

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМНОГО ГОМЕОКИНЕЗА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Сараев И.А.¹, Васильева Д.А.¹

¹ФБГОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru

В статье приводятся данные о возможности получения дополнительной дифференциально-диагностической информации о наиболее вероятном исходе ОКС без подъема сегмента ST на основе анализа нелинейной динамики информационного показателя кардиоритма – его относительной энтропии в первые 2 суток госпитализации 60 больных с обострением клиники ИБС. Установлено, что типичные для развития не Q-инфаркта миокарда как исхода ОКС изменения гомеокинеза, подтвержденного наличием маркеров некроза миокарда – тропонинов, находят отражение в параметрах, характеризующих сдвиги комплексного строения топологии аттрактора энтропии кардиоритма. Предложенные показатели структуры аттрактора энтропии кардиоритма, рассматриваемые как дополнительные информативные признаки обратимого или необратимого поражения миокарда, достоверно различаются в области низкочастотных уровней системного регулирования с периодом процессов 60–120 сек с увеличением вероятности дифференцирования состояния больных с неясным исходом ОКС к концу 2-х суток госпитализации. Получение дополнительных уточняющих признаков обострения коронарной болезни помимо лабораторных маркеров расширяет возможности диагностики без дополнительных затрат в связи с использованием в качестве базового материала данных общепринятого инструментального обследования не требующих применения новых средств инструментального контроля состояния пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, не Q-инфаркт миокарда, дифференциальный диагноз, случайно-подобная динамика системного гомеокинеза, аттрактор энтропии синусового кардиоритма.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ORGANIZATION OF SYSTEMIC GOMEOKINESIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Sarayev I.A.¹, Vasilyeva D.A.¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru

In the article the data on the possibility of obtaining additional differential diagnostic information about the most probable outcome of ACS without ST segment elevation on the basis of the analysis of the nonlinear dynamics of the information index of cardiorhythm - its relative entropy in the first 2 days of hospitalization of 60 patients with exacerbation of the IHD clinic are presented. It was established that typical for the development of non-Q myocardial infarction as an outcome of ACS of a change in homeokinesis confirmed by the presence of markers of myocardial necrosis - troponins, are reflected in parameters characterizing the shifts in the complex structure of the topology of the attractor of the entropy of cardiac rhythm. The proposed indicators of the structure of the attractor of the entropy of cardiac rhythm, considered as additional informative signs of reversible or irreversible damage to the myocardium, significantly differ in the region of low-frequency levels of system regulation with a process period of 60-120 sec with an increase in the probability of differentiation of patients in condition of an unclear result of ACS by the end of 2 days of hospitalization. Obtaining additional clarifying signs of the exacerbation of coronary artery disease in addition to laboratory markers broadens the diagnostic capabilities without additional costs in connection with the use of routine instrumental examination as a basic material that does not require the use of new means of instrumental monitoring of patients' condition.

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevation, not Q myocardial infarction, differential diagnosis, random-like dynamics of systemic homeo- kinesis, attractor of entropy of sinus cardiorhythm,

Попытки получить новые возможности для описания объективных закономерностей поведения сложных живых систем, и в том числе человеческого организма, основываются на внедрении ряда современных научных подходов, одним из которых выступает синергетика [1-3]. Исследования последних 20 лет, используя ее возможности, позволили установить, что

транзиторные эпизоды ишемии миокарда сопровождаются функциональными сдвигами, которые можно распознавать по характерным перестройкам структуры динамики кардиоритма и его энтропии, представленным в виде странного аттрактора, существующего в фазовом пространстве системы [4-6]. Это явление связано с базовой способностью организма как сложного объекта генерировать случайно-подобное поведение. При его дестабилизации на фоне развивающейся патологии возникает переходный процесс, который приводит к изменению степени хаотизации динамики контролируемых параметров, характеризующих устойчивость системного гомеостатического регулирования [7-10]. В этой связи такое проявление ИБС, как острый коронарный синдром (ОКС), представляет собой наиболее привлекательный с точки зрения изучения переходных процессов феномен. В частности, правомерно допущение о том, что не только преходящие, но и необратимые изменения в миокарде, возникающие в результате наиболее неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома (ОКС), приводят к появлению в структуре организации гомеостатического регулирования сдвигов, которые могут быть поставлены в однозначное соответствие такому клиническому сценарию, фактически являясь его маркерами. С практической точки зрения наиболее неоднозначной является вариант ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБП ST). Причем сложности в верификации диагноза возникают особенно в 1-е сутки обострения симптоматики, поскольку исход нарушения коронарного кровотока с возможной трансформацией в не трансмуральный инфаркт миокарда имеет достаточно неопределенную вероятность, зависящую от множества факторов. При наличии ОКСБП ST в условиях альтернатив исхода обострения ИБС представляется актуальным расширение возможностей дифференциальной диагностики.

Целью исследования стала разработка альтернативного подхода к оценке состояния больных, в основе которого лежат новые возможности анализа структуры системного гомеостатического регулирования на основе оценки свойств его нелинейной динамики как маркера исходов ОКС – нестабильной стенокардии (НС) или инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных ИБС (15 женщин и 45 мужчин), находившихся в блоке интенсивной терапии (БИТ) отделения неотложной кардиологии, в связи с развитием ОКСБП ST. У половины пациентов клиническая картина соответствовала нестабильной стенокардии III В класса по Ю. Браунвальду (НС) без повышения уровня тропонинов I и T на фоне затянувшегося ангинозного приступа. У остальных 30 обследованных лиц 2-суточное наблюдение выявило наличие подъема уровня тропонинов на фоне типичной динамики ЭКГ, соответствовавшего исходу ОКС в не Q-ИМ, что позволило сформировать 1-ю (НС) и 2-ю (ИМ) группы с равным числом больных – по 30 человек в

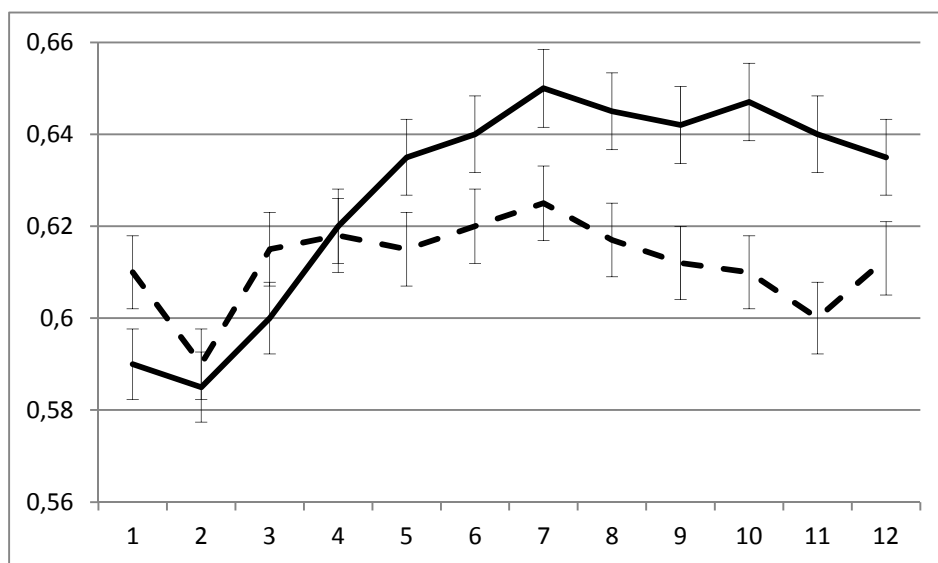
каждой. Средний возраст пациентов был $53,4 \pm 5,6$ года. Анамнез ИБС составлял $5,6 \pm 1,7$ года. В качестве сопутствующего заболевания в 43 (72%) случаях выявили гипертоническую болезнь. Распределение данных признаков в 1–2 группах было практически одинаковым, не имевшим статистически значимых различий. Больные с наличием постинфарктного кардиосклероза и со стойкими нарушениями синусового ритма в исследование не включались. Всем пациентам в БИТ осуществлялись обследование и терапия ОКСБП ST согласно общеизвестным рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2015 г. [11]. В 26,7% случаев (8 из 30 больных 2-й группы) окончательное суждение о наличии необратимого повреждения миокарда стало возможным на 2-е сутки госпитализации, в связи с поздним повышением маркеров некроза. Одновременно с рутинным мониторингом кардиоритма фиксировали кардиоинтервалограмму с точностью измерения RR до 1 мс и ее непрерывным информационным анализом для получения искомого параметра – относительной энтропии (далее – энтропии) динамического процесса. Ее стартовую дату получали с помощью формулы К. Шеннона по 200-м последовательным значениям RR интервалов [12]. Далее непрерывно методом «бегущего окна» расчет повторялся при сдвиге массива данных на 1 дату по оси времени. Таким образом, получалась и непрерывно наращивалась выборка значений энтропии синусового кардиоритма, с интегральных позиций характеризовавшей поведение сложной системы, выведенной из состояния относительного равновесия на фоне ОКС. Дальнейший анализ сдвигов энтропии проводился в рамках концепции случайно–подобного поведения феномена системного гомеокинеза в условиях переходного процесса на фоне обострения ИБС. Динамика энтропии кардиоритма была представлена в результате процедуры восстановления ее странного аттрактора (далее – аттрактора) по алгоритму Джуа-Паркера в виде локального притягивающего множества в виртуальном n-мерном пространстве состояний [13]. Топология этого объекта, полученного на основе преобразований временных рядов экспериментальных данных, служила материалом для получения альтернативной дополнительной количественной и качественной информации о функциональном состоянии больных [14; 15]. Статистическая обработка и ее представление проводились с помощью прикладных пакетов программ Statistica, Excel. Результаты показаны в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ($M \pm m$). После проверки распределения выборок на нормальность межгрупповое попарное сравнение данных проводили с помощью t-теста и критерия Стьюдента. Достоверность отличий соответствовала $p < 0,05$. Исследование проводилось при положительном решении локального этического комитета согласно требованиям, предусмотренным национальными и международными регламентирующими документами с информированного согласия пациентов на использование их данных (результаты

общепринятого кардиомониторинга) для последующей обработки согласно предложенному алгоритму с целью получения дополнительной диагностической информации.

Результаты исследования и их обсуждение

За первые 2 суток наблюдения аттрактор энтропии кардиоритма восстанавливали за каждые последовательные 2 часа наблюдения. Затем, используя феномен неравномерности расположения точек – отсчетов, генерируемых системой на детерминированно-хаотической фазовой траектории энтропии, сканировали ее с последовательно наращиваемой в полосе 10-210 мерностью динамического процесса. Полученные для каждого случая семейства кривых неравномерности хаотичности рассматривались как отражение реально существующих частотных уровней иерархии системы интегральной регуляции и позволяли получить представление о внутренней структуре аттрактора энтропии как объекта, являющегося аналитической моделью системного гомеокинеза в его проекции на хронотропную функцию сердца. Неравномерность степени хаотичности динамики энтропии соответствовала базовому свойству топологии ее аттрактора, которое определяется как комплексность. Это свойство проявлялось тем, что по мере развертывания динамического процесса в n -мерном пространстве в теле аттрактора формировались сгущения и разрежения точек - отсчетов, генерируемых системой, которые образовывали аналогичные макрообъекту по свойствам микрообъекты – субаттракторы. На всех выделенных и взаимосвязанных уровнях – оболочках тела аттрактора в эти вторичные локальные области траектория входила многократно, не повторяя тем не менее ни одного из ранее имевшихся значений координат, то есть - не пересекаясь. Количество субаттракторов последовательно, но не равномерно и индивидуально уменьшалось от более высокочастотных регистров к низкочастотным. Для удобства анализа материала структуру каждого из аттракторов энтропии представляли как набор диаграмм субаттракторных состояний выявленных частотных регистров – уровней текущего гомеокинеза, где величина столбцов соответствовала порядковым номерам, появлявшимся по мере разворачивания динамического процесса новым областям притяжения – субаттракторам. Далее данные этого набора диаграмм описывались в цифровой форме. Последующий статистический анализ показал, что наиболее информативным показателем сдвигов гомеокинеза на фоне ОКС являлся относительный параметр $R (M/M_s)$, для определения которого находили общее количество аттракторных режимов второго порядка, на которые были структурированы уровни иерархии (M) и – число их переключений, то есть неоднократного входа и выхода непересекающейся фазовой траектории в эти локальные притягивающие области пространства существования системы (M_s), указывающего на частоту актуализации данных локальных притягивающих множеств, отражающих конкретные режимы регулирования.

Анализ проводили за каждый из двухчасовых отрезков мониторованного кардиоритма в течение 2 суток госпитализации в БИТ. Затем полученные значения служили датами построения кривых в частотных диапазонах, характеризующих активность гомеокинеза «в глубину». Эти уровни, выявленные в индивидуальных случаях, варьировали, но в целом концентрировались в области 10-30, 45-60 и 90-120 секундных процессов регулирования, что определялось рамками процедуры масштабирования аттракторов в диапазоне мерности, равной 10-210. Таким образом, накапливались данные о текущих перестройках системного гомеокинеза, которые свидетельствовали об интенсивности переходных процессов на фоне ОКС.



Графики параметра R притягивающего множества динамики энтропии кардиоритма, выявленные при последовательном переходе от высокочастотных к низкочастотным уровням иерархии системы регулирования за 2-часовой период наблюдения у больных ОКС 1-й и 2-й групп

Примечания: по оси абсцисс – временной индекс с шагом в 5 сек. в диапазоне, соответствующем наращиванию мерности, которое выявляет отдельно существующие частотные уровни гомеокинеза; по оси ординат – величины параметра R; сплошной линией показаны данные 1-й группы, пунктирной – 2-й.

На рисунке в качестве примера графического выражения таких отличий представлены кривые параметра R больных П. и Р., страдавших ОКСБП ST с исходом в ИМ или НС, полученные за 2-часовой период кардиомониторирования к концу 1-х суток наблюдения. Из рисунка следует, что значимые различия координат кривых регистрируются в средне- и особенно в низкочастотных диапазонах регулирования (периоды 45-60 и 90-120 секунд). Количество достоверных отличий параметра R по выявленным частотным диапазонам гомеокинеза увеличивалось при переходе к каждому из последующих 2-часовых периодов мониторинга кардиоритма. В таблице представлены данные о значениях R за 1 сутки наблюдения в целом для обеих групп в низкочастотном диапазоне, рассчитанные за 12

последовательно взятых 2-часовых промежутков времени. Из таблицы следует, что достоверные отличия структуры аттрактора энтропии кардиоритма появляются на фоне неопределенной клинической картины ОКС без подъема ST через 6 часов от момента начала наблюдения. Максимально выраженные сдвиги R указывали на состояние гомеокинеза лиц с необратимым поражением миокарда в ходе ОКС.

Значения параметра R ($M \pm m$) за первые сутки госпитализации в 1-й и 2-й группах

Индекс	1	2	3	4	5	6*
1-я группа	0,610 ± 0,031	0,590 ± 0,023	0,615 ± 0,032	0,618 ± 0,024	0,615 ± 0,023	0,620 ± 0,021
2-я группа	0,590 ± 0,040	0,585 ± 0,044	0,605 ± 0,023	0,620 ± 0,030	0,635 ± 0,020	0,645 ± 0,011
Индекс	7*	8*	9*	10*	11*	12*
1-я группа	0,627 ± 0,017	0,617 ± 0,028	0,612 ± 0,024	0,613 ± 0,025	0,602 ± 0,015	0,613 ± 0,028
2-я группа	0,662 ± 0,030	0,656 ± 0,018	0,642 ± 0,010	0,645 ± 0,015	0,67 ± 0,040	0,647 ± 0,018

Примечание: индекс – номера последовательных 2-часовых периодов анализа данных;

* - номера временных индексов, где различия данных достоверны ($P < 0,05$).

Анализ данных диагностики в группах показал, что к концу 1-х суток госпитализации значимое повышение тропонинов выявили в 22 случаях (73,3%), что подтверждало исход ОКС в не Q-ИМ. В то же время у 20 таких больных величины R указывали на максимально выраженную перестройку гомеокинеза. У 2 больных с высоким уровнем тропонинов подобных сдвигов не оказалось, что оценили как ложноотрицательный результат альтернативной диагностики (9,1%). У остальных 38 пациентов с отсутствием значимого повышения маркеров некроза в 34 случаях величины R также не соответствовали картине ИМ, а у 4 лиц эти сдвиги имели место, что расценили как ложноположительный результат диагностики этого варианта ИБС. На 2-е сутки госпитализации высокие значения тропонинов удалось выявить еще у 8 больных, и общее количество случаев исхода ОКС в ИМ без подъема сегмента ST стало окончательным – 30. В этих вновь выявленных случаях аттракторные корреляты развития ИМ выявились у 6 пациентов, причем еще в дебюте госпитализации, ранее возникших на 2-й день биохимических признаков. В то же время они отсутствовали, несмотря на верификацию наличия ИМ традиционными методами у 2 больных, действительно имевших ложноотрицательные результаты предлагаемого подхода диагностики (6,7%). В случаях, когда ОКС был взаимосвязан с клиникой НС, минимальный

по сравнению с результатами предыдущей группы характер сдвигов топологической структуры аттрактора энтропии кардиоритма у данной категории больных в большинстве случаев коррелировал с отсутствием увеличения тропонинов к концу 2-х суток (27 из 30 случаев - 90%). Ложноположительную динамику выявили только у 3 пациентов (10%) 1-й группы.

Таким образом, анализ параметров топологической структуры аттрактора относительной энтропии кардиоритма на фоне динамически развивающейся клиники ОКС позволил подтвердить возможность получения дополнительной независимой от лабораторных данных уточняющей информации о наиболее вероятном исходе обострения ИБС за счет альтернативного подхода к обработке такого традиционного параметра диагностики состояния больных, как кардиосигнал. Наиболее значимым представляется тот факт, что не только сам динамический ряд кардиоинтервалов синусового ритма, но и модулирующие его влияния как проявления динамического процесса функционирования организма в условиях воздействия неопределенного числа внешних и внутренних факторов представляют собой нелинейное явление, для изучения которого необходимо использовать адекватный специализированный математический аппарат. Его применение на фоне наличия переходного процесса в организации управляющих влияний на случайно-подобную структуру синусового ритма и оценка конкретных характеристик этого феномена дают возможность определить глубину развивающихся расстройств и поставить их в соответствие с конкретной клинической симптоматикой. В связи с этим предложенная технология оценки особенностей гомеостатического процесса с помощью его энтропийной модели способствует получению не только количественного представления о степени соматогенно обусловленной дестабилизации системной регуляции, но может служить также альтернативным дополнительным качественным фактором дифференциальной диагностики причин такой дестабилизации при неопределенности клинической картины в дебюте обострения ИБС. Полученные данные свидетельствуют также и о возможной прогностической значимости оценки переходного процесса в организации системного регулирования, поскольку в ряде случаев его признаки опережали появление стандартных маркеров необратимого повреждения миокарда при ОКС. Существенным результатом проведенного исследования аттракторной модели системного регулирования является подтверждение ее внутренней интегральной сущности, несмотря на однопараметрический характер (синусовый ритм). Это свойство хорошо согласуется с общими представлениями о сопрягающей роли сердечно-сосудистой системы в отношении организующих, интегрирующих влияний ЦНС на функционирование многочисленных эффекторных органов и систем, что обеспечивает целостность организма.

В целом применение методов оценки нелинейного поведения параметров организма открывает перспективу дальнейшего пути повышения эффективности распознавания той или иной остро возникающей разнообразной патологии, основываясь на интенсификации анализа уже имеющихся стандартно фиксируемых характеристик жизнедеятельности организма.

Список литературы

1. Еськов В.М. Третья парадигма. - Самара: ООО «Офорт» (Гриф РАН), 2011. - Ч. I. – 250 с.
2. Де Пой Э. Методы научных исследований в медицине и здравоохранении / Э. Де Пой, Н. Гитлин Лаура. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 432 с.
3. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем / В.М. Еськов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19, № 1. - С. 15-18.
4. Боева А.Н. Особенности суточной организации системного гомеокинеза при коронарогенном и некоронарогенном типах поражения миокарда / А.Н. Боева, И.А. Сараев // Человек и его здоровье: курск. науч.- практ. вестн. – 2011. – № 4. – С. 90-97.
5. Иванов Г.Г. Использование метода нелинейной динамики в оценке тяжести состояния больных ИБС / Г.Г. Иванов, А.К. Калюцкий, А.С. Аксельрод // Сердце. - 2008. - № 3. – С. 14-17.
6. Файзильберт Л.С. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы по величине разброса фазовых траекторий одноканальной ЭКГ / Л.С. Файзильберт, Е.Н. Минина // Кибернетика и вычислительная техника. – 2014. - № 175. - С. 5-19.
7. Петров К.Б. Соотношение хаоса и порядка в биологических системах / К.Б. Петров, И.С. Калинина // ТИИЭР. - 2005. – Т. 70, № 2. – С. 60-67.
8. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза / под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова. – Самара: Офорт, 2009. – Ч. 6. – 199 с.
9. Ардашев А.В. Практические аспекты современных методов анализа variability сердечного ритма / А.В. Ардашев, А.Ю. Лоскутов. - М.: Медпрактика, 2011. – 128 с.
10. Хаотическая система: автоматная модель / И.С. Захаров [и др.] // Телекоммуникации. - 2007. - № 12. – С. 2-9.
11. Обзор рекомендаций ESC 2015 года по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Т.Н. Ватутин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - № 2 (28). - Ч. I. - С. 5-15.

12. Шеннон К. Математическая теория связи. Работы по теории информации и кибернетике. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963. – 893 с.
13. Паркер Т.С. Введение в теорию хаотических систем для инженеров / Т.С. Паркер, Л.О. Чжуа // ТИИЭР. – 1987. – Т. 75, № 8. – С. 6-40.
14. Сараев И.А. Новые возможности диагностики на основе анализа нелинейных свойств гомеокинеза / И.А. Сараев, В.М. Довгаль // Человек и его здоровье: курск. науч.-практ. вестн. – 2005. – № 2. – С. 64-74.
15. Антипов О.И., Неганов В.А. Анализ и прогнозирование временных рядов: бифуркации, катастрофы, синергетика, фракталы и нейронные сети. – М.: Радиотехника, 2011. – 350 с.