

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии  
наименование кафедры

**Изучение динамики связанности процессов регуляции кровообращения  
у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне медикаментозного  
лечения**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студента 2 курса 206 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»  
код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий  
наименование факультета

Плуталовой Анастасии Владимировны  
фамилия, имя, отчество

Научный руководитель  
профессор, д.м.н  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_   
подпись, дата

А.Р. Киселев  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:  
д.ф.-м.н., доцент  
должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_   
подпись, дата

Е.П. Селезнев  
инициалы, фамилия

Саратов 2017 г.

## **Введение.**

Сердечно-сосудистая система (ССС) является одной из важнейших в организме человека. Ее состояние сказывается на жизнедеятельности человека, при этом важная роль отводится ее регуляции со стороны вегетативной нервной системы: симпатическое и парасимпатическое воздействия.

В настоящее время изучение взаимосвязей и их особенностей между регуляторными контурами является актуальной задачей, поскольку знания в этой области позволят упростить диагностику различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так же данные знания позволят лучше понимать устройство и работу ССС как в здоровом состоянии, так и с различными патологиями.

Цель данной работы: изучить динамику связанности процессов регуляции кровообращения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне увеличения суточных доз бета-блокаторов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. изучить функциональную организацию системы вегетативной регуляции кровообращения;
2. изучить методы диагностики связности сигналов;
3. изучить методы анализа вариабельности ритма сердца и выделения сигналов регуляторных подсистем из ритма сердца и фотоплетизмографии;
4. оценить параметры вариабельности ритма сердца и связанности процессов регуляции кровообращения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, до и после повышения суточных доз бета-блокаторов;
5. провести статистический анализ полученных данных.

Объектом исследования в данной работе является сердечно-сосудистая система.

Предмет исследования – характер связи между контуром регуляции частоты сердечных сокращений и контуром регуляции тонуса артериальных сосудов.

Основным материалом исследования в данной работе являются электрокардиограмма (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ), а так же рассчитанные по ним показатели variability ритма сердца (VРС). Данные были получены от 40 пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ). Всем пациентам было проведено полное клиническое обследование. До включения в исследование все пациенты получали комплексную терапию (метопролола тартрат, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и другие препараты по показаниям) в течение не менее шести месяцев после ИМ.

Всем пациентам выполнялась синхронная регистрация 10-минутных записей кардиоинтерваллограммы и ФПГ с дистальной фаланги пальца левой руки на этапах пассивной ортостатической пробы, т.е. последовательно в горизонтальном и вертикальном (угол наклона около 80°) положениях тела. Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 минут. В ходе проб дыхание у всех обследованных было произвольным. Все записи выполнялись в период с 13 до 16 часов.

Выпускная квалификационная работа состоит из трех глав. Первая глава называется «Методы изучения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы». В ней изложены теоретические основы проводимого исследования: общие представления о структуре системы вегетативной регуляции кровообращения, variability ритма сердца, фотоплетизмографии, методах диагностики связанности систем.

Вторая глава называется «Изучение динамики связанности колебательных процессов в регуляции кровообращения на фоне увеличения суточных доз бета-блокаторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда».

В ней приводится практическая часть выпускной квалификационной работы: исследование динамика показателей variability ритма сердца, динамики оценок связанности процессов регуляции кровообращения.

Третья глава называется «Обсуждение результатов». В ней представлены результаты проделанной работы.

### **Основное содержание работы.**

Объектом исследования в данной работе является подсистема вегетативной регуляции кровообращения: контур вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и контур вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов. Оба контура имеют собственную частоту колебания около 0.1 Гц. В различных работах было показано, что контур вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и контур вегетативной регуляции тонуса артериальных сосудов взаимосвязаны друг с другом, но под вопросом остается направление этой связи, ее сила и временное запаздывание, на котором она возникает.

Для оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций человеческого организма, таких как общая активность регуляторных механизмов, нейрогуморальная регуляция сердца, а также соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, используют variability ритма сердца (ВРС). Метод ВРС весьма чувствителен к различным процессам, протекающим внутри организм, к внешним воздействиям на организм, а так же обладает неспецифичностью по отношению к нозологическим формам патологии.

Метод основан на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами ЭКГ (RR-интервалы), построении динамических рядов, называемых кардиоинтервалограммами (КИГ), и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами.

Спектральный анализ ВСР позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма.

Проводить анализ ВСР можно как по сигналу электрокардиограммы, так и по сигналу фотоплетизмограммы, хотя второй вариант плохо изучен и развит. Анализ variability ритма сердца по ФПГ может быть полезен в тех случаях, когда отсутствует возможность записи ЭКГ, например, когда окружающие помехи превышают полезный сигнал.

Фотоплетизмография – это простой и недорогой оптический метод, который позволяет регистрировать кровенаполнение сосудов. Метод ФПГ основан на регистрации оптической плотности исследуемой ткани (органа). Чаще всего измерения проводятся неинвазивно – с поверхности кожи пальца руки или мочки уха.

Для учета взаимодействия регуляторных механизмов, обуславливающих появление 0.1 Гц колебаний применяются методы, основанные на построении моделей фаз, поскольку фаза сигнала является одной из наиболее чувствительных характеристик к изменениям в исследуемой системе. В работе были изучены и использованы следующие методы диагностики связанности (рисунок 1):

- моделирование фазовой динамики исследуемых систем,
- метод оценки средней ошибки прогноза модели,
- метод расчета корреляции приращений фаз,
- метод расчёта индекса фазовой когерентности.

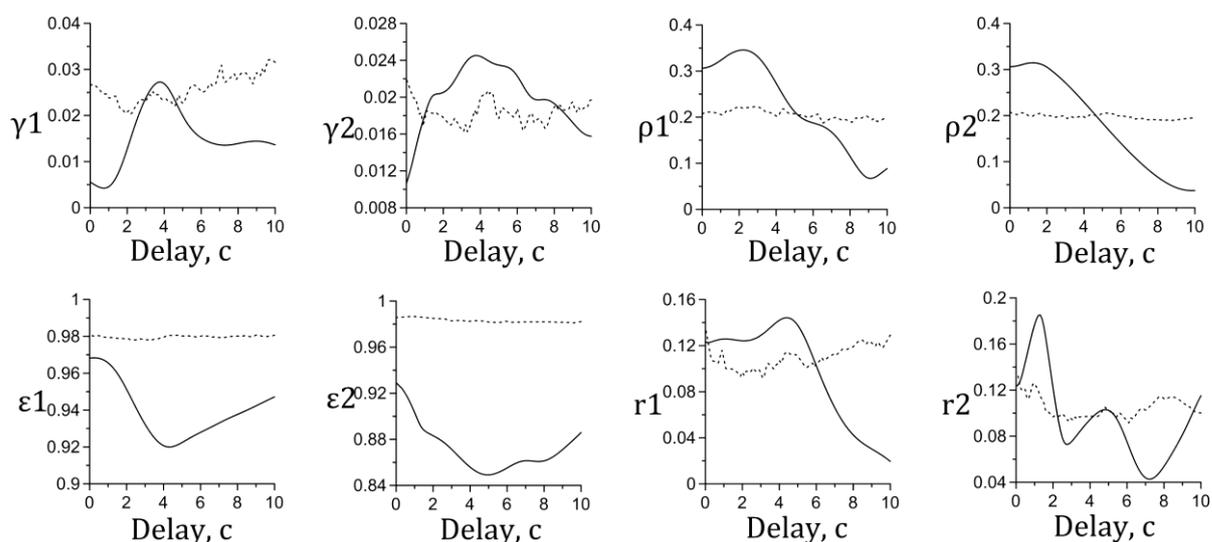


Рисунок 9– Результат обработки десятиминутной записи здорового пациента. Пунктирная линия — 95% уровень значимости, сплошная линия — результат обработки.

Рассмотренные методы диагностики связанности систем имеют широкое применение в биомедицине. В первую очередь, они позволяют лучше узнать строение ССС, регуляторных механизмов, их взаимодействие между собой. Рассмотренные методы могут применяться при диагностике различных заболеваний. Так, например, с помощью метода моделирования фазовой динамики можно определить патологию по значению временного запаздывания, на которую приходится максимум интенсивности воздействия одной системы на другую. С помощью этого же метода и коэффициента фазовой когерентности можно определить эффективность проведенного лечения, проанализировав результаты обработки до и после лечения. Известно, что у здоровых лиц 0,1 Гц колебания в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения сосудов дистального русла синхронизованы на 30-40% от общего времени. Это позволяет организму адекватно адаптироваться к окружающей среде. У людей с патологиями ССС (например, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертония) синхронизация данных значительно снижена, что говорит о разлаженной

работе механизмов вегетативной регуляции отделами системы кровообращения.

В исследование было включено 40 пациентов (21 мужчина и 19 женщин), перенесших ранее ИМ, возраста  $63 \pm 7$  лет (данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения). От всех испытуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основной задачей данной работы является проведение статистического анализа вегетативных показателей. В работе используется описательная статистика, в частности использовались такие показатели как медиана, минимум, максимум, верхний и нижний квартили.

По сигналу кардиоинтервалограммы вычислялся ряд общепринятых оценок variability ритма сердца: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), стандартное отклонение кардиоинтерваллов (SDNN, мс), общая мощность спектра ВСП (TP, мс<sup>2</sup>), мощности высоко- и низкочастотных диапазонов ВСП, выраженные в процентах от TP (HF% и LF%, соответственно). В работе проводился анализ показателей ВСП, полученных как из ЭКГ, так и из ФПГ, а так же анализ связанности фаз сигналов кардиоинтервалограммы и ФПГ.

Результаты показали, что лечение метопрололом оказало влияние на работу сердечно-сосудистой системы. В исследуемой группе после лечения произошло значимое снижение ЧСС, что обусловлено увеличением суточной дозы препарата.

Изначально приступы стенокардии имели частоту  $24 \pm 3$  ( $p < 0,001$ ) в неделю. Пациенты в течение трех месяцев принимали максимально переносимые дозы метопролола. В результате чего, приступы стенокардии в неделю сократились до  $10 \pm 7$  ( $p < 0,001$ ). Изначально пациенты принимали  $7 \pm 3$  ( $p < 0,001$ ) таблетки нитроглицерина в сутки, а после трехмесячного лечения количество принимаемых таблеток сократилось до  $4 \pm 2$  ( $p < 0,001$ ).

Это говорит о значимой клинической эффективности лечения. Терапия метопрололом не повлияла на уровень среднего артериального давления ( $p > 0,05$ ). Все данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения.

В ходе исследования характеристик связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ была отмечена высокая изменчивость времен запаздывания, как по направлению ФПГ-RR, так и RR-ФПГ. Анализ данных не выявил исходных различий в распределении времен запаздывания в оба направления независимо от положения тел пациентов: « $t_{1л.}$ » vs « $t_{2л.}$ » ( $p=0,545$ ), « $t_{1с.}$ » vs « $t_{2с.}$ » ( $p=0,957$ ), « $t_{1л.}$ » vs « $t_{1с.}$ » ( $p=0,179$ ), « $t_{2с.}$ » vs « $t_{2л.}$ » ( $p=0,397$ ).

Трехмесячный прием увеличенной суточной дозы метопролола способствовал статистически значимому снижению времен задержки по направлению связи ФПГ-RR в положении стоя ( $p=0,049$ ). Корреляционной связи между временами задержки связи в направлении ФПГ-RR и RR-ФПГ выявить не удалось:  $R=0,09$ ,  $p=0,241$ .

Существует ряд исследований, посвященных изучению взаимодействия между НЧ-колебаниями в ВРС и артериальном давлении (в данном исследовании, косвенно оцениваемыми по ФПГ). В данной работе времена задержки связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ у пациентов в целом выше, чем у здоровых людей. Временная задержка связи в направлении ФПГ-RR характеризуется 2-2,5 секундами, а в направлении RR-ФПГ – 1 секундой.

До повышения суточной дозы метопролола не было выявлено доминирующего направления связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ. У одних испытуемых преобладает связь в направлении ФПГ-RR, у других – наоборот. Однако, после повышения дозы связь в направлении ФПГ-RR стала преобладать по быстрдействию в положении стоя. Это говорит о доминировании НЧ-колебаний в ФПГ. Стоит отметить, что в половине случаев время задержки связи в направлении ФПГ-RR в положении стоя

достигает значения для здоровых людей, а иногда даже более низкие ( $\leq 2,5$  секунды). В положении лежа доминирующее направление связи остается не выявленным, как до повышения суточной дозы метопролола.

Стоит отметить, что требуются дополнительные исследования для выявления физиологических и биологических основ, объясняющих отсутствие связи временных характеристик взаимодействия НЧ-колебаний в ВРС и ФПГ с другими изучаемыми показателями вегетативной регуляции кровообращения у людей, перенесших ИМ около шести месяцев назад.

**Заключение.** Изучение характеристик, направления, силы связи между контурами регуляции сердечно-сосудистой системой в настоящее время является актуальной задачей, потому что эта информация позволяет лучше понять строение сердечно-сосудистой системы, облегчает диагностику патологий и анализ проведенного лечения.

В данной работе было проведено сопоставление спектральных характеристик ЭКГ и ФПГ. Результаты исследования показали, что соотношение низкочастотных и высокочастотных составляющих в ФПГ и ЭКГ имеют статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). В рамках данной работы было выявлено, что на ФПГ значительное влияние оказывает парасимпатическая система, в то время как на сигнал ЭКГ влияние парасимпатической системы незначительно превышает влияние симпатической системы.

В работе были рассмотрены и другие показатели variability ритма сердца как частота сердечных сокращений. По таким статистическим показателям как медиана, минимум, максимум, верхний и нижний квартили видно, что ЧСС у женщин ниже как до лечения, так и после лечения. Однако статистически значимых различий между группами женщин и мужчин выявлено не было.

Результаты исследования связи фаз сигналов ЭКГ и ФПГ показали, что после трехмесячного приема повышенной дозы метопролола временная задержка, характеризующая связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ в положении стоя сместилась к значениям  $\approx 2$  секунды, что совпадает с показаниями здорового человека. В половине случаев достигались даже более низкие значения  $\approx 1$  секунды. На результаты в горизонтальном положении данное лечение не оказала такого влияния как в направлении ФПГ-RR, так и в направлении RR-ФПГ.

В ходе исследования характеристик связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ было выявлено, что после увеличения суточной дозы метопролола в положении стоя обозначилось доминирующее направление связи ФПГ-RR, в то время как в положении лежа этого не произошло.

В работе было показано, что доза кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола влияет на задержку связи ФПГ-RR, а именно сокращается время запаздывания после увеличения дозы препарата. Точного объяснения данному явлению пока нет, возможно оно связано с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов миокарда, хотя это не дает физиологического объяснения для повышения быстродействия связи ФПГ-RR. Для проведения анализа характеристик направленности связи между ВРС и вариабельностью АД необходимо выяснить их причинно-следственные связи.

По результатам работы было опубликовано:

1. Плуталова, А.В. Сопоставление методов диагностики связанности по динамике мгновенных фаз при анализе сигналов подсистем вегетативной регуляции кровообращения / А.В. Плуталова, Ю.М. Ишбулатов, С.А. Миронов, В.А. Шварц, В.С. Хорев, Б.П. Безручко // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2016. 2016. С. 128-131.

2. Плуталова, А.В. Сравнение методов связанности по фазовой динамике сигналов подсистем регуляции сердечно-сосудистой деятельности.

/ А.В. Плуталова, Ю.С. Кузнецова, С.А. Миронов, В.А. Шварц, В.С. Хорев // Актуальные вопросы биомедицинской инженерии. 2017. С. 168-170.

3. Хорев, В.С., Плуталова, А.В. Перспективы применения методов анализа взаимодействий к временным рядам колебаний сердечно-сосудистой системы / В.С, Хорев, А.В. Плуталова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т.5(11). С. 1439-1440.

4. Плуталова, А.В. Гендерные особенности динамики связанности сигналов подсистем вегетативной регуляции кровообращения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне лечения бета-адреноблокаторами / А.В. Плуталова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т.7(6). ID: 2017-03-7-A-13125