

УДК 616.895.4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОСЕТЕВЫХ КЛАССИФИКАТОРОВ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.А. АЛЫМЕНКО, Г.С. МАЛЬ, Н.Г. ФИЛИППЕНКО*

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертности в большинстве экономически-развитых стран [3]. Главный патологический процесс, лежащий в основе этих заболеваний, – атеросклеротическое поражение сосудов [8]. В последние годы формирование атеросклеротического процесса связывают с метаболическими нарушениями в организме [2]. Одним из заболеваний сердечно-сосудистой системы является метаболический синдром, который тесно связан с гиперлипидемией. Метаболический синдром (МС) – это комплекс патогенетически взаимосвязанных состояний, таких как повышение артериального давления, нарушения липидного, углеводного обмена и висцеральное ожирение [9]. В профилактике сердечно-сосудистых заболеваний важным стало появление препаратов из группы статинов, эффективно снижающих в крови уровень атерогенных липопротеидов [4–5]. Именно статины позволяют снизить общую смертность (на 30%) и кардиоваскулярную (на 35%) [1, 7]. Кроме статинов, есть еще группы липидснижающих препаратов: никотиновая кислота, фибраты. Помимо них, сиофор обладает способностью снижать холестерин (ХС) и триглицериды (ТГ) и может быть использован при гиперлипидемиях с МС. Каждый из этих препаратов имеет свои особенности, и в определенных клинических ситуациях с учетом изменений спектра липопротеидов им может быть отдано предпочтение, что требует дальнейшего изучения [6]. В последние годы имеется интерес к возможности прогнозирования лечебного эффекта с помощью нейронных сетей (НС). Использование НС в медицине открывает новые возможности в прогнозировании течения заболеваний, в определении его степени тяжести, оценки нормы и патологии.

Цель исследования – оценка прогнозирования гиполлипидемической эффективности вазилипа и сиофора у больных с гиперлипидемией (ГЛП) с наличием или отсутствием МС с помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25.

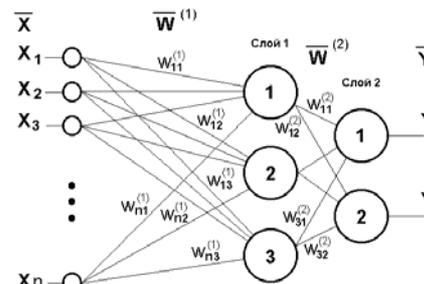
Объект и методы исследования. В исследование было включено 165 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет (52,2±6,8) с ИБС и первичной гиперхолестеринемией (ГХС) или гипертриглицеридемией (ГТГ) с МС и без него. Критерии включения пациентов в исследование следующие: исходное содержание ХС>5,0 ммоль/л и/или исходное содержание ТГ >1,77ммоль/л, без выраженной гипоальфахолестеринемии, с индексом Кетле <29; глюкоза плазмы крови натощак >7,8 ммоль/л; (для лиц с МС). Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, наличие или отсутствие МС).

Программа обследования включала: стандартный опрос (по опроснику Rose). С целью диагностики ИБС использовали стандартный кардиологический опросник ВОЗ и методические рекомендации по многофакторной профилактике ИБС, позволяющие выявлять типичную стенокардию напряжения; определение систолической артериальной гипертензии. Для верифицирования использовали критерии (ВНОК, 2004); Исследование антропометрических данных (рост, масса тела). Масса тела измерялась с точностью до 0,1 кг, рост – с точностью 0,5 см. Избыточную массу тела выявляли по индексу Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах); регистрация ЭКГ (в покое, в 12 стандартных отведениях); Использование статистического пакета Statistika 6.0; для прогнозирования гиполлипидемического эффекта использовался нейросетевой анализатор Neuro Pro 0.25.

При решении задачи прогнозирования гиполлипидемического эффекта у больных ИБС использовались искусственные НС. Выделение производилось путём прогнозирования эффективности лечения. Среди различных структур НС одной из наиболее известных является многослойная структура, в которой каждый нейрон произвольного слоя связан со всеми аксонами нейронов предыдущего слоя или, в случае первого слоя, со всеми входами НС. Такие НС называются полносвязными. В многослойных же сетях оптимальные выходные значения нейронов всех слоев, кроме последнего, как правило, не известны, и двух- или более

слойный перцептрон уже невозможно обучить, руководствуясь только величинами ошибок на выходах НС. Структура НС – это количество входов, выходов, количество скрытых слоев и количество нейронов в каждом скрытом слое, а также функция активации каждого нейрона – может быть любая. Важной является емкость НС, т.е. число образов, предъявляемых на ее входы, которые она может распознавать. Для сетей с числом слоев >2, он остается открытым. В качестве примера простейшей НС в работе использовался многослойный перцептрон (рис.).

Теоретически число слоев и число нейронов в каждом слое может быть произвольным. От имеющихся нейросетевых программных продуктов NeuroPro 025 отличается возможность целенаправленного упрощения НС для последующей генерализации вербального описания. При упрощении НС возможно выполнение следующих операций: сокращение числа входных сигналов НС путем удаления входных сигналов, наименее значимых для принятия сетью решений; сокращения числа нейронов в сети путем удаления наименее значимых нейронов; комплексное равномерное упрощение НС. Для каждого нейрона сети выполняется сокращение входящих на него сигналов до максимально возможного числа, задаваемого пользователем; сокращение числа связей в НС путем удаления наименее значимых для принятия сетью решений; бинаризация связей в НС – приведение весов к значениям -1 и 1 или значениям из более широкого набора выделенных значений. Работа с НС возможна только в рамках нейропроекта. После создания нейропроекта в него вставляются НС, и идет последующая работа с ними. Созданную НС можно обучать, тестировать, упрощать и сохранять вместе с нейропроектом.



Процесс функционирования НС, то есть сущность действий, которые она способна выполнять, зависит от величин синаптических связей. Задавшись структурой НС, отвечающей какой-либо задаче, можно найти оптимальные значения всех переменных весовых коэффициентов. Этот этап называется обучением НС, и от того, насколько качественно он будет выполнен, зависит способность сети решать поставленные перед ней проблемы во время эксплуатации. Так как НС вошли в практику везде, где нужно решать задачи прогнозирования, классификации, когда имеется связь между переменными – предикторами (входами) и прогнозируемыми переменными (выходами), даже если эта связь имеет сложную природу и ее трудно выразить в обычных терминах корреляций или различий между группами, представлялось актуальным проанализировать возможности гиполлипидемического эффекта у больных ИБС при различных вариантах фармакологической коррекции. В ходе работы предполагалось адаптировать программу искусственной НС для прогноза гиполлипидемического эффекта. Она представит собой гибкую систему, в которой задаётся число скрытых слоёв и число нейронов в каждом из них.

Протокол исследования. В течение первых шести недель наблюдения отменялись все виды медикаментозной терапии, кроме сублингвального приема нитроглицерина, и проводилась только гиполлипидемическая диетотерапия с ограничением продуктов, способствующих повышению содержания ХС и ТГ (начало диеты – I точка; 6 недель диеты – II точка). В последующие 2 недели проводился плацебо-тест (III точка). Монотерапия начиналась с 9-й недели наблюдения в суточной дозе 10 мг для вазилипа и 500 мг для сиофора в сутки и длилась от 4 (IV точка) до 8 недель (V точка). Через 4 (VI точка) и 8 недель (VII точка) после отмены фармакотерапии вели контроль клинического и биохимического статуса. Исследование, контролируемое плацебо-тестом, провели простым слепым, перекрестным методом.

* КурскГМУ, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

Рандомизация больных велась на 1-м этапе по таблицам случайных чисел для определения первично назначаемого препарата.

Результаты исследований. Анализ исходных показателей системы липопротеидов (ЛП) сыворотки крови до начала коррекции ГЛП показал, что уровень ХС был в пределах от 239,8±3,9 до 242,2±6,9 мг/дл, а уровень ТГ варьировался от 212,1±1,9 до 220,5±6,7 мг/дл. Во всех группах содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) варьировалось от 44,2±1,7 до 48±1,4 мг/дл. По протоколу исследования всем больным, независимо от дальнейшего лечения, был рекомендован 6-недельный курс гипохолестеринемической диетотерапии.

Недостаточная эффективность гипохолестеринемической диеты явилась поводом для продолжения сроков воздействия диеты и проведения на ее фоне фармакотерапии.

Влияние вазилипа у больных с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) выявил следующее: после 8-недельного курса фармакотерапии вазилипом удалось снизить уровень ХС на 20,3% (р_{III-V} <0,05), что было обусловлено снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 24,1% (р_{III-V} <0,05). Наряду с этими позитивными изменениями произошло выраженное снижение уровня ТГ на 14,3% (р_{III-V} <0,05). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 18% (р_{III-V} <0,05).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии вазилипом (У точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ХС на 21,2 % (р_{III-V} <0,05) реализовалось за счет изменения содержания уровня ХС ЛНП на 26,5 % (р_{III-V} <0,05).

Наряду с этими изменениями вазилип вызвал достоверное снижение уровня ТГ на 15,3 % (р_{III-V} <0,05) и повышение содержания ХС ЛВП на 24,9 % (р_{III-V} <0,05). Анализ динамики показателей липид-транспортной системы показал, что при фармакотерапии больных ИБС с МС с изолированной ГХС сиофором отмечается достоверное снижение уровня ХС на 9,1% (р_{III-V} <0,05), ХС ЛНП – на 10,5% (р_{III-V} <0,05), ТГ – на 8,4% (р_{III-V} <0,05) и рост содержания ХС ЛВП на 5,7% (р_{III-V} <0,05).

Представлялось интересным определить прогноз выраженности действия препаратов на липид-транспортную систему у больных ИБС, а также сопоставить с реальным эффектом препаратов. При фармакотерапии вазилипом у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 23,5% (р <0,05) у 17,5% больных, а более 38% (р <0,05) - у 23% больных. При фармакотерапии больных ИБС с сочетанной ГХС вазилипом можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект не менее 15% (р <0,05) у 19,5% больных, а более 20% (р <0,05) – у 40%. В условиях фармакотерапии сиофором у больных ИБС с изолированной ГХС с МС прогнозировался наибольший гипохолестеринемический эффект 10 % (р <0,05) у 20,5% больных, а при сочетанной 15% (р <0,05) – у 16 % больных.

Исследование показало возможность прогноза степени гипохолестеринемического эффекта у больных ИБС с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что может обеспечить правильный выбор препарата при гипохолестеринемической коррекции, а также эффективность и экономичность дальнейшей лечебной тактики.

Литература

1. Austin M.A. et al. // Am. J. Cardiol.– 1998.– Vol. 81.– P. 7B.
2. Assman G. // Circulation.– 1993.– Vol.28.– P. 34.
3. Athyros V. et al. // Am. J. Cardiol.– 1997.– Vol. 80.– P. 608.
4. Eckardstein A. Assman G. //Atherosclerosis.– 1998.– Vol. 137.– P. 7–11.
5. Fredrickson D.S. et al. // New Engl. J. Med.– 1967.– Vol.276.– P. 34–281.
6. Bombardier C. // J. Rheumatol.– 1998.– Vol. 15, №17.– P. 5.
7. Richard P., Lippmann A. // IEEE Transactions on Neural Networks.– 1992.– Vol.3, №5.– P. 683–696.
8. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis an overview // Diabetes.– 1995.
9. Steiner G. //Atherosclerosis.– 1994.– Vol. 110.– P. 27–33
10. Neuronic networks: a history of development of the theory: Educational / Eds A.I. Galushchina.– М.– 2001.

УДК 616.12-008.331.1

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА – МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ» НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ НОРМО- И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

М.В. ВИКТОРОВА*, М.В. ЛОБОВА**, М.Г. ПУСТОВЕТОВА*

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают первое место по распространенности и по причинам смертности среди трудоспособного населения [1, 8]. По данным обследования репрезентативной выборки (1993г.), распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1% [2]. В определении Американского общества гипертензии указывается, что артериальная гипертензия – это прогрессирующий сердечно-сосудистый синдром, являющийся результатом сложных и взаимосвязанных причин. Ранние маркеры синдрома часто имеются до повышения давления крови, и поэтому гипертензия не может классифицироваться только уровнями давления крови. Прогрессия связана с функциональной и структурной сердечной и сосудистой несостоятельностью, которая повреждает сердце, почки, мозг, сосуды и другие органы и ведет к преждевременной заболеваемости и смерти. Основными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний являются курение, АГ и гиперхолестеринемия (ГХС). Именно эти три фактора риска, а также пол и возраст вошли в известную таблицу SCORE Европейского общества кардиологов. Наиболее тяжелые последствия возникают при сочетании двух или более факторов риска.

Наибольшее внимание уделяется обратимым ФР, которые могут уменьшиться или исчезнуть в результате изменения образа жизни (избыточная масса тела, курение и пр.). Необратимые ФР (пол, возраст, наследственность, психологический тип поведения) учитываются при формировании групп высокого риска для последующего дифференцированного вмешательства. При этом большая часть церебральных и коронарных катастроф регистрируется у больных с небольшим повышением АД [5]. В этой же связи в последней классификации АГ [ВОЗ/МОАГ, 1999] выделена узкая зона АД в пределах от 130 до 139 мм рт.ст – для САД и 85–89 мм рт.ст. – для ДАД, обозначенная термином «высокое нормальное давление» – ВНД [9]. Наличие ФР – отягощенная наследственность по заболеваниям ССС (артериальные гипертензии, атеросклероз, ИБС, сердечная недостаточность), по метаболическим нарушениям (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет или инсулинорезистентность), врожденные изменения со стороны сосудов (стеноз почечных артерий, коарктация аорты), уменьшение эстрогенов, курение способствует нарушению нормального функционирования эндотелия [3].

Под термином «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается нарушение регуляции эндотелием местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистого тонуса (равновесия вазорелаксирующих и вазоконстриктивных влияний эндотелия в сторону преобладания последних): повышение адгезивной способности клеток эндотелия, рост проницаемости эндотелия [7]. На начальных стадиях развития АГ изменения в сосудах носят функциональный характер, и выраженные морфологические изменения и повреждения других органов и систем не характерны. Изменения, происходящие в сосудистой стенке, обусловлены воздействием различных медиаторов и БАВ на рецепторный аппарат сосуда и непосредственно на эндотелий. По современным представлениям, главная роль в нарушении функционирования сосудистого аппарата при формировании АГ и её динамике, а также развитие морфологических изменений в стенке сосудов принадлежит эндотелию.

Этот процесс развивается неравномерно и при рассмотрении стенки сосудов у больных мягкой АГ или при наличии кратковременных эпизодов роста АД, отмечаются участки клеточного некроза с начинающимся фиброзом и участки клеточной гиперплазии, как маркер компенсаторных процессов. Впоследствии при развитии АГ, эти реакции получают дальнейшее продолжение, а компенсаторные процессы затрагивают не только клетки, но и выходят на тканевой и органной уровень [9].

Поэтому во многих публикациях ДЭ рассматривается, как

* ФГУ НИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и СР. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

** МЗУ БСМП №2 г. Новосибирск