

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 57.054:616.127-07-08
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-271-282>

Поступила в редакцию 29.10.2018
Received 29.10.2018

А. В. Фролов

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Аннотация. Разработана информационная технология для выявления неустойчивых состояний сердечно-сосудистой системы на основе дисперсионных биоэлектрических моделей и электрокардиографии 4-го поколения. Созданы и сертифицированы новая аппаратура и программное обеспечение для оценки предикторов жизненно опасных аритмий. Исследованы резервы адаптации сердечной деятельности как элитных спортсменов, так и пациентов с инфарктом миокарда. Разработана модель риск-стратификации для лиц с хронической сердечной недостаточностью, корректность прогноза составила 94,7 %.

Ключевые слова: биоинформатика, биоэлектричество, прогнозирование, электрокардиография

Для цитирования: Фролов, А. В. Использование биоэлектрического моделирования и электрокардиографии высокого разрешения для характеристики устойчивости сердечно-сосудистой системы / А. В. Фролов // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 271–282. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-271-282>

A. V. Frolov

Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus

STUDY OF THE STABILITY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM FROM THE DATA OF BIOELECTRIC MODELING AND HIGH RESOLUTION ELECTROCARDIOGRAPHY

Abstract. The information technology has been developed for detecting unstable states of the cardiovascular system based on dispersive bioelectric models and 4th generation electrocardiography. New equipment and software for assessing predictors of life-threatening arrhythmias have been created and certified. The reserves of cardiac activity adaptation from elite athletes to patients with myocardial infarction have been studied. A risk stratification model has been developed for patients with chronic heart failure, the forecast correctness was 94.7 %.

Keywords: bioinformatics, bioelectricity, prognostication, electrocardiography

For citation: Frolov A. V. Study of the stability of the cardiovascular system from the data of bioelectric modeling and high resolution electrocardiography. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 271–282 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-271-282>

Введение. Сердечно-сосудистая патология с ее многообразным спектром диагнозов лидирует в списке медико-социальных и экономических потерь современного общества. Как правило, течение таких распространенных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, приобретает хронический, эволюционный характер, иногда прерываемый опасными кризисными состояниями пациента. Особо сложную проблему представляет распознавание предвестников кризов, в том числе инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, а также внезапной сердечной смерти (ВСС). Согласно данным о структуре смертности от ВСС в странах Евросоюза, 45 % умерших даже не имели прижизненно установленного диагноза, 40 % страдали патологией малой и средней степени тяжести и лишь 15 % умерших находились в фокусе внимания клинической медицины [1]. В Беларуси такая статистика отсутствует, однако ситуация вряд ли более позитивная. Более чем в 80 % случаев первопричинами ВСС являются спонтанно развивающиеся желудочковые тахикардия и фибрилляция. Данный факт свидетельствует о том, что механизмы внезапного развития жизненно опасных желудочковых тахикардий до сих пор полностью не раскрыты, а используемые методы прогнозирования далеки от совершенства. Поиск решений ведется на разных уровнях – молекулярно-генетическом, клеточном и органном.

Одним из перспективных направлений при поиске причинно-следственных связей жизненно опасных аритмий является исследование биофизических моделей на уровне клеток сердца – кардиомиоцитов. Первая биофизическая модель трансфера ионов через мембраны клеток аксонов кальмара была разработана А. Ходжкиным и Э. Хаксли еще в 1952 г. [2]. Позже данная модель была ими адаптирована для кардиомиоцитов. Однако ранние биофизические модели были линейными и не способны были раскрыть природу скачкообразных нарушений сердечного ритма. По этой причине до настоящего времени интенсивно развиваются нелинейные модели, описывающие трансфер ионов Na, K, Ca через мембраны кардиомиоцитов [3–5]. Установлено, что потенциал действия (ПД) сердечной клетки может быть неустойчивым, а частота сердечного ритма может скачкообразно изменяться в соотношениях 2:1, 3:1, 1:2 [6]. Нелинейностью объясняется то, что микрофлуктуации ПД отдельных кардиомиоцитов могут порождать макрофлуктуации при распространении в миокарде волн re-entry в фазах де- и реполяризации. Данный вывод послужил толчком к развитию нового направления в электрофизиологии сердца, суть которого заключается в извлечении полезной информации из beat-to-beat микроколебаний параметров поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ). С начала XXI в. интенсивно исследуются явления электрической нестабильности миокарда на основе изучения микроколебаний амплитудных и временных параметров ЭКГ. Маркеры электрической нестабильности миокарда убедительно доказали свою эффективность при прогнозировании неблагоприятных состояний в кардиологии и неврологии [7, 8].

Современные молекулярно-генетические и радиоизотопные технологии по причине дороговизны и высокой трудоемкости вряд ли станут массовыми, а следовательно, не смогут существенно повлиять на статистику медико-социальных потерь, наносимых сердечно-сосудистой патологией. С другой стороны, ЭКГ высокого разрешения может стать массовой диагностической и прогностической информационной технологией вследствие своей простоты и доступности для всех звеньев здравоохранения.

Цель работы – исследование неустойчивых состояний сердечно-сосудистой системы и разработка программно-технического обеспечения для оценки комплекса маркеров электрической нестабильности миокарда в фазах его де- и реполяризации, а также маркеров дисфункции вегетативной нервной системы.

Материалы и методы исследования. В работе использованы биоэлектрические модели потенциала действия миокарда. Отражена связь между потенциалом действия и амплитудно-временными параметрами ЭКГ. Для получения экспериментальных данных использовали ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиографию. Для оценки микрофлуктуаций параметров ЭКГ в каждом кардиобите измеряли амплитуды зубцов P, Q, R, S и T, а также длительность интервалов RR, PQ, QRS и QT. Продолжительность записи ЭКГ составляла 5–7 мин. Для корректной оценки параметров разработан ряд оригинальных цифровых фильтров для выделения нативной ЭКГ из помех и артефактов. Блок-схема адаптивного режекторного фильтра, подавляющего наиболее мощную сетевую помеху (50 Гц), показана на рис. 1.

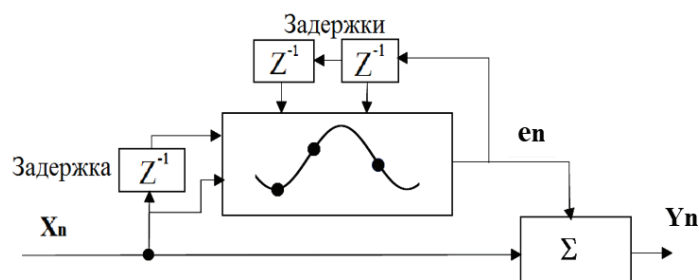


Рис. 1. Блок-схема адаптивного цифрового фильтра сетевой помехи в 50 Гц. X_n – входной сигнал, Y_n – выходной сигнал, e_n – текущая невязка, n – индекс времени, Z – функция задержки

Fig. 1. Block diagram of the adaptive 50 Hz network noise digital filter. X_n is the input signal, Y_n – output signal, e_n – current discrepancy, n – time index, Z – delay function

Алгоритм работы фильтра основан на минимизации текущей невязки e_n между реальной помехой и ее моделью, представленной в виде синусоиды с частотой 50 Гц. Выходной сигнал ЭКГ, очищенный от помехи, рассчитывали по формуле $Y_n = X_n - e_n$. Фильтр автоматически адаптируется к помехе, поэтому практически не искажает полезный сигнал. На рис. 2 представлен пример адаптивной фильтрации сетевой помехи в 50 Гц из зашумленного сигнала ЭКГ.

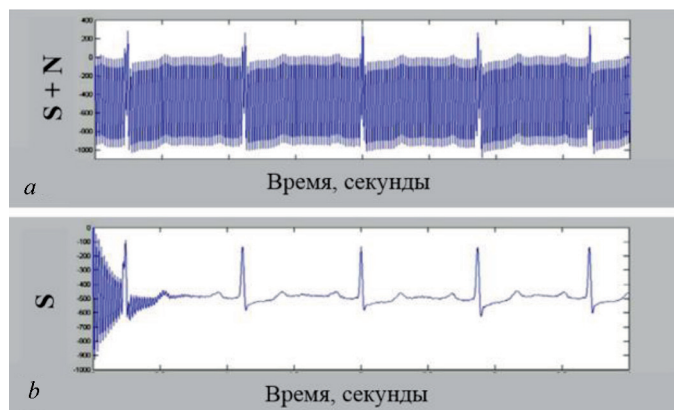


Рис. 2. Адаптивная фильтрация сетевой помехи из ЭКГ: *a* – сигнал ЭКГ на фоне помехи в 50 Гц; *b* – отфильтрованный сигнал ЭКГ (*S* – полезный сигнал, *N* – помеха)

Fig. 2. Adaptive filtering of network interference from the ECG: *a* – ECG signal in the presence of 50 Hz interference; *b* – the filtered ECG signal (*S* is a useful signal, *N* is an interference)

На таком же принципе построен фильтр, подавляющий мышечные помехи и артефакты. Дрейф изолинии, вызванный дыханием, устраняли с помощью фильтра высокой частоты.

В соответствии с международными стандартами измеряли дисперсионные параметры ЭКГ, среди которых альтернация зубца Т, дисперсия интервалов QT/QTc, турбулентность сердечного ритма, замедление сердечного ритма, вариабельность сердечного ритма (BCP) [9–13]. При интерпретации результатов использовали пороговые значения, представленные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Пороговые значения для маркеров электрической нестабильности миокарда
T a b l e 1. Thresholds for markers of electrical myocardial instability

Маркер электрической нестабильности миокарда	Физиологическая норма
Длительность комплекса QRS, мс	<120
Альтернация зубца Т, мкВ	<45
Дисперсия интервала QT, мс	<70
Турбулентность сердечного ритма: onset – начало, % slope – наклон, мс/RR	<0 >2,5
Фракция выброса (ФВ), %	>55
Замедление сердечного ритма (DC), мс	>4,5
Среднее квадратичное отклонение RR (SDNN), мс	69,6 ± 6,8
Вариационный размах сердечного ритма (MxMn), мс	259 ± 25
Стресс-индекс (Si), усл. ед.	116 ± 26
Отношение симпатовагусного баланса (LF/HF)	1,1 ± 0,3

В ходе исследований использовали сертифицированный в Минздраве РБ 12-канальный цифровой электрокардиограф «Интекард» с комплектом диагностических программ «Интекард 7» и «Бриз М» [14–16].

При разработке моделей риск-стратификации применяли метод пропорциональных рисков Кокса. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США). При проверке статистических гипотез за критический уровень значимости принят $p = 0,05$.

Для оценки диагностической и прогностической значимости дисперсионных параметров ЭКГ обследовано 507 человек (от спортсменов высшей квалификации до пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе) с различным состоянием здоровья. В табл. 2 приведены краткие характеристики 5 групп обследованных лиц.

Т а б л и ц а 2. Краткая характеристика обследованных
T a b l e 2. Brief description of the surveyed groups

Группа обследуемых	К-во пациентов	Ср. возраст, лет	Статус
<i>Здоровые лица</i>			
Спортсмены высшей квалификации	117	22,5 ± 4,0	Мастер спорта, кандидат в мастера спорта
Лица без сердечно-сосудистой патологии	50	54,7 ± 5,8	
<i>Пациенты со средней тяжестью патологии</i>			
Стенокардия напряжения	50	56,8 ± 8,1	I–II ФК
<i>Пациенты с тяжелой стадией патологии</i>			
Хроническая сердечная недостаточность	240	50,5 ± 12,1	II–III ФК по NYHA
Инфаркт миокарда	50	57,9 ± 9,0	II–III ФК по NYHA
N = 507			

П р и м е ч а н и е. ФК – функциональный класс.

Результаты исследования. При традиционном подходе используется лишь часть содержащейся в ЭКГ полезной электрофизиологической информации. На рис. 3 показана диаграмма, отражающая тенденцию повышения точности измерений ЭКГ-сигнала.

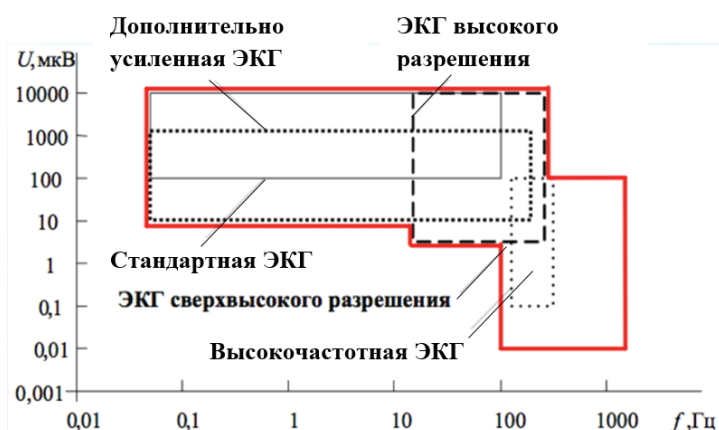


Рис. 3. Эволюция техники измерения электрокардиографических сигналов
Fig. 3. Evolution of the technique of measuring electrocardiographic signals

Если стандартная ЭКГ измеряется с чувствительностью до десятков мкВ и верхней частотой полосы пропускания 100 Гц, то ЭКГ высокого разрешения обладает чувствительностью до нескольких мкВ и частотой до 1000 Гц. Дальнейшее повышение чувствительности до долей мкВ открывает перспективу перехода к ЭКГ сверхвысокого разрешения. При этом каждый шаг расширяет диагностический потенциал электрокардиографии как общепринятого «золотого стандарта» в кардиологии. Поскольку используемый 12-канальный цифровой электрокардиограф «Интекард» синхронно регистрирует 9 каналов, имеет динамический диапазон от 0,05 до 5 мВ при уровне внутренних шумов 3–5 мкВ, полосу пропускания сигнала от 0,03 до 150 Гц, коэффициент подавления синфазной помехи 110 Дб, частоту квантования сигнала 1000 Гц, разрядность 22 бита и интерфейс связи с компьютером USB [14], его можно отнести к аппаратуре высокого разрешения.

Дисперсионные отклонения амплитудных и временных параметров ЭКГ положены в основу маркеров нестабильности миокарда, которые делятся на три группы: электрическая нестабиль-

ность в фазе деполяризации, электрическая нестабильность в фазе реполяризации, нестабильность вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Электрическая нестабильность миокарда в фазе деполяризации определяется по данным анализа переднего и заднего фронтов зубца R. В случае обнаружения зазубрины (спайки длительностью менее 25 мс) комплекс QRS считается фрагментированным. Варианты фрагментированного комплекса QRS представлены на рис. 4. Спайки могут располагаться как на фронтах, так и на вершине комплекса QRS.



Рис. 4. Фрагментация комплекса QRS. Варианты расположения спайков на QRS

Fig. 4. Fragmentation of the QRS complex. There are options for location of spikes on the QRS

Разработанный алгоритм обнаружения спаек основан на анализе высших производных сигнала ЭКГ. Фрагментация комплекса QRS образуется в случае наличия зон некроза, ишемии или дисплазии ткани миокарда [17].

В качестве маркеров нестабильности миокарда в фазе реполяризации используют альтернацию зубца T на ЭКГ и дисперсию интервала QT. На рис. 5 поясняется происхождение альтернации зубца T на микро- и макроуровне.

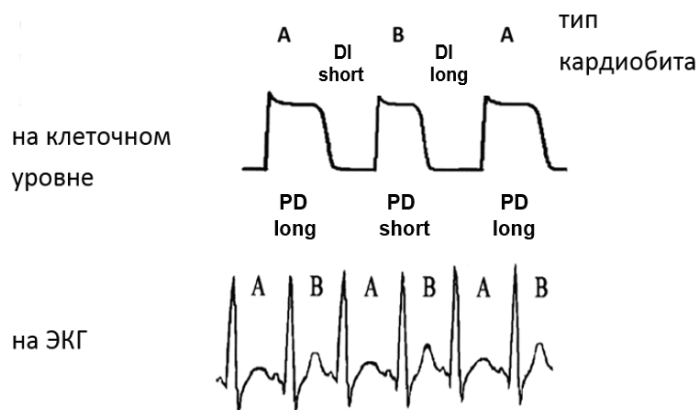


Рис. 5. Альтернация зубца T на ЭКГ как маркер электрической нестабильности в фазе реполяризации.

PD – потенциал действия кардиомиоцитов, DI – диастолический интервал

Fig. 5. T wave alternans of the ECG as a marker of electrical instability in the repolarization phase.

PD – cardiomyocytes action potential, DI – diastolic interval

В случае нестабильности заднего фронта потенциала действия кардиомиоцитов возникает явление бифуркации, т. е. чередование кардиобитов с широким потенциалом действия и коротким диастолическим интервалом (тип A), а затем с узким потенциалом действия и длинным диастолическим интервалом (тип B). Вследствие этого на ЭКГ возникает альтернация амплитуды зубца T. Для выполнения достоверных измерений необходимо включить в анализ не менее 300 кардиобитов. В качестве порога, указывающего на нестабильность миокарда в фазе реполяризации, рекомендовано пороговое значение 45 мкВ. Для повышения надежности измерений в условиях случайных помех нами предложено использовать коэффициент альтернации

$$AR = (|Ta - Tb|/\max(Ta, Tb)) \cdot 100 \%,$$

где Ta – среднее значение амплитуды T в кардиобитах типа A , Tb – среднее значение амплитуды T в кардиобитах типа B .

При $AR > 10\%$ альтернация зубца T считается высокой.

Если альтернация зубца T характеризует временную нестабильность, то дисперсия интервала QT отражает пространственную нестабильность в фазе реполяризации. Дисперсия QT вычисляется как разность между максимальным и минимальным значениями интервала QT в системе 12 отведений ЭКГ. Высокая альтернация зубца T и дисперсия QT тесно ассоциируются с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями [8].

В качестве маркеров дисфункции вегетативной регуляции сердечного ритма нами разработаны компьютерные алгоритмы и программы для оценки параметров турбулентности и замедления сердечного ритма [11, 12]. ВСП используется для измерения общей мощности регуляторных механизмов и симпатовагусного баланса, т. е. соотношения активности симптоадреналового отдела вегетативной нервной системы и активности парасимпатического (вагусного) отдела [13]. Турбулентность сердечного ритма описывает двухфазную реакцию системы регуляции гемодинамики на желудочковую экстрасистолу. При нормальной функции барорецепторов в первой фазе сердечный ритм ускоряется, а во второй, наоборот, замедляется. Дисфункция барорецепторного контроля устанавливается при патологических параметрах турбулентности сердечного ритма (см. табл. 1).

Дисфункция парасимпатического контура регуляции устанавливается с помощью параметра замедления сердечного ритма. Для этого последовательность RR -интервалов ЭКГ фрагментируется на участки ускорения и торможения. Посредством метода фазового выпрямления строятся графики волновых колебаний, по размаху которых рассчитывается замедление ритма (DC – deceleration). На рис. 6 показаны фазово-детектированные кривые и соответствующие им значения торможения ритма DC у пациента с инфарктом миокарда без осложнений (слева) и у пациента с тем же диагнозом, но с летальным исходом (справа).

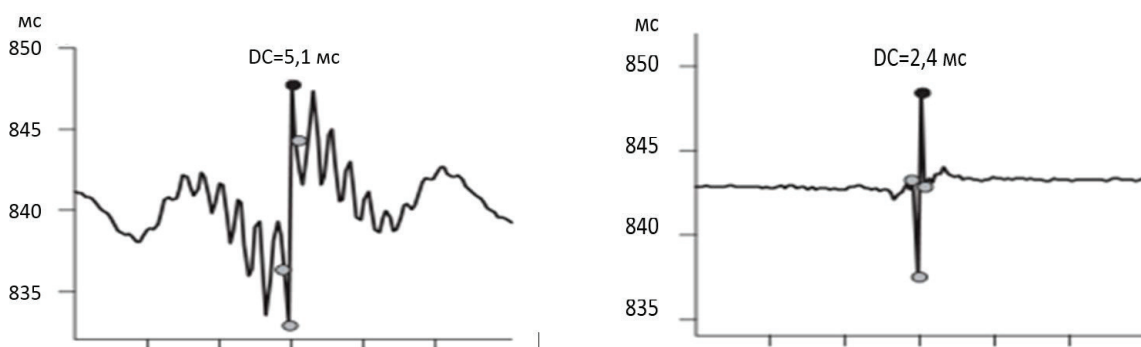


Рис. 6. Примеры вычисления торможения сердечного ритма (DC): слева – у пациента A , 66 лет, с инфарктом миокарда, без осложнений; справа – у пациента C , 72 лет, с летальным исходом после инфаркта миокарда (А. Вауер с соавт., 2006)

Fig. 6. Examples of calculation of heart rhythm deceleration (DC). On the left – patient A , 66 year-old, myocardial infarction, without complications; on the right – patient C , 72 year-old, lethal outcome after myocardial infarction (A. Bauer et al., 2006)

При снижении замедления ритма ($DC < 4,5$ мс) фиксируется вагусная дисфункция вегетативной регуляции сердечного ритма, которая считается одним из доказанных патологических механизмов, индуцирующих жизненно опасные сердечные аритмии [12].

ВСП отражает адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы [13]. Среднее квадратичное отклонение сердечного ритма $SDNN$ характеризует общую мощность механизмов регуляции, вариационный размах ритма $MxMn$ – парасимпатическую активность, стресс-индекс

Si – активность вазомоторного и симпатического отделов регуляции, а симпатовагусный баланс LF/HF – соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов.

Выполнен цикл исследований применения параметров электрической нестабильности миокарда и ВСР в клинике. Обследовано 240 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (средний возраст $50,8 \pm 12,1$ года, средняя фракция выброса левого желудочка $32,8 \pm 10,9$ %, II–III функциональный класс по NYHA (клинический материал Т. Г. Вайханской)). За 3 года наблюдения у них фиксировались неблагоприятные кардиоваскулярные события: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ВСС, а также шоковые разряды имплантированных систем. Неблагоприятные события случились у 27,5 % пациентов. Для всех контролируемых параметров электрической нестабильности миокарда вычислены относительные риски, значения которых приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Значения относительного риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий для маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с хронической недостаточностью ($n = 240$)

Table 3. Values of risk relationships of adverse cardiovascular events for markers of electrical myocardial instability in patients with chronic insufficiency ($n = 240$)

Параметр электрической нестабильности миокарда	ОР	95 % ДИ	<i>p</i> -уровень
Неустойчивая ЖТ	5,88	2,82–13,9	0,001
Высокая альтернация Т (>45 мкВ)	2,76	1,26–6,08	0,011
Патологическая турбулентность СР	2,67	1,19–5,16	0,017
Низкая фракция выброса (<21 %)	2,43	1,21–5,02	0,020
Высокая дисперсия QT (>70 мс)	2,99	1,57–5,73	0,018
Частая экстрасистолия (>1500/24 ч)	1,91	1,10–3,98	0,032
Широкий комплекс QRS (>120 мс)	1,73	0,94–3,96	0,046
Низкое замедление СР (<4,5 мс)	1,63	0,84–2,31	0,051

П р и м е ч а н и е. ДИ – доверительный интервал, ЖТ – желудочковая тахикардия, ОР – относительный риск, СР – сердечный ритм.

Из табл. 3 видно, что все контролируемые маркеры электрической нестабильности миокарда обладают прогностической значимостью. Значения относительного риска были не ниже 1,63. Кроме того, все упомянутые маркеры оказались статистически независимыми ($p < 0,05$), исключая замедление сердечного ритма DC. Следовательно, маркеры электрической нестабильности миокарда перспективно использовать в качестве информационной базы при разработке моделей стратификации риска жизненно опасных аритмий и ВСС.

При диагностике сердечно-сосудистой системы до сих пор нередко игнорируется влияние вегетативной нервной системы, хотя еще в 1980-е годы Р. М. Баевским с соавт., М. Malik с соавт., М. Levy с соавт., А. Malliani с соавт. и др. была доказана тесная связь дисфункций вегетативной нервной регуляции с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями. С целью демонстрации диагностической значимости метода ВСР выполнен цикл исследований в когортах лиц с разным состоянием здоровья. Контрольная группа состояла из 50 здоровых лиц (средний возраст $54,7 \pm 5,8$ года). Обследовано также 117 спортсменов высшей квалификации (средний возраст $22,5 \pm 4,0$ года) (данные представлены Л. Н. Цехмистро). Группа лиц со средней тяжестью патологии представлена 50 пациентами со стенокардией напряжения (средний возраст $56,8 \pm 8,1$ года), группа лиц с тяжелой стадией патологии – 50 лицами с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе (средний возраст $57,9 \pm 9,0$ года). В качестве интегрального параметра, характеризующего мощность механизмов вегетативной регуляции, использовали среднее квадратичное отклонение сердечного ритма SDNN, для оценки активности симпатического контура регуляции – стресс-индекс Si, для оценки парасимпатического контура регуляции – вариационный размах ритма MxMn. На рис. 7 отражена динамика снижения эффективности регуляторных механизмов по мере усиления тяжести патологии.

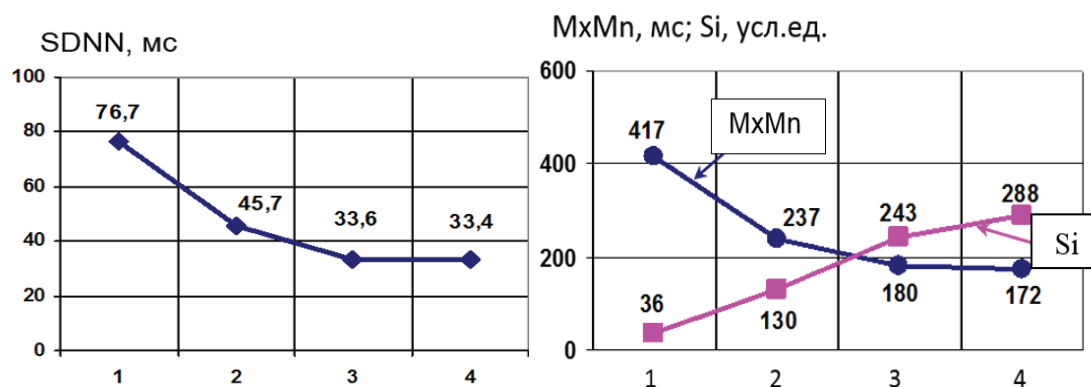


Рис. 7. Динамика общей мощности регуляторных механизмов SDNN, активности симпатического контура регуляции Si и активности парасимпатического контура регуляции MxMn в когортах обследованных: 1 – спортсмены высшей квалификации ($n = 117$), 2 – здоровые лица ($n = 50$), 3 – пациенты со стенокардией напряжения ($n = 50$), 4 – пациенты после инфаркта миокарда ($n = 50$)

Fig. 7. Dynamics of the total power of the regulatory mechanisms SDNN, the activity of the sympathetic contour of regulation of Si, and the activity of the parasympathetic contour MxMn in the cohorts examined: 1 – athletes of higher qualification ($n = 117$), 2 – healthy persons ($n = 50$), 3 – patients with angina pectoris ($n = 50$), 4 – patients after myocardial infarction ($n = 50$)

Как видно из рис. 7, по мере усиления тяжести патологии эволюционно снижается общая мощность регуляторных механизмов SDNN. Синхронно с мощностью уменьшается удельный вес активности парасимпатического контура регуляции MxMn и одновременно увеличивается удельный вес симпатического контура регуляции Si. Следовательно, утяжеление стадии патологии сопровождается доминированием симпатического типа регуляции. Такая динамика служит объективным критерием усиления напряженности регуляторных механизмов, что в свою очередь сопряжено с риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Данные BCP, зафиксированные у спортсменов, показали, насколько велики резервы регуляторных механизмов у лиц, занимающихся спортом. В сравнении с практически здоровыми лицами у спортсменов мощность регуляторных механизмов на 67,8 % выше и в 2 раза ниже стресс-индекс Si, отражающий симпатическую активность. Это свидетельствует о том, что в покое сердце спортсмена функционирует с низкими энергетическими затратами, чего не наблюдали у практически здоровых лиц и тем более у пациентов кардиологического профиля.

Обсуждение. Обратим внимание на следующий парадокс. При чрезвычайно высокой распространенности сердечно-сосудистой патологии всего лишь у 1–2 % пациентов возникают кризисные состояния типа инфаркта миокарда, инсульта, желудочковой тахикардии и ВСС. У большинства пациентов болезнь приобретает затяжной, эволюционный (другими словами, доброкачественный) характер. Ставится актуальная задача: как избежать или по крайней мере оттянуть переход в кризисные состояния? Прогнозирование скачкообразных переходов является предметом исследований теории катастроф. В работе [18] представлен каскад следующих друг за другом бифуркаций: вначале синусовый сердечный ритм претерпевает ослабление колебаний (вариабельности), затем происходит учащение или урежение ритма, далее – удвоение/утроение цикла, наконец теряется связь с основным водителем ритма (что является признаком мерцательной аритмии), далее следуют желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (рис. 8). Полный хаос означает разрушение системы, т. е. смерть. При этом чем ближе система приближается к зоне хаоса, тем меньшее возмущение необходимо для перехода в следующее по иерархии нестабильное состояние.

Ослабление иерархии ритмических циклов приводит к кризисным состояниям. Для их прогноза используют изученные нами маркеры электрической нестабильности миокарда, основанные на измерениях микроколебаний параметров ЭКГ в последовательности кардиобитов.



Рис. 8. Нарушения сердечного ритма в терминах теории катастроф (В. Б. Симоненко с соавт., 2013). HRV – вариабельность сердечного ритма, BPV – вариабельность артериального давления, AF – мерцательная аритмия, VT – желудочковая тахикардия, VF – фибрилляция желудочков, SCD – внезапная сердечная смерть

Fig. 8. Heart rhythm disorders in terms of the theory of catastrophes (V.B. Simonenko et al., 2013). Abbreviations: VCP – heart rate variability, VAD – blood pressure variability, MA – atrial fibrillation, VT – ventricular tachycardia, VF – ventricular fibrillation

Разработанные нами компьютерные программы позволяют создавать индивидуализированные модели риск-стратификации, основанные на комбинации маркеров нестабильности. В качестве примера приведем модель риск-стратификации кардиоваскулярных катастроф для пациентов с хронической сердечной недостаточностью [19]. На рис. 9 представлена блок-схема прогностической модели, основанная на логит-регрессии Кокса. Входными данными служили альтернация зубца Т, турбулентность сердечного ритма, дисперсия интервала QT, торможение сердечного ритма, фракция выброса, частая желудочковая экстрасистолия (>1500 в сутки) и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. При выходе значений маркеров за пределы нормы им присваивали дихотомические значения «1», в противном случае – «0». Коэффициенты модели, вычисленные из отношений рисков, приведены в табл. 4. Выходным параметром модели являлась оценка вероятности риска. Весь диапазон значений вероятности делили на 4 класса: низкий, средний, высокий и очень высокий риск.

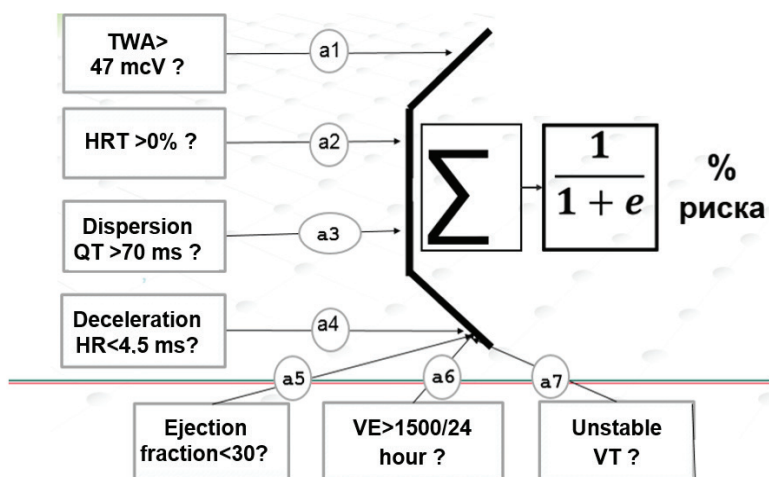


Рис. 9. Модель риск-стратификации пациентов на основе маркеров электрической нестабильности миокарда. TWA – альтернация зубца Т, HR – сердечный ритм, HRT – турбулентность сердечного ритма, VE – желудочковая экстрасистолия, VT – желудочковая тахикардия

Fig. 9. The model of risk stratification of patients on the basis of markers of electrical instability of the myocardium. GT – ventricular tachycardia, GES – ventricular extrasystole, mATB – T wave alternans, CP – heart rhythm, TCP – heart rate turbulence

Т а б л и ц а 4. Коэффициенты модели риск-стратификации сердечно-сосудистых катастроф

T a b l e 4. Coefficients of the model of risk stratification of cardiovascular accidents

Параметр	Константа	a1	a2	a3	a4	a5	a6	a7
Коэффициент	7,25	-5,03	-4,28	-1,46	-1,17	-0,38	-0,76	-4,35
χ^2	1414,5	0,01	0,01	0,23	0,30	0,68	0,47	0,01

П р и м е ч а н и е. $F = 31,2$; $\chi^2 = 143,2$; $p < 0,0001$.

Чувствительность разработанной модели индивидуальной риск-стратификации составила 80,8 %, специфичность – 99,1 %. В 94,7 % случаев прогноз неблагоприятных событий за 3-летний период признан корректным.

Для других видов патологии следует пересчитать коэффициенты модели, используя данные обучающей выборки. Практическое применение модели риск-стратификации направлено на выявление лиц с высоким риском ВСС с целью оперативного назначения превентивных лечебных мероприятий. Таким образом, представляется реальным снижение в когорте пациентов кардиологического профиля риска сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы

1. Изучена устойчивость сердечно-сосудистой системы к кризисным состояниям с позиций теории катастроф.

2. Выявлена прогностическая значимость маркеров электрической нестабильности миокарда, основанных на измерении микроколебаний амплитудно-временных параметров ЭКГ.

3. Разработана технология создания индивидуализированной риск-стратификации сердечно-сосудистых катастроф. На примере хронической сердечной недостаточности показано, что точность прогноза превышает 90 %.

4. Разработано и сертифицировано программно-техническое обеспечение для выявления лиц с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Risk-stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for future / H. Wellens [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 25. – P. 1642–1651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu176>
2. Hodgkin, A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. Hodgkin, E. Huxley // *J. Physiol.* – 1952. – Vol. 117, N 4. – P. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
3. Clancy, C. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmias / C. Clancy, Y. Rudy // *Nature.* – 1999. – Vol. 400, N 6744. – P. 566–569. <https://doi.org/10.1038/23034>
4. Karma, A. Nonlinear dynamics of heart rhythm / A. Karma, R. F. Gilmour // *Physics Today.* – 2007. – Vol. 60, N 3. – P. 51–57. <https://doi.org/10.1063/1.2718757>
5. Новоселов, В. С. К математической модели пейсмекера / В. С. Новоселов // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Приклад. математика. Информатика. Процессы упр.* – 2012. – Вып. 4. – С. 58–64.
6. Суровяткина, Е. Д. Явление мультистабильности в динамике электрической активности сердечной клетки человека / Е. Д. Суровяткина // *Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. Физические подходы и клиническая практика* / под ред. Р. Р. Назирова. – М., 2010. – Вып. 2. – С. 9–20.
7. Bauer, S. Alternans and the influence of ionic channel modifications: Cardiac three-dimensional simulations and one-dimensional numerical bifurcation analysis / S. Bauer, G. Röder, M. Bär // *Chaos: Int. J. Nonlinear Sci.* – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 015104. <https://doi.org/10.1063/1.2715668>
8. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение / А. В. Фролов [и др.] ; под ред. А. В. Фролова, А. Г. Мрочека. – Минск : Беларус. навука, 2014. – 228 с.
9. Armoundas, A. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans / A. A. Armoundas, G. F. Tomaselli, H. D. Esperer // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, N 2. – P. 207–217. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01960-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01960-5)
10. Динамика дисперсии интервала QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение / О. В. Макарычева [и др.] // *Кардиология.* – 1998. – № 7. – С. 43–46.
11. Heart rate turbulence: standards, physiological interpretation, and clinical use / A. Bauer [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 17. – P. 1353–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.041>

12. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after infarction: cohort study / A. Bauer [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, N 9523. – P. 1674–1681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68735-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68735-7)
13. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, N 3. – P. 354–381. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
14. Комплекс электрокардиологический интерпретирующий «Интекард». ТУ ВУ 1050381.001-2002 / ИМО «Интекард». – Минск, 2002. – 35 с.
15. Фролов, А. В. Программа для выявления предикторов жизненно опасных аритмий «Интекард 7» / А. В. Фролов, А. П. Воробьев, О. П. Мельникова. Свидетельство о гос. регистрации МЗ РБ № 00248 от 18.07.2012 (описание применения). – Минск, 2012. – 37 с.
16. Программа для анализа variability сердечного ритма «Бриз М» / А. В. Фролов [и др.]. Свидетельство о гос. регистрации МЗ РБ № 00059 от 11.01.2002 (описание применения). – Минск, 2002. – 44 с.
17. Piatrasik, G. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance / G. Piatrasik, W. Zareba // *Cardiol. J.* – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 114–121. <https://doi.org/10.5603/CJ.2012.0022>
18. Симоненко, В. Б. Клиническая кризология в кардионеврологии / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков, В. М. Фролов. – М. : КВОРУМ, 2013. – 291 с.
19. Risk stratification personalized model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure / A. V. Frolov [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2017. – Vol. 75, N 7. – P. 682–688. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0060>

References

1. Wellens H., Shwartz P., Lindemans F., Buxton A. E., Goldberger J. J., Hohnloser S. H. [et al.]. Risk-stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for future. *European Heart Journal*, 2014, vol. 35, no. 25, pp. 1642–1651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu176>
2. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
3. Clancy C., Rudy Y. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmias. *Nature*, 1999, vol. 400, no. 6744, pp. 566–569. <https://doi.org/10.1038/23034>
4. Karma A., Gilmour R. F. Nonlinear dynamics of heart rhythm. *Physics Today*, 2007, vol. 60, pp. 51–57. <https://doi.org/10.1063/1.2718757>
5. Novoselov V. S. To the mathematical model of pacemaker. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Prikladnaya matematika. Informatika. Protsessy upravleniya = Vestnik of Saint Petersburg University. Applied mathematics. Computer science. Control processes*, 2012, iss. 4, pp. 58–64 (in Russian).
6. Surovyatkina E. D. Multistability Phenomenon in Dynamics of Electrical Activity of Human Cardiac Cell. *Metody nelineinogo analiza v kardiologii i onkologii. Fizicheskie podkhody i klinicheskaya praktika. Vypusk 2* [Nonlinear analysis methods in cardiology and oncology. Physical approaches and clinical practice. Issue 2]. Moscow, 2010, pp. 9–20 (in Russian).
7. Bauer S., Röder G., Bär M. Alternans and the influence of ionic channel modifications: Cardiac three-dimensional simulations and one-dimensional numerical bifurcation analysis. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2007, vol. 17, no. 1, p. 015104. <https://doi.org/10.1063/1.2715668>
8. Frolov A. V., Mrochek, A. G., Vaikhanskaya T. G., Vorob'ev A. P., Mel'nikova, O. P. *Electrical instability of the myocardium: mechanisms of development, diagnosis, clinical significance*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2014. 228 p. (in Russian).
9. Armoundas A. A., Tomaselli G. F., Esperer H. D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, vol. 40, no. 2, pp. 207–217. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01960-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01960-5)
10. Makarycheva O. V., Vasil'eva E. Yu., Radzevich A. E., Shpektor A.V. Dispersion dynamics of the QT interval in acute myocardial infarction and its prognostic value. *Kardiologiya* [Cardiology], 1998, no. 7, pp. 43–46 (in Russian).
11. Bauer A., Malik M., Schmidt G., Barthel P., Bonnemeier H., Cygankiewicz I. [et al.]. Heart rate turbulence: standards, physiological interpretation, and clinical. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 52, no. 17, pp. 1353–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.041>
12. Bauer A., Kantelhardt J. W., Barthel P., Schneider R., Mäkikallio T., Ulm K. [et al.]. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after infarction: cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 367, no. 9523, pp. 1674–1681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68735-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68735-7)
13. Malik M., Bigger J. T., Camm A. J., Kleiger R. E., Malliani A., Moss A. J., Schwartz P. J. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 1996, vol. 17, no. 3, pp. 354–381. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
14. The “Intecard” electrocardiographical and interpreting complex TS BY1050381.001-2002]. Minsk, 2002. 35 p. (in Russian).
15. Frolov A. V., Vorob'ev A. P., Mel'nikova O. P. *The “Intecard 7” software for the detection of predictors of life-threatening arrhythmias*. No. 00248, 18.10.2012. Minsk, 2012. 37 p. (in Russian).
16. Frolov A. V., Radchuk V. J., Mel'nikova O. P. [et al.]. *The “Breez M” software for the analysis of heart rate variability*. No. 00059, 11.01.2002. Minsk, 2012. 44 p. (in Russian).
17. Piatrasik G., Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiology Journal*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 114–121. <https://doi.org/10.5603/CJ.2012.0022>

18. Simonenko V. B., Shirokov E. A., Frolov V. M. *Clinical crysology in cardioneurology*. Moscow, KVORUM Publ., 2013. 291 p. (in Russian).

19. Frolov A. V., Vaikhanskaya T. G., Melnikova O. P., Vorobiev A. P., Guel L. M. Risk stratification personalized model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Kardiologia Polska*, 2017, vol. 75, no. 7, pp. 682–688. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0060>

Информация об авторе

Фролов Александр Владимирович – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Р. Люксембург, 110В, 220036, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: frolov.minsk@gmail.com

Information about the author

Alexander V. Frolov – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus (110B, R. Luxemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: frolov.minsk@gmail.com