

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

М.Л. Будкина¹, Н.Ю. Золотых², Л.Г. Стронгин¹, Г.В. Шестакова³

¹ Нижегородская государственная медицинская академия;

² Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского;

³ МЛПУ "Городская больница № 13", Н. Новгород

Сроки перехода в эутиреоз в процессе радиоiodтерапии болезни Грейвса индивидуальны и варьируют от нескольких недель до нескольких месяцев, что требует частого контроля уровня гормонов. Целью настоящей работы является оценка возможности использования показателей variability сердечного ритма для динамического контроля функции щитовидной железы после радиоiodтерапии. Проведено 114 исследований уровня св. Т4 с параллельной оценкой параметров variability сердечного ритма в процессе лечения (до назначения ¹³¹I, через 1, 3, 6, 12 мес) у 77 больных. Из всех показателей были выбраны 2, наиболее тесно коррелирующие с уровнем св. Т4 и относительно независимые между собой. Вся выборка случайным образом была разделена на обучающую (86 исследований) и тестовую (28 исследований). Методом опорных векторов на обучающей выборке найдено решающее правило:

$$f(\text{HR}, \text{SDNN}) = 0,995 \lg(\text{HR}) - 0,104 \lg(\text{SDNN}) - 1,703,$$

где f – показатель функции щитовидной железы; HR – средняя частота сердечных сокращений за 5-минутную запись ЭКГ; SDNN – стандартное отклонение интервалов R-R на зарегистрированной записи ЭКГ; 0,995, 0,104 и 1,703 – поправочные коэффициенты.

При $f > 0$, рассчитанном согласно решающему правилу, у исследуемого имеет место тиреотоксикоз; при $f < 0$ тиреотоксикоза не наблюдается. При анализе точности диагностического метода на тестовой выборке были получены следующие результаты: диагностическая чувствительность составила 71%, диагностическая специфичность составила 79%. Таким образом, предлагаемый метод позволяет с высокой вероятностью предполагать ликвидацию тиреотоксикоза или развитие рецидива заболевания после радиоiodтерапии. Его использование может оптимизировать контроль функции щитовидной железы, отказавшись от фиксированных сроков определения гормонов.

Heart rate Variability and Efficiency Assessment of Graves' Disease Radioiodine Therapy

M.L. Budkina¹, N.Y. Zolotykh², L.G. Strongin¹, G.V. Shestakova^{1,3}

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy

² Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky

³ Nizhny Novgorod Municipal Treatment and Preventive Institution "City hospital № 13"

Time of the transformation to the euthyroid condition after radioiodine therapy of Grave's disease is individual and deviates from weeks to months, what requires frequent hormones control. The aim of this study was the assessment of possibility to use HRV parameters in dynamic control after the radioiodine therapy. 77 patients were examined with 114 fT4 measurement and HRV parameters recording (before radioiodine administration and in 1, 3, 6, 12 months after). From HRV parameters two were chosen as characterizing the closest correlation with fT4 and relatively independent from each other. The whole sample was divided into the teaching set (86 measurements) and the test set (28 measurements). The decision rule was found by support vector machine in the teaching set as

$$f(\text{HR}, \text{SDNN}) = 0.995 \lg(\text{HR}) - 0.104 \lg(\text{SDNN}) - 1.703,$$

Адрес для корреспонденции: Стронгину Леониду Григорьевичу, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. Нижегородская государственная медицинская академия

where f is the indicator of the thyroid gland function, HR – heart rate during 5-minute ECG recording; SDNN – standard deviation of RR intervals; 0.995, 0.104 and 1.703 – correcting coefficients. If $f > 0$, the thyrotoxicosis takes place in a patient. If $f < 0$ – there is no thyrotoxicosis. The analysis of diagnostic method precision in testing set gave the following results: diagnostic sensitivity was 71%, the diagnostic specificity - 79%. This method can predict thyrotoxicosis elimination or relapse with high possibility. Its use can optimize thyroid function control and refuse from fixed time hormone measurement.

Введение

Исследование variability сердечного ритма (ВСР) – один из неинвазивных способов оценки работы сердца, получивший широкое распространение в настоящее время как в области физиологии, так и в практической медицине в целом [1, 2, 4, 5]. Снижение ВСР является важным предиктором выживаемости после инфаркта миокарда, а также предиктором смерти, в том числе внезапной, при любой кардиальной патологии со структурными изменениями сердца [2, 3]. Поскольку тиреотоксикоз имеет четкую связь с изменением работы сердца, проводились исследования ВСР и в этой области. В большинстве работ речь идет о снижении variability ритма сердца на фоне тиреотоксикоза, кроме того, авторы склоняются к подавлению парасимпатического влияния и относительному преобладанию симпатического тонуса [8–10]. Некоторые исследования посвящены обратимости нарушений ВСР при болезни Грейвса (БГ), то есть восстановлению нормальных показателей после достижения стойкого эутиреоза [6, 7]. При радиоiodтерапии тиреотоксикоза, в том числе и БГ, наблюдается быстрое изменение уровня гормонов щитовидной железы (ЩЖ), однако время наступления эутиреоза или гипотиреоза может варьировать в широких пределах. Отсюда возникает необходимость частого определения концентрации гормонов в сыворотке крови. В то же время оценка ВСР, являясь простым и неинвазивным способом, могла бы косвенно обозначить момент перехода из тиреотоксикоза.

Цель работы. Оценка возможности использования показателей ВСР для динамического контроля функции ЩЖ после радиоiodтерапии БГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 77 больных БГ с нормальным синусовым ритмом, прошедших радиоiodтерапию на базе МЛПУ “Городская больница № 13”. Возраст больных составил 39–52 года (в среднем 47 лет), длительность заболевания – 3–11 лет (в среднем 5 лет), лечебная активность радиоiodа – 250–530 МБк (в среднем 350 МБк), удельная активность радиоiodа – 6,9–10,3 МБк/мл (в среднем 9,0 МБк/мл). Проведено 114 измерений уровня св. Т4 с параллельной регистрацией ЭКГ и оценкой показателей ВСР. ЭКГ и уровень гормо-

нов определяли в один и тот же день до лечения, после лечения (через 1, 3, 6, 12 мес) между исследованиями допускался интервал до 2 дней. 61 обследование проведено у больных с гипертиреозом, 53 – у больных с эутиреозом или гипотиреозом. Уровень св. Т4 определялся в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Architect (фирма Abbot, США), референсными значениями считались 9,0–19,05 пмоль/л.

Исследование ВСР проводилось натощак или не менее чем через 2 ч после еды. Непосредственно перед проведением пробы больной отдыхал в положении лежа на спине 10–15 мин, в течение 5 мин производилась регистрация ЭКГ с помощью прибора “Полиспектр-8” (фирма “НейроСофт”, Россия). Дальнейшая обработка результатов осуществлялась с помощью прикладного пакета программ “Полиспектр” (Россия), и автоматически рассчитывались показатели ВСР. Учитывая влияние β -блокаторов на показатели ВСР, проводилась их отмена как минимум за сутки до регистрации ЭКГ (при приеме биспролола за 48 ч).

Результаты и обсуждение

Для оценки связи между уровнем св. Т4 и параметрами ВСР был проведен корреляционный анализ Спирмена, результаты которого приведены в табл. 1,

Таблица 1. Связь уровня св. Т4 сыворотки крови и показателей ВСР

	r	p
св. Т4 и HR	0,62	<0,001
св. Т4 и RRNN	-0,62	<0,001
св. Т4 и SDNN	-0,43	<0,001
св. Т4 и pNN50	-0,27	0,05
св. Т4 и CV	-0,27	0,05
св. Т4 и TP	-0,47	<0,001
св. Т4 и VLF	-0,47	<0,001
св. Т4 и LF	-0,43	<0,001
св. Т4 и HF	-0,37	0,01
св. Т4 и LF/HF	0,05	0,72
св. Т4 и % VLF	0,02	0,87
св. Т4 и % LF	-0,01	0,96
св. Т4 и % HF	-0,02	0,89

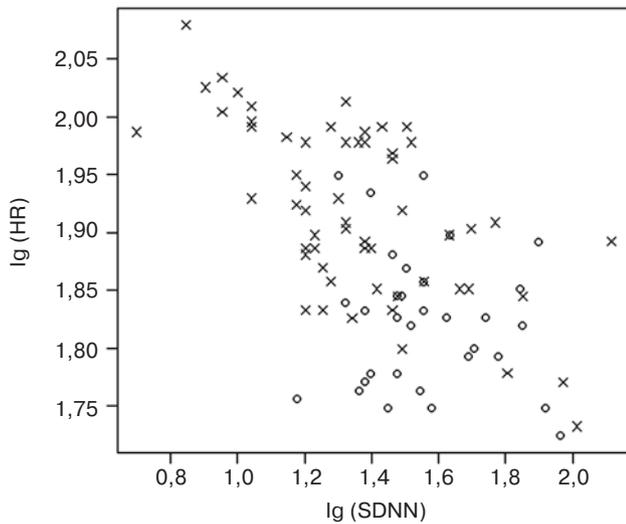


Рис. 1. Показатели HR и SDNN у обследованных больных. «Крестиком» отмечены больные с тиреотоксикозом, «ноликом» – без него.

и выявлены статистически значимые связи с большинством как временных, так и спектральных показателей вариабельности. Среди временных показателей и св. Т4 более значительные корреляции имели место у SDNN ($r = -0,43$; $p < 0,001$). Среди спектральных показателей и св. Т4 выделялись TP ($r = -0,47$; $p < 0,001$), VLF ($r = -0,47$; $p < 0,001$), LF ($r = -0,43$; $p < 0,001$), HF ($r = -0,37$; $p = 0,01$). Наиболее сильная связь уровня св. Т4 была выявлена с частотой сердечных сокращений (HR) ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

В свою очередь среди этих показателей были выбраны относительно независимые. Было установлено, что TP и SDNN тесно и статистически значимо связаны с VLF, LF, HF, а также между собой, а связь HR и SDNN или TP оказалась значимо слабее (табл. 2).

В соответствии с полученными данными допустимо совместное использование HR и SDNN или HR и TP как относительно независимых показателей. Поскольку SDNN относится к временным показателям ВСП и его использование не требует обязательного условия “стационарности” исследуемой записи ЭКГ, то для начала была взята пара показателей HR и SDNN.

Итак, для решения поставленной практической задачи – предсказания, к какой группе относится больной по признаку наличия/отсутствия тирео-

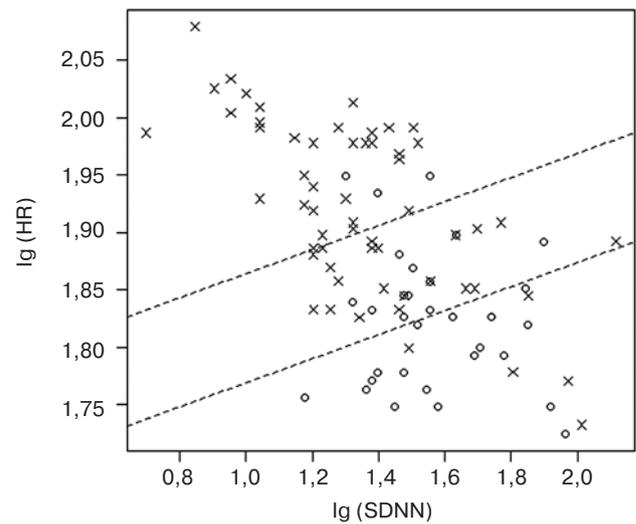


Рис. 2. Ширина разделяющей «полосы».

токсикоза, были взяты 2 показателя ВСП, имеющие наиболее сильную связь с уровнем св. Т4 и относительно независимых между собой. Вся выборка была разделена случайным образом на обучающую и тестовую. На результатах обучающей выборки проводилось определение решающего правила, на тестовой выборке проверялись чувствительность и специфичность предлагаемого метода.

Общая выборка состояла из 114 парных исследований св. Т4 и показателей ВСП, в том числе 61 больной с тиреотоксикозом и 53 – с эутиреозом и гипотиреозом. Результаты общей выборки были представлены в виде точек на плоскости, где по оси абсцисс были отложены SDNN, а по оси ординат – HR в логарифмической шкале (рис. 1). Решение поставленной практической задачи, сводилось к нахождению прямой, то есть функции от HR и SDNN, на этой плоскости, наиболее точно разделяющей 2 группы больных. Для этой цели использовался метод опорных векторов [11]. На первом этапе подбиралась наиболее оптимальная ширина “полосы”, в пределах которой эта линия может варьировать (рис. 2), то есть решали задачу оптимизации $C \max$ при ограничениях:

$$y_i (\beta_0 + \lg(HR_i) \beta_1 + \lg(SDNN_i) \beta_2) \geq C (1 - \xi_i)$$

$$(i = 1, 2, \dots, N),$$

$$\xi_i \geq 0 (i = 1, 2, \dots, N),$$

Таблица 2. Уровень r при корреляционном анализе Спирмена показателей ВСП*

	HR	SDNN	TP	VLF	LF	HF
SDNN	-0,44	1,00	0,96	0,84	0,84	0,82
TP	-0,53	0,96	1,00	0,90	0,90	0,81

Примечание: * $p < 0,05$ во всех случаях.

$$\xi_1 + \xi_2 + \dots + \xi_N \leq K,$$

$$\beta_1^2 + \beta_2^2 + \dots + \beta_N^2 = N,$$

где N – объем выборки, HR_i , $SDNN_i$ – значения HR и $SDNN$ для i -го пациента, $y_i = 1$ или -1 в зависимости от того, есть тиреотоксикоз или нет, β_i – коэффициенты разделяющей гиперплоскости ($i = 0, 1, \dots, N$), ξ_i – релаксирующие коэффициенты ($i = 1, 2, \dots, N$), C – полуширина разделяющей полосы.

Для нахождения оптимальных параметров функции классификации применялся десятикратный метод скользящего контроля (cross-validation) [11], при котором вся выборка разбивается на 10 частей по 11–12 пациентов: X_1, X_2, \dots, X_{10} , и обучение проводится по отдельности на 10 выборках, полученных выбрасыванием по очереди X_1, X_2, \dots, X_{10} :

$$X_2 \cup X_3 \cup \dots \cup X_{10}$$

$$X_1 \cup X_3 \cup \dots \cup X_{10}$$

$$\dots$$

$$X_1 \cup X_2 \cup \dots \cup X_9,$$

а тестирование – на оставшихся данных. Параметр K , обозначающий ширину разделяющей полосы, подбирался таким образом, чтобы средняя ошибка при этом была минимальна. Минимальное значение ошибки составило 0,25, при этом $K = 2$.

На втором этапе выборка была случайно поделена на обучающую (86 пациентов) и тестовую (28 пациентов). Далее на обучающей выборке определялись конечные параметры функции классификации при найденном значении K . Полученное решающее правило, или функция классификации, определяется следующим образом (рис. 3):

$$f(HR, SDNN) = 0,995 \lg(HR) - 0,104 \lg(SDNN) - 1,703,$$

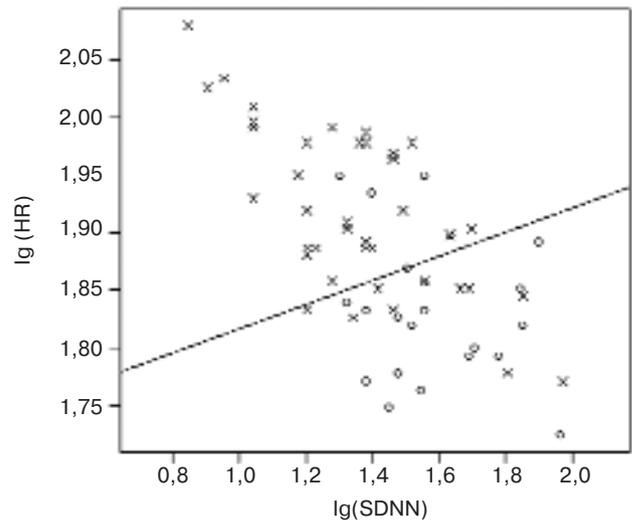


Рис. 3. Конечное положение разделяющей прямой на плоскости.

где f – показатель функции щитовидной железы; HR – средняя частота сердечных сокращений за 5-минутную запись ЭКГ; $SDNN$ – стандартное отклонение интервалов R-R на зарегистрированной записи ЭКГ; 0,995 и 0,104 – поправочные коэффициенты; 1,703 – систематический сдвиг.

При $f > 0$, рассчитанной согласно решающему правилу, точка попадает в область над прямой, и считаем, что у исследуемого имеет место тиреотоксикоз. При $f < 0$ точка попадает в область под прямой, и считаем, что тиреотоксикоза не наблюдается. При анализе точности диагностического метода [12] на тестовой выборке были получены следующие результаты, представленные в табл. 3.

Таким образом, диагностическая чувствительность (ДЧ), рассчитанная как: $ДЧ = a/(a + c) \times 100\%$, составила 71%, диагностическая специфичность

Таблица 3. Результаты применения нового метода в сравнении с “золотым стандартом”

		“Золотой стандарт” – св. Т4	
		>19,05 пмоль/л – (тиреотоксикоз)	<19,05 пмоль/л – (тиреотоксикоза не наблюдается)
Исследуемый показатель f	$f > 0$ – тиреотоксикоз (положительный результат теста)	Совпадение заключений о наличии болезни (истинно положительный результат) a , $n = 10$	Гипердиагностика (ложноположительный результат, ошибка первого рода) b , $n = 3$
	$f < 0$ – тиреотоксикоза не наблюдается (отрицательный результат теста)	Гиподиагностика (ложноотрицательный результат, ошибка второго рода) c , $n = 4$	Совпадение заключений об отсутствии болезни (истинно отрицательный результат) d , $n = 11$

(ДС), рассчитанная как: $ДС = d/(d + b) \times 100\%$, составила 79%. При использовании другой пары показателей ВСР (HR и TP), а также при попытке совместного использования 3 и более показателей по тому же алгоритму более высоких показателей чувствительности и специфичности получено не было. Таким образом, для решения поставленной задачи наиболее целесообразно использование таких показателей, как HR и SDNN.

Представляется целесообразным привести пример использования предлагаемого метода в практической работе.

Больной А., 30 лет, страдает диффузным токсическим зобом непрерывно рецидивирующего течения в течение 5 лет. 23.04.08 прошел курс радиоiodтерапии в дозе 300 МБк. Через 1 мес при исследовании ВСР получены показатели: HR = 71, SDNN = 70. При расчете показателя функции ЩЖ по предлагаемой формуле, $f = -0,043$, то есть $f < 0$, что интерпретировалось как положительный результат лечения и было подтверждено лабораторно. Наблюдение больного продолжалось с ежемесячным исследованием ВСР (все рассчитанные показатели $f < 0$). Через 4 мес после проведенного лечения радиоiodом при регистрации ЭКГ получены следующие результаты: HR = 98, SDNN = 27. При расчете показателя функции ЩЖ по предлагаемой формуле $f = 0,129$, то есть $f > 0$, что было расценено как рецидив заболевания. При исследовании уровня гормонов подтвержден их повышенный уровень, и больной направлен на повторный курс лечения радиоiodом.

Выводы

Оценка ликвидации тиреотоксикоза или развития рецидива заболевания в динамике после радиоiodтерапии болезни Грейвса возможна при проведении 5-минутной записи ЭКГ в положении больного лежа с последующим анализом ВСР и расчетом показателя f . Предлагаемый способ характеризуется высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, прост в исполнении, неинвазивен. Его использование позволит врачу в индивидуальном порядке своевременно определять время

контроля гормонов, отказавшись от фиксированных сроков, то есть оптимизировать контроль функции щитовидной железы после лечения радиоiodом.

Список литературы

1. *Баевский П.М. и др.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. реком. // Урал. кард. журн. 2002. № 1. С. 17–31.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Eur. Heart. J.* 1996. V. 17. P. 354–381.
3. *La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr., Marcus F.I. et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* 1998. V. 351. P. 478–484.
4. *Parati G., Mancia G., Di Rienzo M. et al.* Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 101. P. 676–682.
5. *Cerutti S., Goldberger A.L., Yamamoto Y.* Recent Advances in Heart Rate Variability Signal Processing and Interpretation // *Transact. Biomedic. Engineer.* 2006. V. 53(1). P. 1–3.
6. *Barczynski M., Tabor S., Thor P.* Evaluation of autonomic nervous function with heart rate variability analysis in patients with hyperthyroidism and during euthyroidism after pharmacologic and surgical treatment // *Folia Med. Crakov.* 1997. V. 38(3–4). P. 27–35
7. *Osman F. et al.* Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during and after treatment // *Am. J. Cardiol.* 2004. V. 15(4). P. 94. 465–469.
8. *Burggraaf J. et al.* Sympatovagal imbalance in hyperthyroidism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 281(1). P. E190–195.
9. *Cacciatory V. et al.* Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 81(8). P. 2828–2835.
10. *Chen J.L. et al.* Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. V. 64(6). P. 611–616.
11. *Hastie T., Tibshirani R., Friedman J.* The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction Springer – Verlag, 2001. P. 214–216, 371–389.
12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. М., 2002. С. 247–251.