 212-218.
273. McCann B.S., Benjamin G.A., Wilkinson C.W. et al. Plasma lipid concentrations during episodic occupational stress // *Ann. Behav. Med.* - 1999. - Vol. 21(2). - P. 103-110.
274. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E. et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351. - P. 9114:1467-1471.
275. Melina G., Colivicchi F., Bevilacqua E; et al. Blood pressure variations, hemorheological determinants, and platelet aggregation in hypertensive patients with unstable angina // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1995. - Vol. - 17(8). P. 1145-1156.
276. Mezzacappa E.S., Kelsey R.M., Katkin E.S., Sloan R.P. Vagal Rebound and Recovery From Psychological Stress // *Psychosomatic Medicine.* - 2001. - Vol. 63. - P. 650-657.
277. Miwa K., Goto M., Lee J.D. et al. Supersensitivity of coronary arteries in variant angina to spasm induced by intracoronary acetylcholine // *Am. J. Card.* - 1988. - Vol. 61. - P. 77-82.

278. Miwa K., Fujita M, Ejiri M, Sasayama Sh. Usefulness of intracoronary infusion of acetylcholine as a provocative test for coronary artery spasm in patients with vasospastic angina // *Heart vessels*. - 1991. - Vol. 6. - P. 96-101.
279. 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. - P. 762-771.
280. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psych.* - 1979. - Vol. 134. - P. 382-389.
281. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture // *Circulation*. - 1994. - Vol. 90. - P. 775-778.
282. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 3090-3097.
283. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. - Vol. 31. - P. 1460-1465.
284. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 35(2). - P. 358-362.
285. Morrow D.A., Rifai N., Tanasijevic M.J. et al. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy // *Clin. Chem.* - 2000. - Vol. 46(4). - P. 453-460
286. Moser D.K., Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? // *Psychosom. Med.* - 1996. - Vol. 58. - P. 395-401.
287. Munjack D.J., Moss H.B. Affective disorder and alcoholism in families of agoraphobics // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1981. - Vol. 38(8). - P. 869-871.

288. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. et al. The Relationship of Depression to Cardiovascular Disease. *Epidemiology, Biology, and Treatment* // *Arch. Gen. Psych.* - 1998. - Vol. 50. - P. 580-592.
289. Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of The Joint ESC/ACC Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 959-969.
290. Nabel E.G., Barry J., Rocco M.B. et al. Variability of transient myocardial ischemia in ambulatory patients with CAD // *Circulation.* - 1988. - Vol. 78. - P. 60-67.
291. Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S. et al. Association of Influenza Vaccination and Reduced Risk of Recurrent Myocardial Infarction // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 3039.
292. National Heart, Lung and Blood Institute // Study Finds No Reduction in Deaths or Heart Attacks in Heart Disease Patients Treated for Depression and Low Social Support. 2001.
293. Ohman E.M., Armstrong P.W., Christenson R.H., et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 335. - P. 1333-1341.
294. Okasha A., Ismail M.K., Khalil A.H. A Psychiatric Study of Nonorganic Chronic Headache Patients // *Psychosomatics.* - 1999. - Vol. 40. - P. 233-238.
295. Oldenburg B., Martin A., Greenwood J. et al. A controlled trial of a behavioral and educational intervention following coronary artery bypass surgery // *J. Cardiopulm. Rehabil.* - 1995. - Vol. 15. - P. 39-46.
296. Oltrona L., Ardissino D., Merlini P.A. et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 80(8). - P. 1002-1006.
297. Ohlsson M., Ohlin H., Wallerstedt S.M., Edenbrandt L. Usefulness of serial electrocardiograms for diagnosis of acute myocardial infarction // *Am. J. Card.* - 2001. - Vol. 88. - P. 478-481.
298. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? // *Heart.* - 1999. - Vol. 82(4). - P. 477-481.

299. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker sympathovagal interaction in men and conscious dog // *Circ. Res.* - 1986. - Vol. 59. - P. 178-193.
300. The PARAGON investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 2386-2395.
301. Patel D.J., Holdright D.R., Knight C.J. et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram // *Heart.* - 1996. - Vol. 75(3). - P. 222-228.
302. Patric J.M., Gibson Z., Hanley S.P. Within-breath modulation of the triggering of extrasystoles in man // *Clin. Science.* - 1984. - Vol. 67. - P. 225-227.
303. Patterson S.M., Krantz D.S., Gottdiener J.S. et al. Prothrombotic effects of environmental stress: changes in platelet function, hematocrit, and total plasma protein. - *Psychosom. Med.* - 1995. - Vol. 57(6). - P. 592-599.
304. Pedretti R.F.E., Barga S.S., Colombo E. et al. Prediction of late arrhythmia events after acute myocardial infarction by time and frequency domain measures of heart rate variability // *Eur. Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - P. 71-82.
305. Pedretti R.F.E., Barga S.S., Laporta A. et al. Heart rate variability after myocardial infarction: a useful tool for predicting of life-threatening ventricular arrhythmias in the thrombolytic era // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 29.
306. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and Cardiac Mortality. Results From a Community-Based Longitudinal Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 58. - P. 221-227.
307. Peveler R., Kilkenny L., Kinmonth A.L. Medically unexplained physical symptoms in primary care: a comparison of self-report screening questionnaires and clinical opinion // *J. Psychosom. Res.* - 1997. - Vol. 42(3). - P. 245-252.

308. Pierdomenico S.D., Bucci A., Costantini F. et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 31(7). P. 1627-1634.
309. Pignalberi C., Patti G., Chimenti C. et al. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32(3). - P. 613-619.
310. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1488-1497.
311. Polanczyk C.A., Lee T.H., Cook E.F. et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - Vol. 32. - P. 8-14.
312. Pomeranz M., Macaulay R. J. B., Caudill M. A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 148. - P. 151-153.
313. Pratt L.A., Ford L.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 3123-3129.
314. The PRISM-PLUS study investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 338. - P. 1488-1497.
315. The PROGRESS study investigators. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* - 2001. - Vol. 358. - P. 1033-1041.
316. Prosch S, Wendt CE, Reinke P. et al. A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation // *Virology.* - 2000. - Vol. 272(2). - P. 357-365.
317. Puca F., Genco S., Prudenzano M.P. et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy // *Cephalalgia.* - 1999. - Vol. 19(3). - P. 159-164.

318. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 436-443.
319. Ragland D.R., Brand R.J. Type A behavior and mortality from coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* - 1988. - Vol. 318. - P. 65-69.
320. Rawlings R.R. A methodology for construction of multivariate diagnostic instruments // *Comput. BioMed. Res.* - 1982. - Vol. 15. - P. 228-239.
321. Rechlin T., Weis M., Aspitzer A., Kaschka H. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? // *J. Affect. Disord.* - 1994. - Vol. 32. - P. 271-275.
322. Rehr R., Disciascio G., Vevtrovec G., Cowley M. Angiographic morphology of coronary artery stenosis in prolonged rest angina: evidence of intracoronary thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1989. - Vol. 14. - P. 1429-1437.
323. Reina A., Vazquez G., Aguayo E. et al. Mortality discrimination in acute myocardial infarction: comparison between APACHE III and SAPS II prognosis systems. PAEEC Group // *Intensive Care Med.* - 1997. - Vol. 23(3). - P. 326-330.
324. Roach M.J., Connors A.F., Dawson N.V. et al. Depressed Mood and Survival in Seriously Ill Hospitalized Adults // *Arch. Intern. Med.* - 1998. - Vol. 158. - P. 397-404.
325. Rompelman O. The assessment of fluctuations in heart rate // *The study of heart rate variability.* - Oxford, 1980. - P. 59-76.
326. Roose S.P., Laghrissi-Thode F., Kennedy J.S. et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease // *JAMA.* - 1998. - Vol. 279. - P. 287-91
327. Rossetti E., Fragasso G., Xuereb R.G. et al. Antiischemic effects of intravenous diazepam in patients with coronary artery disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 24(1). - P. 55-58.
328. Rossi E.C. Interaction between epinephrine and platelets: a multidisciplinary approach // de Gaetano G, Garattini S. *Platelets: A multidisciplinary approach.* - New York: Raven Press, 1978. - 355 p.

329. Rouillon F., Chignon J.M. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders: Controversies and perspectives // Proceedings of meeting held in Paris 9 June 1992. - P. 26-34.
330. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation*. - 1999. - Vol. 99(16). - P. 2192-217.
331. Rozzini R., Sabatini T., Frisoni G.B., Trabucchi M. Association Between Depressive Symptoms and Mortality in Elderly People // *Arch. Int. Med.* - 2001. - Vol. 161. - P. 2.
332. Russo J., Katon W., Sullivan M. et al. Severity of somatization and its relationship to psychiatric disorders and personality // *Psychosomatics*. - 1994. - Vol. 35. - P. 546-556.
333. Rutledge T., Linden W., Davies R.F. Psychological risk factors may moderate pharmacological treatment effects among ischemic heart disease patients // *Psychosom. Med.* - 1999. - Vol. 61(6). - P. 834-841.
334. Rutledge T., Reis S.E., Olson M. et al. History of anxiety disorders is associated with a decreased likelihood of angiographic coronary artery disease in women with chest pain: the WISE study // *JACC*. - 2001. - Vol. 37. - P. 780-785.
335. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 1016-1030.
336. Saito M., Akiyoshi M., Shimizu Y. Possible role of the sympathetic nervous system in responses to interleukin-1 // *Brain Res. Bull.* - 1991. - Vol. 27(3-4). - P. 530-538.
337. 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(10). - P. 721-726.
338. 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 460-464.
339. Sands K.E.F., Appel M.L., Lilly L.S. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplantant recipients // *Circulation*. - 1989. - Vol. 79. - P. 76-83.

340. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Myocardial Infarction // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 1894.
341. Savino M., Perugi G., Simonini E. et al. Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? // *J. Affect Disord.* - 1993. - Vol. 28(3). - P. 155-163.
342. Sayers B.McA. Signal analysis of heart rate variability // *The study of heart rate variability*. - Oxford, 1980. - P. 27-58.
343. Scardi S., Borgioni L., Cesanelli R. et al. Valutazione della ripetibilità del test da sforzo in pazienti con cardiopatia ischemica // *G. Ital. Cardiol.* - 1990. - Vol. 90. - P. 329-336.
344. Schulz R., Beach S.R. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study // *JAMA*. - 1999. - Vol. 282. - P. 2215-2219.
345. Schneiderman N. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHED) Patients. - Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1994. - Publication NHLBI-HC-94-28.
346. Schoder H., Silverman D.H., Campisi R. et al. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease // *J. Nucl. Med.* - 2000. - Vol. 41(1). - P. 11-16.
347. 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. - Vol. 43. - P. 468-476.
348. Selwyn A.P., Shea M., Deanfield J.E. et al. Character of transient ischemia in angina pectoris // *Am. J. Card.* - 1986. - Vol. 58. - P. 21-25.
349. Seres Garcia L., Valle Tudela V. Current prognosis of unstable angina. The results of clinical studies // *Rev. Esp. Cardiol.* - 1999. - Vol.52, Suppl. 1. - P. 61-66.
350. Sesso H.D., Kawachi I., Vokonas P.S., Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study // *Am. J. Card.* - 1998. - Vol. 82. - P. 851-856.

351. Shekelle R.B., Hulley S.B., Neaton J.D. et al. The MRFIT behavior pattern study, II: type A behavior and the incidence of coronary heart disease // *Am. J. Epidemiol.* -1985. - Vol. 122. - P. 559-570.
352. Shoemaker W.C., Wo C.C.J., Chan L. et al. Outcome Prediction of Emergency Patients by Noninvasive Hemodynamic Monitoring // *Chest.* - 2001. - Vol. 120. - P. 528-537.
353. Siegrist J., Peter R., Cremer P., Seidel D. Chronic work stress is associated with atherogenic lipids and elevated fibrinogen in middle-aged men // *J. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 242(2). - P. 149-156.
354. Siscovick D.S., Schwartz S.M., Corey L. et al. Chlamydia pneumoniae, Herpes Simplex Virus Type 1, and Cytomegalovirus and Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease Death in Older Adults: The Cardiovascular Health Study // *Circulation.* - 2000. - Vol. 102. - P. 2335.
355. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E. et al. Brief interval heart period variability by different methods of analysis correlates highly with 24 h analyses in normals // *Biol. Psychol.* - 1994. - Vol. 38. - P. 133-142.
356. Solomon D.H., Stone P.H., Glynn R.J. et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy // *JACC.* - 2001. - Vol. 38. - P. 969-976.
357. Stein P.K., Carney R.M., Freedland K.E. et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease // *J. Psychosom. Res.* - 2000. - Vol. 48(4-5). - P. 493-500.
358. Stoupel E., Petrauskiene J., Abramson E. et al. Relationship between deaths from stroke and ischemic heart disease-environmental implications // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 10(2). - P. 135-145.
359. Stoupel E., Israelevich P., Gabbay U. et al. Correlation of two levels of space proton flux with monthly distribution of deaths from cardiovascular disease and suicide // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 11. P. 63-71.
360. 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.

361. Sullivan M.D., LaCroix A.Z., Spertus J.A. et al. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease // *Am. J. Card.* - 2000. - Vol. 86. - P. 1135-1138.
362. Takusagawa M., Komori S., Umetani K. et al. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina // *Heart.*- 1999. Vol. 82(1). - P. 75-81.
363. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease: FRISC Study Group (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 4204-4210.
364. Tzivoni D., Gavish A., Benhorin J. et al. Day-by-day variations of myocardial ischemic episodes in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 60. - P. 1003-1005.
365. van Boven A.J., Brouwer J., Crijns H.J., et al. Differential autonomic mechanisms underlying early morning and daytime transient myocardial ischemia in patients with stable CAD // *Br. Heart J.* - 1995. - Vol. 73. - P. 134-138.
366. van Boven A.J., Jukema J.W., Haaksma J. et al. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function // *Am. Heart J.* - 1998. - Vol. 135(4). - P. 571-576.
367. van Den Heuvel A.F.M., Van Veldhuisen D.J., Bartels G.L. et al. Differential anti-ischaemic 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.
368. Vardas P.E., Kochiadakis G.E., Manios E.G. et al. Spectral analysis of heart rate variability before and during episodes of nocturnal ischemia in patients with extensive coronary artery disease // *Europ. Heart J.* - 1996. -Vol. 17. - P. 388-393.
369. Verrier R.L., Lown B. Neural influence and sudden cardiac death // *Adv. Cardiol.* - 1978. - Vol. 25. - P. 155-168.
370. Verthein U., Kohler T. The correlation between everyday stress and angina pectoris: a longitudinal study // *J. Psychosom. Res.* - 1997. -Vol. 43(3). - P. 241-245.

371. von Kanel R., Mills P.J., Fainman C., Dimsdale J.E. Effects of Psychological Stress and Psychiatric Disorders on Blood Coagulation and Fibrinolysis // *Psychosomatic Medicine*. - 2001. - Vol. 63. - P. 531-544.
372. Ustin B.T., Sartorius N. Mental illness in general health practice: An international study. - NY, 1995.
373. Wasson J.H., Sox H.S., Neff R.K., Goldman L. Clinical prediction rules: Applications and methodological standards // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - Vol. 313. - P. 793-799.
374. Watkins L.L., Grossman P., Krishnan R., Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate // *Psychosom. Med.* - 1998. - Vol. 60(4). - P. 498-502.
375. Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease // *Am. Heart J.* - 1999. - Vol. 137. - P. 453-457.
376. Willerson J., Golino P.E.J., Campbell W., Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications // *Circulation*. - 1989. - Vol. 80. - P. 198-205.
377. Williams A.E., Freeman M.R., Chisholm R.J. et al. Angiographic morphology in unstable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 1988. - Vol. 62. - P. 1024-1027.
378. Williams R.B., Littman A.B. Psychosocial factors: role in cardiac risk and treatment strategies // *Cardiol. Clin.* - 1996. - Vol. 14. - P. 97-104.
379. Woiciechowsky C., Schoning B., Daberkow N. et al. Brain-IL-1beta induces local inflammation but systemic anti-inflammatory response through stimulation of both hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system // *Brain Res.* - 1999. - Vol. 816. - P. 563-571.
380. Yasue H., Touyama M., Kato H. et al. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary-artery spasm: documentation by coronary arteriography // *Am. Heart J.* - 1976. - Vol. 91. - P. 148-155.
381. Yoshida K., Utsunomiya T., Morooka T. et al. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test // *Int. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 70(2). - P. 155-163.

382. Zahn R., Schiele R., Seidl K. et al. Acute myocardial infarction occurring in versus out of the hospital: patient characteristics and clinical outcome // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 182-186.
383. 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.
384. Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A. et al. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database // Crit. Care Med. - 1998. - Vol. 26(8). - P. 1317-1326.
385. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S. et al. Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160. - P. - 1818-1823.

Приложение

Кодировка клинических симптомов

1. ПРИЗНАК: 0 - нет информации, 1 - нет, 2 – да.

№ признака:

Психические симптомы		Кардиологические симптомы	
хорошее настроение	2	боли в области сердца	19
сниженное настроение	52	кардиалгии	70
апатия	5	стенокардия покоя	72
тревога	6	стенокардия напряжения	73
страх	76	стенокардиоподобные боли	71
раздражительность	3	одышка	65
агрессивность	69	аритмии (перебои, сердцебиение)	20
возбуждение	82	синдром Рейно	83
сон	1		
слабость	4		
метаморфопсия	98		
общий дискомфорт	96		
«ком в горле»	79		
Неврологические симптомы		Вегетативные симптомы	
головная боль	10	неудовлетворенность вдохом	8
головокружение	11	зябкость	14
мелькание мушек	12	чувство жара	15
шум (в ушах, голове)	13	озноб	16
боли	17	поллакиурия	40
парестезии	18	потливость	51
судороги	45	слюнотечение	68
слабость в конечности	62	сухость во рту	50
дизартрия	81	тремор	61
гиперестезия кожи	84	полиурия	69
шаткая походка	92	сердцебиение	21
тяжесть	85		
икота	100		
боли в спине (шее, грудной клетке, пояснице)	26-28		

Респираторные симптомы		Гастроэнтерологические симптомы	
чихание	23	боли в животе	36
заложенность носа	24	аппетит	30
насморк	49	неприятные ощущения во рту	55
охриплость	25	изжога	32
воли в горле	26	отрыжка	33
воли в придаточных пазухах	28	тошнота	34
кашель	29	рвота	35
слезотечение	64	вздутие	58
светобоязнь	87	урчание	59
заложенность уха	54	стул	37
першение в горле	27	тенезмы	38
Разные симптомы		Уронефрологические симптомы	
зуд	46	никтурия	39
жажда	31	поллакиурия	40
		воли при мочеиспускании	41
		ложные позывы	42
		затруднение при мочеиспускании	99
		чувство неполноты опорожнения мочевого пузыря	80

2. ХАРАКТЕР: 0 - нет информации, 1 - нет

Признак	Характер	Код	Признак	Характер	Код
Боль	давящая	2	Сон	поверхностный	9
	сжимающая	3		просыпания	10
	колющая	4		засыпание позднее	11
	ноющая	5		засыпание раннее	24
	жгучая	6		пробуждение позднее	23
	схваткообразная	7		пробуждение раннее	12
	распирающая	8		сонливость	13
	режущая	25		сон днем	21
	неопределенная	27		сон хороший	22
	щемящая	28		бессонница	26
	пульсирующая	29		тревожные сновидения	14
			Стул	оформленный	17

				жидкий	18
Парестезии	онемение	15	Кашель	сухой	19
	бегание мурашек	16		влажный	20

3. ЛОКАЛИЗАЦИЯ:

0 - нет информации, 1 - нет.

1-правая, 2-левая, 3-правая и левая

лобная	2	загрудинная	18
височная	3	область сердца	19
теменная	4	верхушка	20
затылочная	5	передняя грудная стенка	67
подчелюстная	6	спина	63
нижняя челюсть	55	лопатка	49
половина головы	7	передне-верхняя	21
диффузная	8	передне-нижняя	22
мигрирующая	9	задне-верхняя	23
скальп	53	задне-нижняя	24
лицо	64	надлопаточная	56
горло	52	надключичная	57
уши	10	боковая	25
глаза	11	шейный	26
язык	12	трудной	27
нос	13	поясничный	28
щеки	14	межлопаточная	66
губы	15		
десны	16		
зубы	17		
эпигастрий	30	икроножные мышцы	54
подреберье	31	ягодичная	50
мезогастрий	32	бедро	39
латеральный	33	голень	40
надлобковый	34	стопа	41
подвздошный	35	нога	59
живот	61	вены нижних конечностей	68
анус	29		
гениталии	48	плечевой сустав	42
плечо	36	локтевой	43
предплечье	37	лучезапястный	44
кисть	38	тазобедренный	45

рука	58	коленный	46
пальцы рук	65	голеностопный	47
все тело	51	грудинно-ключичный	62

5. ИРРАДИАЦИЯ: 0- нет информации, 1- нет, 2-да. =Локализация.

6. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ: 0- нет информации, 1- нет, 2-секунды, 7-минуты 1-10, 8-минуты 10-30, 9-минуты 30-60, 10-часы, 6-постоянно.

7. ЧАСТОТА: 0-нет информации, цифрой- количество, 99- несколько раз (5-8), 98- много раз (9 и более).

8. СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА: 1- нет, 2- да.

9. ИНТЕНСИВНОСТЬ: 0- нет информации, 1- нет, 2- слабо, 3- умеренно, 4- сильно, 5- очень сильно.

10. ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ: 0- нет информации, 1- нет, 2- да.

физическая нагрузка	1	кашель	6
интеллектуальная нагрузка	2	дыхание	7
эмоциональная нагрузка	3	прием пищи	8
изменение положения тела	4	дефекация	19
движение головой	5	охлаждение	9
подъем тяжести рукой, опора на руку	41	перегревание	10
в покое	11	лекарства	23
позыв к мочеиспусканию	12	курение	30
изменение погоды	13	подъем АД	37
электротранквилизация	14	пальпация	38
мочегонные	15	переход в ортостаз	39
шум	16	менструации	40
боль	17	глотание	20
плохой сон	18	кошмарные сновидения	42
напряжение мышц шеи	21	новокаиновая блокада	33
проба Зимницкого	22	давление на межреберья	29
ходьба	24	курение	30
движения конечностей, в суставе	25	лихорадка	31
разговор	26	в покое	32
яркий свет	27	давление на паравертебральные точки	34
велозергометрия	28		

11. КУПИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ: 0- нет информации, 1- нет.

признак	код	признак	код
покой физический	3	эффект нитроглицерина до 5 мин	1
покой интеллектуальный	4	эффект нитроглицерина до 10 мин	2
покой эмоциональный	5	эффект нитроглицерина до 15 мин	27
изменение положения головы, тела, конечностей	6	анальгетики	7
прием пищи	16	спазмолитики	8
массаж	18	гипотензивные	9
движение	19	мочегонные	10
стул	21	антиангинальные	11
тепло	22	седативные	12
рвота	24	транквилизаторы	13
ортопноэ	25	электротранквилизация	15
движение в суставе	26	новокаиновая блокада	17

12. ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНОГО СОСТОЯНИЯ: 0- нет информации

1. Отечность век: 1- нет, 2- слабая, 3- умеренная, 4 - сильная, 5 - очень сильная
2. Мимика: 1 - вялая, 2 - адекватная, 3 - оживленная.
3. Цвет кожи рук; 1 - обычный, 2 - бледный, 3 - гиперемия, 4 - цианоз.
4. Влажность ладоней: 1 - сухие, 2 - нормальные, 3 - повышенная
5. Температура кистей: 1-холодные, 2-обычной температуры, 3-горячие
6. Манера держать себя: 1 - напряженная, 2 - слегка напряженная, 3 - спокойная.
7. Речь: 1- медленная, 2 - обычная, 3 - быстрая.
8. Контакт: 1-хороший, 2-без особенностей, 3-формальный.
9. Конъюнктивит: 1- нет, 2-слабый, 3-умеренный, 4-сильный, 5-очень сильный.

10. Геморрагии: 1- нет, 2 - слабые, 3 - умеренные, 4 - сильные, 5 - очень сильные.

11. Герпес: 1- нет, 2-слабый, 3-умеренный, 4-сильный, 5-очень сильный.

12. Дерматит: 1 - нет, 2-слабый, 3-умеренный, 4-сильный, 5-очень сильный, 6 - новые локализации.

13. Фолликулит: 1 - нет, 2-слабый, 3-умеренный, 4-сильный, 5-очень сильный, 6 - новые локализации

14. Болезненные лимфоузлы (подчелюстные): 1 - нет, 2 - есть.

15. Температура: цифрой.