

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧАСТОТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

УДК 616.12-008.3+616.45-001.1/.3+616.12-009.72

Поступила 5.09.2011 г.



В.Г. Лебедь, врач;

Е.Б. Королева, д.м.н., профессор

Городская клиническая больница №5, Н. Новгород, 603005, ул. Нестерова, 34

Цель исследования — по результатам кластерного анализа изучить частотные показатели variability ритма сердца (ВРС) на трех этапах стресс-пробы с физической нагрузкой у пациентов со стабильной стенокардией и определить особенности их вегетативной реактивности.

Материалы и методы. Изучены динамика нормализованных спектральных показателей ВРС и особенности реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) во время стресс-теста с физической нагрузкой у 121 больного ишемической болезнью сердца (ИБС) с разной степенью поражения коронарного русла и у 14 условно здоровых людей. Все пациенты имели положительный результат стресс-пробы с физической нагрузкой на велоэргометре и данные коронарографии.

Результаты. Проведена оценка мощности низко- и высокочастотных показателей ВРС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза с использованием кластерного анализа. Выявлена зависимость нормализованных спектральных показателей ВРС от тяжести поражения коронарного русла.

Функционально-динамический принцип исследования вегетативной регуляции в ходе стресс-теста с физической нагрузкой перспективен для понимания процессов взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС и может быть использован для прогнозирования тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС.

Ключевые слова: variability ритма сердца, нормализованные спектральные показатели, кластерный анализ, стабильная стенокардия.

English

The use of cluster analysis to assess the frequency indexes of heart rate variability in patients with stable angina

V.G. Lebed, Physician;

E.B. Korolyova, D.Med.Sc., Professor

City Clinical Hospital No.5, Nesterova St., 34, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation is to study the frequency indexes of heart rate variability (HRV) in three stages of stress test with physical exercise in patients with stable angina and to determine the peculiarities of their vegetative responsiveness according to cluster analysis findings.

Materials and methods. Stress test with physical exercise showed the dynamics of HRV normalized spectral indexes and the peculiarities of autonomic nervous system (ANS) responsiveness during the stress test with physical exercise in 121 patients with congestive heart failure (CHF) with various degrees of coronary involvement and 14 conditionally healthy people. All the patients had positive results of stress test with physical exercise using bicycle ergometer and coronary angiography findings.

Results. The capacity of HRV low- and high-frequency indexes depending on coronary atherosclerosis intensity using cluster analysis was assessed. The relationship between HRV normalized spectral indexes and the severity of coronary involvement was revealed.

The functional dynamic principle of vegetative regulation examination during the stress test with physical exercise is prospective to comprehend the interacting processes of sympathetic and parasympathetic parts of ANS and can be used for prognosis of coronary atherosclerosis severity in CHF patients.

Key words: heart rate variability, normalized spectral indexes, cluster analysis, stable angina.

Для контактов: Лебедь Виктория Геннадьевна, тел. моб. +7910-101-71-88; e-mail: vikaswan@mail.ru

Важная роль в инициации коронарного атеросклероза и ишемии миокарда, а также в обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС) [1–3]. Это диктует необходимость комплексных исследований, направленных на изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с учетом активности отделов ВНС. Исследование параметров variability ритма сердца (ВРС) позволяет количественно оценить соотношение симпатических и парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему в условиях ишемии миокарда [4–6]. Короткие, 2–5-минутные, записи ЭКГ используются для анализа ВРС при проведении различных функциональных проб [1–4, 7–10], при этом наименее изученной остается оценка информативности ВРС на различных этапах стресс-теста с физической нагрузкой, позволяющая исследовать динамику показателей ВРС как результат активности различных звеньев ВНС, которые модулируют сердечную деятельность [11–13].

Цель исследования — по результатам кластерного анализа изучить частотные показатели variability ритма сердца на трех этапах стресс-пробы с физической нагрузкой у пациентов со стабильной стенокардией и определить особенности их вегетативной реактивности.

Материалы и методы. Оценка ВРС в ходе стресс-эхокардиографической пробы с физической нагрузкой (стресс-эхоКГ) на велоэргометре выполнена у 121 пациента с клиникой стабильной стенокардии (СС). На основании данных селективной коронароангиографии (СКГ) и ишемических изменений во время стресс-эхоКГ все пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени суммарного поражения коронарных артерий (КА). Для его оценки использовали обструкционный коронарный индекс (ОКИ), который выражался в баллах: отсутствие поражения КА — 0 баллов; стеноз до 50% — 1 балл; до 75% — 2 балла; до 85% — 3 балла; субокклюзия — 4 балла; окклюзия — 5 баллов. 1-ю группу составили 69 человек с ОКИ ≤ 6 баллов (мужчин — 36, 52,2%; женщин — 33, 47,8%), 2-ю группу — 29 человек с ОКИ > 6 баллов (мужчин — 14, 48,3%; женщин — 15, 51,7%), 3-ю группу — 23 пациентки с кардиальным синдромом Х, которые характеризовались индуцированной ишемией миокарда по данным стресс-эхоКГ и отсутствием стенозирования КА. 4-ю группу (контроля) составили 14 условно здоровых пациентов с гемодинамически незначимыми изменениями КА. Возраст больных колебался от 45 до 62 лет.

Критерии включения в исследование: пациенты с клиникой СС, проявляющейся типичным или атипичным ангинозным болевым синдромом, которые имели положительные результаты стресс-эхоКГ на ишемию и которым проводилась СКГ. Критерии исключения: трансмуральный инфаркт миокарда в анамнезе, инсулинозависимый сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III клинико-функционального класса по NYHA, другие заболевания, существенно влияющие на функцию миокарда и ВРС, возраст старше 65 лет.

Всем пациентам кроме общеклинического обследования проводилась эхокардиография (эхоКГ) на аппарате Acuson 128XP-10 (США) по стандартной методике в положении пациента на левом боку перед стресс-тестом и в начале восстановительного периода. Нарушение локальной сократимости (НЛС) миокарда считали уменьшение амплитуды движения стенки левого желудочка сердца или уменьшение степени ее систолического утолщения в двух и более сегментах. Нагрузочная стресс-эхоКГ проводилась на велоэргометре Siemens–Elema (Германия) в положении лежа с использованием автоматизированной системы для регистрации и интерпретации ЭКГ ArMa Soft-Cardio (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург). Использовался протокол пороговой мощности нагрузки со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин до достижения ЭКГ и/или эхоКГ-критериев прекращения нагрузки или субмаксимального числа сердечных сокращений. Проба считалась определено положительной при появлении объективных ЭКГ-признаков ишемии миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм), а также при возникновении НЛС миокарда и/или снижении исходной фракции выброса (ФВ) по данным эхоКГ.

Расчет спектральных показателей ВРС обеспечивался использованием программного модуля с помощью математической модели, позволяющей исключить нестационарность ритма сердца. Все показатели ВРС измерялись в течение 2 мин 30 с в начале нагрузки (I этап), на пике нагрузки (II этап) и во время восстановительного периода (III этап), начиная с 30 с покоя. Определялись спектральные показатели ВРС: мощность высоких частот спектра HF (m^2), мощность в нормализованных единицах HF_n, рассчитываемая по формуле: $\text{LF}/(\text{Total-LF})/100\%$, где VLF — мощность очень низких частот спектра (m^2); нормализованная мощность LF_n, рассчитываемая по формуле: $\text{LF}/(\text{Total-VLF})/100\%$, где LF — мощность низких частот спектра (m^2).

Всем пациентам проводилась СКГ из феморального доступа по стандартной методике M. Judkins (1967) на рентгенохирургической установке Advantx CLV+ (General Electrics, Франция). Значимым коронарным поражением считали наличие у пациента стеноза ствола левой КА 50% и более и/или стеноза не менее 50% диаметра сосуда хотя бы одной из основных КА: передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использовался непараметрический тест Манна–Уитни, для описания распределения качественных признаков вычислялись медиана (Me) и квартили распределения (25p; 75p).

Для обоснованного выделения вариантов реактивности ВНС на различных этапах стресс-теста проведена кластеризация на основе критерия минимума расстояния между объектами (пациентами) методом k-средних. Использовался модуль «Кластерный анализ» программы Statistica 6.0. Пошаговая процедура включала: 1) вычисление центроидов кластера — изме-

ряется расстояние между «центрами тяжести» кластеров с применением квадрата евклидова расстояния; 2) отнесение каждого объекта к ближайшему центроиду [14].

Результаты и обсуждение. Для выделения типов реакции ВНС на физическую нагрузку по частотным показателям ВРС проведен их многомерный кластерный анализ на трех этапах стресс-пробы: при мощности нагрузки 25 ватт (I этап), на пике нагрузки (II этап) и в восстановительном периоде (III этап). По результатам кластеризации выделено два кластера: кластер

1 составили 82 пациента, кластер 2 — 39. Сравнили спектральные показатели активности отделов ВНС в сформированных кластерах (табл. 1). Полученные результаты позволили выделить симпатико-тонический и парасимпатический типы реакции ВНС на физическую нагрузку во время стресс-пробы. Кластер 2 характеризовался меньшей симпатической активностью, чем кластер 1, на протяжении стресс-пробы и снижением ее на пике нагрузки (см. рисунок, а).

Показатели парасимпатической активности в нормализованных единицах были выше в кластере 2 на I этапе. Наблюдалось увеличение вагальной активности на максимальной нагрузке в кластере 2 и снижение — в кластере 1. В восстановительном периоде регистрировалось некоторое увеличение HFn в кластере 1 и уменьшение — в кластере 2 (см. рисунок, б). Это свидетельствует о снижении лабильности регуляторных систем в кластере 2.

Механизм развития вегетативного дисбаланса при значимом коронарном атеросклерозе остается до конца не исследованным, однако, по представлениям авторов, изучавших иннервацию сердца и регуляцию коронарного кровообращения при ишемии миокарда, вегетативная дезинтеграция может быть обусловлена ослаблением притока симпатической иннервации к синусовому узлу [1, 7], ослаблением чувствительности кардиомиоцитов к катехоламинам. Соответственно, предиктором развития ишемии миокарда может являться изменение спектрального состава волн электрокардиограммы, характеризующих недостаточность симпатической активации.

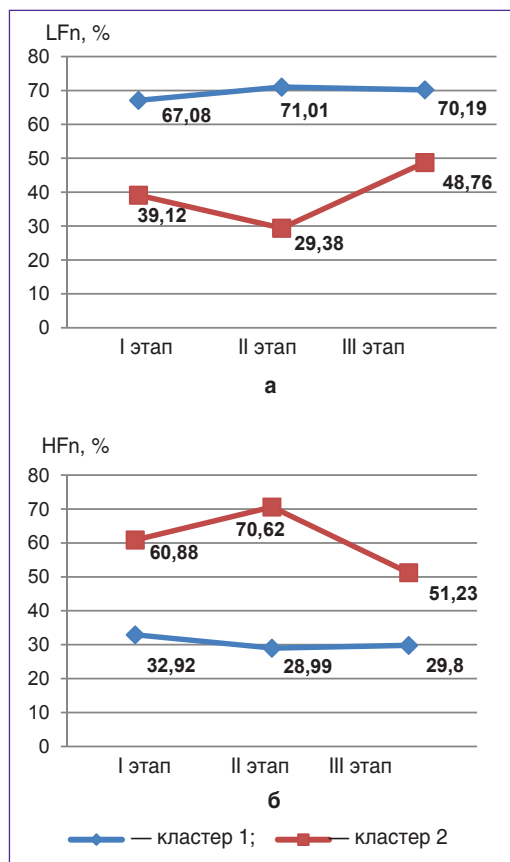
Была проведена оценка клинико-ангиографических особенностей исследуемых пациентов в зависимости от их принадлежности к выделенным типам реактивности ВНС (табл. 2). По результатам кластерного анализа, все пациенты с кардиальным синдромом X имели симпатико-тонический тип реактивности ВНС. Парасимпатический тип реактивности преобладал у пациентов со значимой депрессией сегмента ST ($p=0,02$) и наличием

Таблица 1

Сравнительный анализ спектральных показателей активности отделов ВНС в кластерах, %

| Показатели | Кластер 1 (n=82) | Кластер 2 (n=39) | F-критерий; p |
|------------|------------------|------------------|----------------|
| I этап: | | | |
| LFn | 77,4 | 37,1 | 468,73; 0,0001 |
| HFn | 22,7 | 62,9 | 468,73; 0,0001 |
| II этап: | | | |
| LFn | 77,7 | 34,1 | 400,67; 0,0001 |
| HFn | 22,3 | 65,9 | 400,67; 0,0001 |
| III этап: | | | |
| LFn | 74,8 | 39,5 | 339,03; 0,0001 |
| HFn | 23,2 | 60,5 | 339,03; 0,0001 |

Примечание: приводятся значения k-средних по кластерам, F — межгрупповая дисперсия.



Динамика спектральных показателей активности симпатического отдела ВНС на трех этапах стресс-пробы в кластерах 1 и 2: а — LFn; б — HFn

Таблица 2

Сравнительная характеристика кластеров, абс. число/%

| Признаки | Кластер 1 (n=82) | Кластер 2 (n=39) | p |
|------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Кардиальный синдром X | 21/25,4 | 2/5,1 | 0,01 |
| I КФК | 9/10,9 | 3/7,9 | 0,62 |
| II КФК | 47/57,3 | 18/47,4 | 0,29 |
| III КФК | 26/31,7 | 17/44,7 | 0,15 |
| ИМ не Q | 14/17,1 | 9/23,7 | 0,38 |
| Одна КА | 31/37,8 | 9/23,7 | 0,14 |
| Две КА | 18/21,9 | 10/26,3 | 0,58 |
| Три КА | 13/15,8 | 17/43,6 | 0,001 |
| ОКИ, баллы (Me [25 p; 75 p]) | 3 (0; 4) | 7 (4; 10) | 0,0001 |
| ↓ST>2 мм | 12/15,6 | 24/61,5 | 0,02 |
| НЛС | 13/15,9 | 18/46,2 | 0,0001 |
| Снижение ФВ | 25/30,5 | 11/28,9 | 0,79 |

Таблица 3

Сравнительная характеристика нормализованных спектральных показателей на трех этапах стресс-пробы в кластерах 1 и 2 и в контрольной группе (Me [25 p; 75 p])

| Показатели | Контрольная группа N (n=14) | Кластер 1 (n=82) | Кластер 2 (n=39) | P _{N-1} | P _{N-2} |
|------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| I этап: | | | | | |
| LFn | 72,33 (65,95; 81,65) | 66,89 (52,40; 81,60) | 39,16 (23,30; 46,90) | 0,19 | 0,000 |
| HFn | 27,67 (18,35; 34,05) | 33,11 (18,40; 47,60) | 60,84 (53,10; 76,70) | 0,19 | 0,000 |
| II этап: | | | | | |
| LFn | 55,04 (31,20; 80,45) | 70,83 (60,70; 85,60) | 29,46 (23,90; 40,50) | 0,11 | 0,001 |
| HFn | 44,96 (19,55; 68,80) | 29,17 (14,40; 39,30) | 70,54 (59,50; 76,10) | 0,11 | 0,001 |
| III этап: | | | | | |
| LFn | 74,44 (62,65; 87,40) | 70,25 (61,50; 84,80) | 48,34 (30,30; 60,30) | 0,26 | 0,000 |
| HFn | 25,56 (12,60; 37,35) | 29,75 (15,20; 38,50) | 51,66 (39,70; 69,70) | 0,26 | 0,000 |

НЛС по данным стресс-эхоКГ ($p=0,0001$). Анализ степени поражения коронарного русла в сформированных кластерах показал, что наиболее часто однососудистое поражение КА регистрировалось в кластере 1 с симпатико-тоническим типом реактивности — у 37,80% против 23,68% в кластере 2. Выявлено четкое преобладание трехсосудистого поражения КА у пациентов с парасимпатическим типом реактивности ВНС, которое статистически значимо отличалось от такового в кластере 1 ($p=0,001$). Суммарное поражение коронарного русла по показателю ОКИ в кластерах 1 и 2 статистически значимо отличалось и составило 3 балла (0; 4) и 7 баллов (4; 10) соответственно ($p=0,0001$).

Проведен сравнительный анализ спектральных показателей в контрольной группе (условно здоровые). Полученные результаты позволили отнести эту группу к кластеру 1, так как их данные были похожи и имели статистически достоверные различия с кластером 2 (табл. 3). Данная группа обследуемых характеризуется перераспределением спектрального состава показателей ВРС: отмечается увеличение удельного веса симпатических влияний (LF) при физической нагрузке по сравнению с пациентами, у которых ОКИ был более 4 баллов. Напротив, реактивность парасимпатического отдела ВНС в группе контроля носила однонаправленный характер с показателями группы, в которой ОКИ был менее 4 баллов, и группы с кардиальным синдромом X.

Таким образом, у пациентов со значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла, в отличие от группы условно здоровых лиц, вегетативное обеспечение деятельности сердечно-сосудистой системы во время стресс-эхоКГ с физической нагрузкой характеризовалось преимущественной активацией парасимпатического отдела ВНС. У пациентов с ОКИ менее 4 баллов и у пациентов с отсутствием поражения коронарного русла преобладала симпатикотония на фоне как незначительной физической нагрузки, так и на пике стресс-пробы и происходило увеличение вагусного тонуса в восстановительном периоде. У пациентов с выраженным стенозирующим поражением коронарного русла наблюдалась сниженная симпатическая активность как на I, так и на II этапе стресс-пробы. У этой же группы отмечалось парадоксальное уменьшение

активности парасимпатической нервной системы в восстановительном периоде. Таким образом, резервы адаптации еще могут справляться на фоне физической нагрузки при однососудистом поражении, чего не наблюдается при трехсосудистом атеросклеротическом изменении коронарного русла. При таком «декомпенсированном» варианте сочетания тонуса и реактивности резервы адаптации в значительной степени исчерпываются.

Заключение. Функционально-динамический принцип исследования вегетативной регуляции в ходе стресс-теста с физической нагрузкой перспективен для понимания процессов взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС и может быть использован для прогнозирования тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС.

Применение стресс-тест-систем с программным обеспечением, позволяющих анализировать большой спектр показателей вариабельности ритма сердца, расширяет возможности функциональных нагрузочных проб, которые широко используются в практической кардиологии.

Литература

- Швалев В.Н., Гуски Г., Тарский Н.А., Сосунов А.А. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Казанский медицинский журнал 2003; 6: 401–408.
- Malpas S. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010 April; 90: 513–557.
- Coote J.H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol* 2007; 92: 3–18.
- Bigger J., Fleiss J.L., Steiman R.C. et al. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two week after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891–898.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М: Медицина; 2007; 496 с.
- Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. *Вестник аритмологии* 1999; 11: 53–78.
- Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003; 160 с.

8. Thayer J., Yamamoto S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141: 122–131.
9. Земцовский Э.В. и др. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб: ИНКАРТ; 2004; 80 с.
10. Сергиенко И.В., Алексеева И.А., Камбегова А.А., Наумов В.Г. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 8: 82–87.
11. Bailón R., Mateo J., Olmos S. et al. Laguna Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability. *Medical and Biological Engineering and Computing* 2003; 41(5): 561–571.
12. Dewey F.E., Freeman J.V., Engel G. et al. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: heart rate variability response to the exercise treadmill. *Am Heart J* 2007; 153: 281–288.
13. Virtanen M., Kahonen M., Nieminen T. et al. Heart rate variability derived from exercise ECG in the detection of coronary artery disease. *Physiol Meas* 2007; 28(10): 1020–1029.
14. Колемаев В.А., Калинина В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. М: ЮНИТИ-ДАНА; 2003; 320 с.
5. Baevskiy P.M., Ivanov G.G. *Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya* [Heart Rate Variability: theoretical aspects and the possibilities of clinical application]. Moscow: Meditsina; 2007; 496 p.
6. Rabochaya gruppa Evropeyskogo kardiologicheskogo obshchestva i Severo-Amerikanskogo obshchestva stimulyatsii i elektrofiziologii. *Vestn Aritmol* 1999; 11: 53–78.
7. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema* [Adrenoreactiveness and Cardiovascular System]. Moscow: Meditsina; 2003; 160 p.
8. Thayer J., Yamamoto S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141: 122–131.
9. Zemtsovskiy E.V. et al. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy* [Functional Diagnostics of Autonomic Nervous System State]. Saint Petersburg: INKART; 2004; 80 p.
10. Sergienko I.V., Alekseeva I.A., Kambegova A.A., Naumov V.G. *Kardiologia* 2004; 8: 82–87.
11. Bailón R., Mateo J., Olmos S. et al. Laguna Coronary artery disease diagnosis based on exercise electrocardiogram indexes from repolarisation, depolarisation and heart rate variability. *Medical and Biological Engineering and Computing* 2003; 41(5): 561–571.
12. Dewey F.E., Freeman J.V., Engel G. et al. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: heart rate variability response to the exercise treadmill. *Am Heart J* 2007; 153: 281–288.
13. Virtanen M., Kahonen M., Nieminen T. et al. Heart rate variability derived from exercise ECG in the detection of coronary artery disease. *Physiol Meas* 2007; 28(10): 1020–1029.
14. Kolemaev V.A., Kalinina V.N. *Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika* [Probability Theory and Mathematical Statistics]. Moscow: YuNITI-DANA; 2003; 320 p.

References

1. Shvalev V.N., Guski G., Tarskiy N.A., Sosunov A.A. *Kaz Med Z* 2003; 6: 401–408.
2. Malpas S. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010 April; 90: 513–557.
3. Coote J.H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol* 2007; 92: 3–18.
4. Bigger J., Fleiss J.L., Steiman R.C. et al. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two week after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891–898.