

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии
наименование кафедры

Исследование автономной регуляции кровообращения у испытуемых после
трансплантации сердца

наименование темы выпускной квалификационной работы полужирным шрифтом

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ


студента (ки) 2 курса 2281 группы

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

институт физики
наименование факультета, института, колледжа

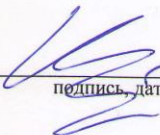
Чернец Елена Павловна
фамилия, имя, отчество (именительный падеж)

Научный руководитель
профессор, д.м.н., доцент
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

А.С. Караваяев
инициалы, фамилия

Саратов 2022

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются причиной более 50% смертей в развитых странах мира и, в частности, в нашей стране. Одним из частых заболеваний ССС является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является итогом многих нелеченых заболеваний сердца, таких как артериальная гипертония, порок сердца, инфаркт миокарда и т.д. На ранних стадиях ХНС может поддаваться медикаментозному лечению, однако на терминальной стадии показаны хирургические методы лечения, к которым относятся трансплантация сердца и имплантация вспомогательного механического устройства поддержки левого желудочка (ВМУЛЖ).

Как известно, сердечно-сосудистая система имеет возможность подстраиваться под потребности организма благодаря сложным механизмами регуляции variability сердечного ритма (ВСР) и variability кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). Данные механизмы имеют характерную частоту воздействия на ССС равную 0.1 Гц. Из литературы известно, что из результатов исследований состояния этих подсистем можно сделать выводы о состоянии всей сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

Механизм возникновения 0.1 Гц колебаний сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжает оставаться объектом дискуссии. Существует два основных предположения. Одни исследователи полагают, что исследуемые 0.1 Гц автоколебания механизмов регуляции генерируются в центральном отделе системы вегетативной регуляции ССС и характеризуют работу двух взаимодействующих и синхронизирующихся между собой автоколебательных систем. Другие исследователи утверждают, что автоколебания механизмов регуляции порождаются в результате деятельности барорефлекса, одной автоколебательной системы.

Также известно, что сигналы механизмов регуляции ССС являются нестационарными, нелинейными, в них часто присутствует шум, поэтому для их изучения необходимо разрабатывать специальные нелинейные методы, что

делает такие исследования непростой задачей. Несмотря на нетривиальность подходов к исследованию, активности систем регуляции ССС уделяется значительное внимание, однако неизвестны работы, посвященные детальному изучению взаимодействия этих подсистем у людей, перенесших трансплантацию сердца или операцию по установке вспомогательного устройства поддержки левого желудочка.

Поэтому целью данной работы является исследование автономной регуляции кровообращения у испытуемых после трансплантации сердца.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Провести обзор исследований, направленных на изучение нервной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы людей, перенесших операцию по трансплантации сердца или по имплантации вспомогательного устройства поддержки левого желудочка.
2. Провести исследование variability сердечного ритма и variability кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла с помощью одного из методов спектрального анализа.
3. Исследовать фазовую синхронизацию между зарегистрированными экспериментальными временными рядами, отражающими активность исследуемых механизмов регуляции ССС, при помощи метода разности фаз.

Теоретической базой, наработанной в ходе исследования, выступают научные труды отечественных и зарубежных учёных, посвященные исследованию активности систем регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых людей и людей после операции по трансплантации сердца.

В работе применялись следующие методы: непараметрический метод спектрального анализа – быстрое преобразование Фурье; метод расчета разности мгновенных фаз для анализа фазовой синхронизации.

Структура работы включает введение, три раздела (литературный обзор, методы, результаты), заключение и список литературы.

Основное содержание работы. Трансплантация сердца — хирургическая

операция по замене сердца пациента на сердце донора. Сердце и сосуды здорового человека имеют иннервацию, осуществляемую симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы. Активность симпатического и парасимпатического отделов нервной системы определяется работой многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального для организма ответа на внешние условия. Ключевым отличием трансплантированного сердца является его полная хирургическая денервация. Денервированное сердце характеризуется некоторыми особенностями: значительное снижение вариабельности сердечного ритма, отсутствие низкочастотных и высокочастотных спектральных компонент ВСР, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, отсутствие циркадного ритма, отсутствие реакции ЧСС на физическую нагрузку.

При установке устройства поддержки левого желудочка сердце пациента не удаляется, устройство имплантируется в левый желудочек и прикрепляется к аорте. Механизм работает по принципу роторного насоса: устройство забирает из левого желудочка кровь, нагнетает ее и подает в аорту, откуда кровь далее циркулирует во все тело по большому кругу кровообращения.

Одним из объектов исследования является 0.1 Гц - контур барорефлекторной регуляции тонуса артериальных сосудов. Контур включает расположенные в стенках сосудов барорецепторы, чей сигнал действует на центр вегетативной регуляции, расположенный в продолговатом мозге. В нервном центре сигнал обрабатывается и воздействует на сосудодвигательные мышцы, сосуды расширяются или сужаются, регулируя артериальное давление (АД). Вторым объектом исследования является 0.1 Гц - контур симпатической регуляции ЧСС. Контур включает барорецепторы и регуляторный центр в продолговатом мозге, чей сигнал по симпатическим нервам воздействует на синусовый узел сердца, оказывая влияние на частоту и силу сердечных сокращений, регулируя АД. Известно, что исследуемые контуры регуляции взаимодействуют друг с другом. А также процесс дыхания влияет на оба контура

через центр в продолговатом мозге и посредством механической стимуляции барорецепторов при движении грудной клетки.

В качестве исследовательской группы служили 5 пациентов, перенесших операцию на сердце. Одному пациенту имплантировали устройство поддержки левого желудочка, остальные четверо перенесли операцию по ортотопической трансплантации сердца. У всех испытуемых одновременно регистрировались сигналы дыхания, электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ). У пациента, перенесшего операцию по установке вспомогательной системы левого желудочка, а также у одного из пациентов после трансплантации сердца сигналы регистрировались дважды: до операции и через одну неделю после операции.

Из ЭКГ и ФПГ предварительно выделялись последовательности RR- и PP-интервалов - ряд временных интервалов T_i между двумя последовательными R и P пиками соответственно (рис. 1), и осуществлялась их интерполяция кубическими сплайнами и перевыборка значений через равные промежутки времени с частотой 5 Гц.

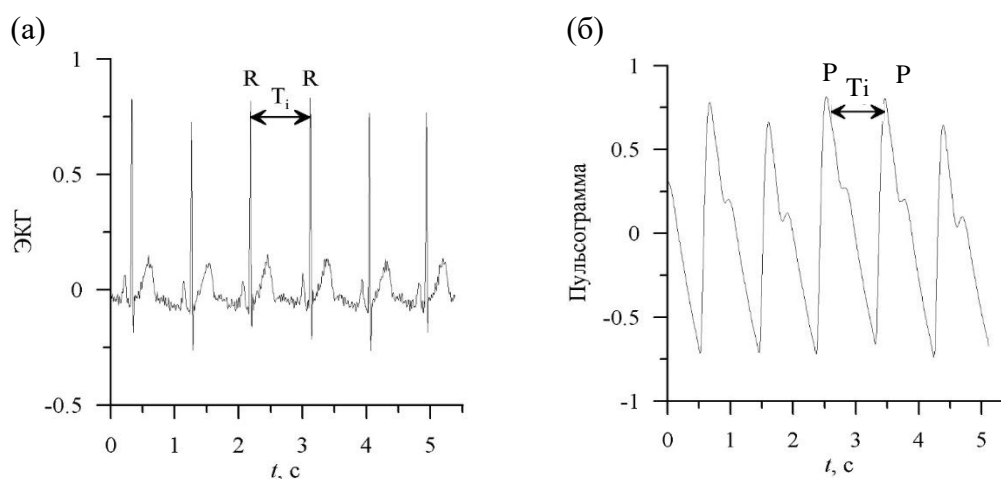


Рисунок 1 - Типичный вид экспериментальных сигналов: (а) ЭКГ, (б) ФПГ здорового человека. Сигналы приведены в произвольных единицах.

На рисунках 2, 3 представлены сигналы RR и PP, которые были зарегистрированы до и после операций по установке ВМУЛЖ для пациента №1 и операции по трансплантации сердца для пациента №2 соответственно.

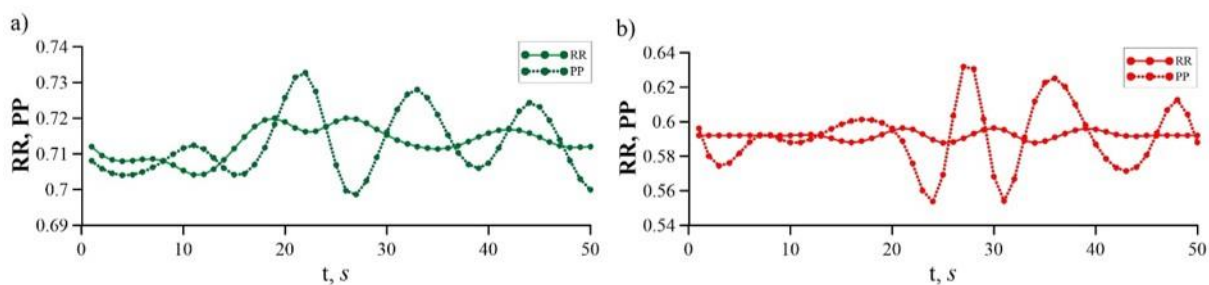


Рисунок 2 - Сигналы RR и PP для пациента №1: (а) до установки вспомогательного устройства поддержки левого желудочка. (б) после установки вспомогательного устройства поддержки левого желудочка.

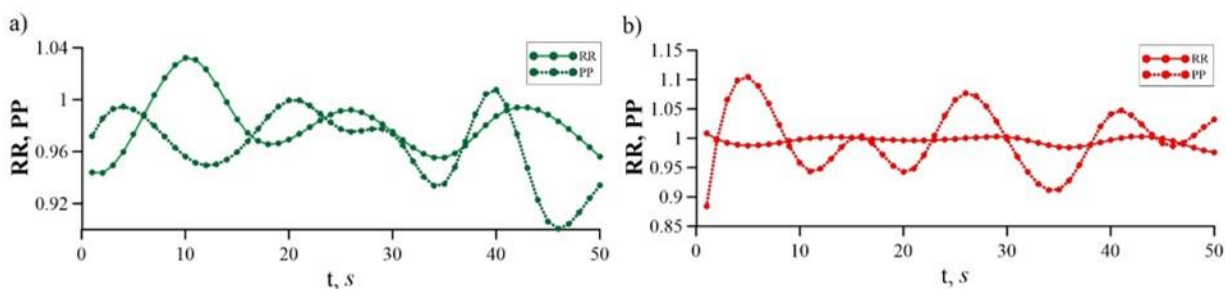


Рисунок 3 - Сигналы RR и PP для пациента №2: (а) до операции трансплантации. (б) после операции трансплантации.

Как видно из рисунков 2 и 3, как в случае трансплантации сердца, так и в случае установки роторного мотора сигнал RR после операции показывает меньшую вариабельность значений R-R интервалов, чем до операции. Сигнал PP после операции в обоих случаях показывает большую вариабельность, чем сигнал RR, и практически не отличается от сигнала PP до операции.

Для дальнейшего анализа из сигналов RR и PP выделялись низкочастотные и высокочастотные компоненты вариабельности сердечного ритма и кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла. Низкочастотные компоненты выделялись с помощью фильтрации сигналов прямоугольным цифровым полосовым фильтром с полосой пропускания 0.06-0.14 Гц. Для выделения высокочастотных компонент использовался полосовой фильтр с полосой пропускания 0.15-0.50 Гц. Из сигнала фотоплетизмограммы также были выделены низкочастотные компоненты путем фильтрации, а из сигнала дыхания – высокочастотные.

Спектральный анализ сигналов фотоплетизмограммы, дыхания, RR и PP осуществлялся с помощью быстрого преобразования Фурье в скользящих окнах с шириной окна $W_N = 120\text{с}$ и сдвигом $W_S = 20\text{с}$.

На рисунке 4 показаны спектры мощности сигналов RR, PP и дыхания до и после операций по трансплантации сердца и по установке роторного мотора.

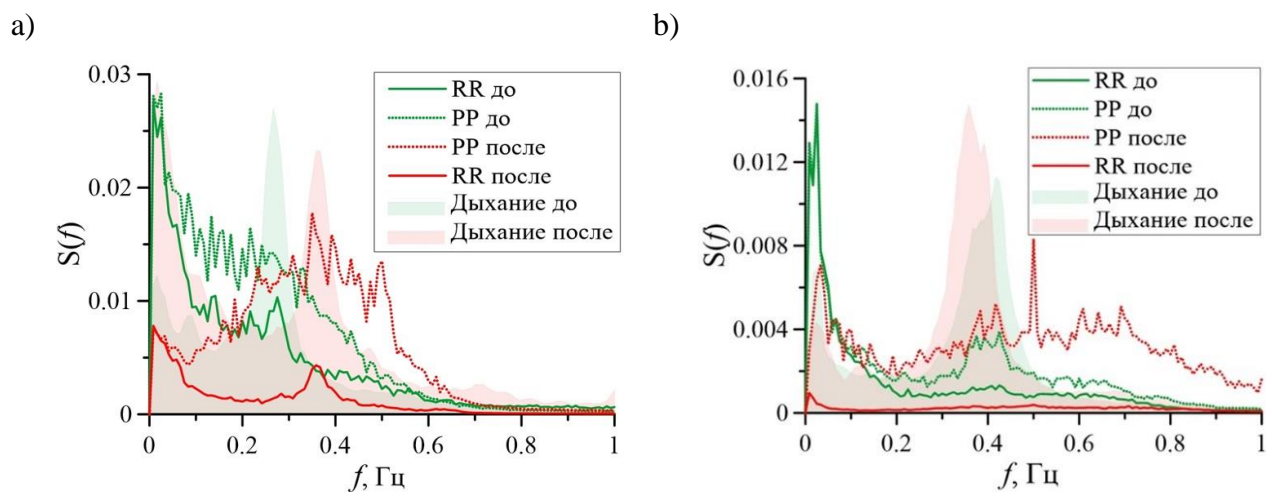


Рисунок 4 - Спектры мощности сигналов RR, PP и дыхания: (а) пациента №2 до и после операции по пересадке сердца; (б) пациента №1 до и после операции по установке роторного мотора.

На рисунке 4 (а, б) показано, что средняя мощность спектра сигнала RR в LF и HF диапазоне уменьшается после операции по трансплантации сердца и в случае операции по установке ВМУЛЖ. Также было выявлено, что средняя мощность спектра сигнала PP демонстрирует поведение отличное от сигнала RR. В LF диапазоне мощность сигнала PP до и после операций практически не меняется, а в HF диапазоне мощность увеличивается как в случае операции по пересадке сердца, так и в случае операции по установке устройства поддержки левого желудочка.

В таблице 1 представлены результаты анализа спектров мощности сигналов RR, PP, ФПГ и дыхания. Средние значения и стандартное отклонение спектров мощности были рассчитаны для четверых испытуемых после операции по трансплантации сердца.

Выявлено, что средние значения мощности сигналов RR и PP в LF диапазоне показывают меньшие значения, чем средние значения мощности в HF

диапазоне. Как в случае операции по трансплантации сердца, так и в случае операции по установке ВМУЛЖ мощность сигнала RR в LF диапазоне была больше мощности сигнала RR в HF диапазоне. После операции мощности сигнала RR в LF и HF диапазонах демонстрируют противоположное поведение: мощность в LF диапазоне становится меньше мощности в HF диапазоне. Соотношение средней мощности сигнала PP в LF и HF диапазонах в случае операции по трансплантации сердца проявляет поведение подобное мощности сигнала RR. В случае установки ВМУЛЖ, мощности сигнала PP в LF и в HF диапазонах до операции практически не отличаются, а после операции мощность в HF диапазоне становится больше мощности в LF диапазоне.

Таблица 1 - Максимальные значения спектров мощности сигналов дыхания в HF-диапазоне, сигналов RR и PP в LF- и HF-диапазонах и сигнала ФПГ в LF-диапазоне.

Пациент	Дыхание	RR LF	RR HF	PP LF	PP HF	ФПГ
№1 (ВМУЛЖ) до	112.76	10.0365	2.5916	10.1893	11.2056	0.056
№1 (ВМУЛЖ) после	143.7	0.0587	0.2136	3.1656	44.0342	0.011
№2 до	22.47	380.8449	255.4780	414.6444	309.7	0.035
№2 после	24.4	28.9099	38.9079	114.59	1126.5527	0.006
№3	141.91	0.1553	3.5837	1.4268	15.7477	0.076
№4	64.23	0.0939	3.6659	8.0735	67.3359	0.019
№5	43.73	0.2902	3.2901	5.8142	136.1117	0.007
Среднее ± ст. откл.	68,57 ± 51.52865	7.36 ± 14.37	12,36 ± 17,70	41,36 ± 63,50	336,44 ± 529,05	0.027 ± 0.0332

Для анализа фазовой синхронизации из сигналов выделялись мгновенные фазы с помощью преобразования Гильберта и рассчитывалась их разность. Участки синхронизации между ритмами регуляции диагностировались по графику разности фаз как области, на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения. В качестве количественной меры, характеризующей степень синхронизации систем, использовался суммарный процент фазовой синхронизации – индекс S . Для его расчета длительности всех выявленных участков синхронизации суммируются, делятся на продолжительность записи сигналов, и результат выражается в процентах.

$$S = \sum_{k=1}^N \left(\frac{d_k}{T} \right) \times 100\% \quad (1)$$

Статистическая значимость контролировалась с помощью сравнения

значений S с полным 95% уровнем значимости, построенным путем генерации пар суррогатных ААФТ (Amplitude Adjusted Fourier Transform) сигналов.

На рисунках 5 и 6 представлены результаты анализа разности фаз сигналов RR, PP, дыхания и ФПГ до и после операций по трансплантации сердца и по имплантации устройства поддержки левого желудочка.

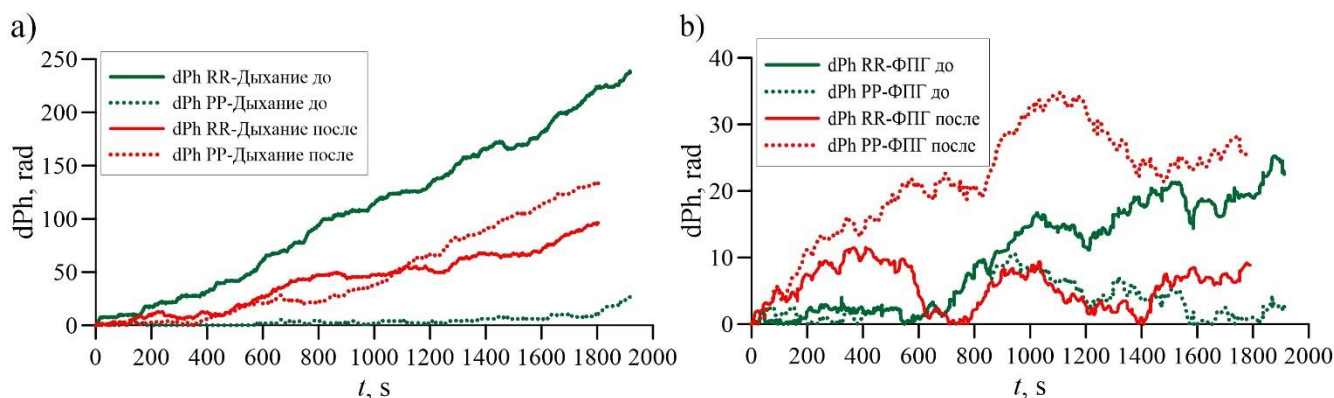


Рисунок 5 - Разности фаз сигналов пациента №1 до и после операции по установке ВМУЛЖ: (а) RR и дыхания, PP и дыхания; (б) RR и ФПГ, PP и ФПГ. Зеленым цветом обозначены разности фаз до операции, красным - после.

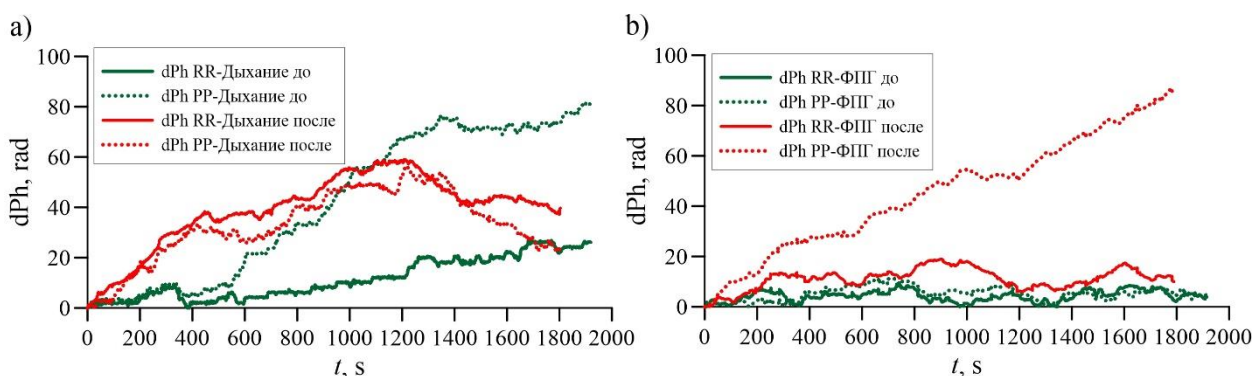


Рисунок 6 - Разности фаз сигналов пациента №2 до и после операции по трансплантации сердца: (а) RR и дыхания, PP и дыхания; б) RR и ФПГ, PP и ФПГ. Зеленым цветом обозначены разности фаз до операции, красным - после.

Анализ разностей фаз сигналов показал, что после обоих видов операций разности фаз между сигналами RR и дыхания и PP и дыхания (рис. 5а и рис. 6а) стали более похожими, чем были до проведения операции. Разности фаз сигналов RR и ФПГ и PP и ФПГ показывают иное поведение: до проведения операции они были более схожи, чем после.

На рисунке 7 представлены рассчитанные разности фаз сигналов, зарегистрированных у 3 испытуемых после трансплантации сердца.

В таблице 2 представлены результаты анализа синхронизации между сигналами RR, PP, ФПГ и дыхания.

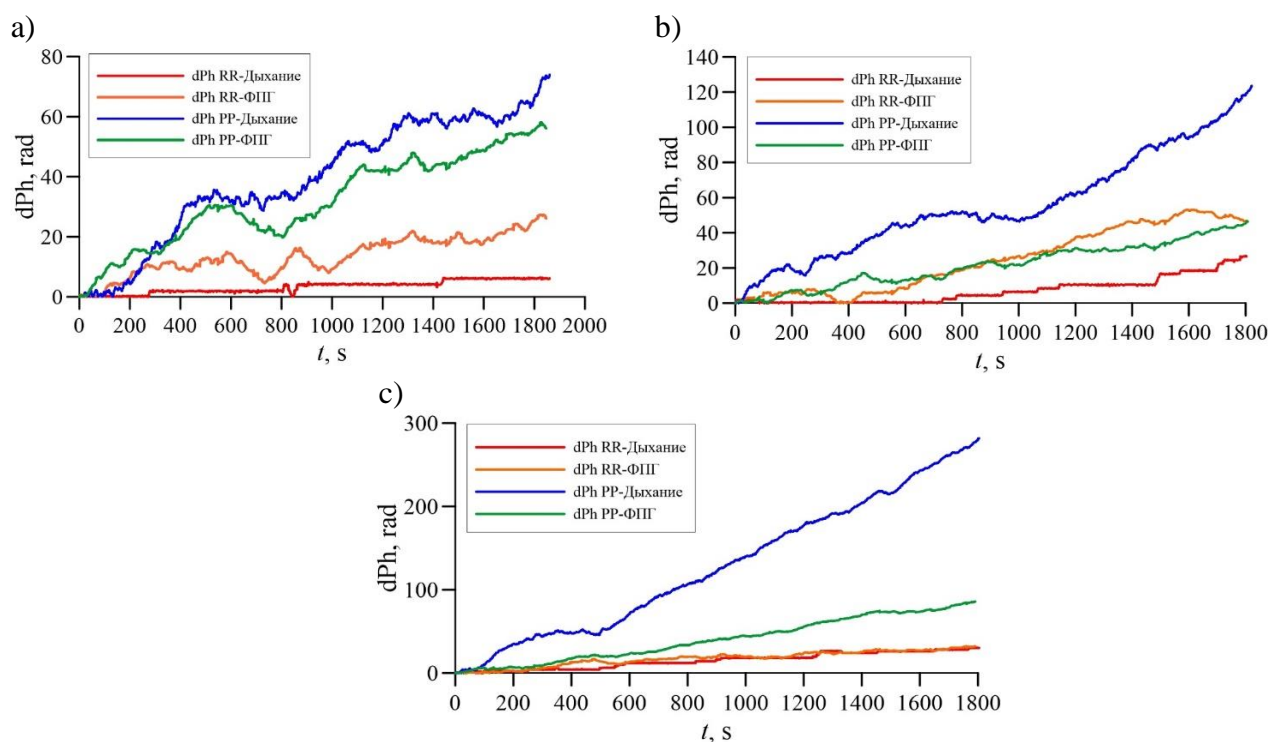


Рисунок 7 - Разности фаз сигналов RR и дыхания, PP и дыхания, RR и ФПГ, PP и ФПГ для трех пациентов после трансплантации сердца: (а) - №3; (б) - №4; (с) - №5.

Таблица 2 - Суммарный процент синхронизации $S\%$ между сигналами RR и ФПГ в LF-диапазоне, RR и дыханием в HF-диапазоне, PP и ФПГ в LF-диапазоне, PP и дыханием в HF-диапазоне. Средние значения и стандартное отклонение суммарного процента синхронизации рассчитаны для четверых испытуемых после операции по трансплантации сердца.

Испытуемый	RR-ФПГ LF		RR-Дыхание HF		PP-ФПГ LF		PP-Дыхание HF	
	$S\%$	p	$S\%$	p	$S\%$	p	$S\%$	p
№1 (ВМУЛЖ) до	21,43	0,06	7,098	0	29,63	0	47,51	0
№1 (ВМУЛЖ) после	5,375	0,04	5,71	0,07	14,29	1	3,527	1
№2 до	18,26	0,37	36,3	0	21,28	0,08	17,08	0
№2 после	14,02	0,82	50,8	0	7,659	0,63	7,167	0,04
№3	11,24	1	89,02	0	14,4	0,76	3,849	1
№4	10,76	1	84,91	0	13,85	0,29	1,395	1
№5	18,17	0,25	83,48	0	8,407	0,86	0	1
Среднее \pm ст. откл.	$13,5 \pm 3,40$		$77,05 \pm 17,66$		$11,08 \pm 3,54$		$3,10 \pm 3,14$	

Как видно из таблицы 2, суммарный процент синхронизации между сигналами RR и ФПГ, PP и ФПГ в LF-диапазоне, а также между сигналами PP и дыханием в HF-диапазоне уменьшается как после операции по трансплантации сердца, так и после операции по установке ВМУЛЖ. В случае операции по

установке поддержки левого желудочка синхронизация уменьшается также между сигналами RR и дыханием в HF диапазоне.

Приведенные в таблице 2 средние значения и стандартное отклонение суммарного процента синхронизации были рассчитаны для четверых испытуемых после операции по трансплантации сердца. Выявлено, что наибольшие средние значения синхронизации показывают сигналы RR и дыхания в HF-диапазоне, а наименьшие – сигналы PP и дыхания в HF-диапазоне.

Заключение. В рамках работы было проведено исследование автономной регуляции кровообращения у испытуемых после трансплантации сердца и после операции по имплантации устройства поддержки левого желудочка. В ходе проведения литературного обзора стало известно, что у пациентов после трансплантации сердца выявляется значительное снижение variability сердечного ритма, а также отсутствие активности контура симпатической регуляции частоты сердечных сокращений, проявляющихся наличием пика на частоте около 0.1Гц в спектрах мощности сигналов КИГ. Данные наблюдения были также подтверждены в ходе настоящего исследования.

Был проведен сравнительный анализ спектров мощности сигналов RR, дыхания, ФПГ и PP, зарегистрированных до и после операции по трансплантации сердца, а также до и после имплантации вспомогательного механического устройства левого желудочка. Было выявлено, что после обеих операций средняя мощность спектра сигнала RR в LF- и HF- диапазонах уменьшается. Также было выявлено, что после обеих операций средняя мощность сигнала PP в LF диапазоне не претерпевает значительных изменений, а в HF диапазоне средняя мощность данного сигнала увеличивается.

Были рассчитаны средние значения спектров мощности сигналов RR, PP в LF- и HF- диапазонах, сигнала ФПГ в LF диапазоне и сигнала дыхания в HF-диапазоне, зарегистрированных у испытуемых после трансплантации сердца. Оказалось, что наибольшее среднее значение показывает сигнал PP в HF диапазоне а наименьшее - сигнал фотоплетизмограммы.

Также была исследована фазовая синхронизация сигналов RR, дыхания,

ФПГ и РР. Результат анализа показал, что после обоих видов операций графики разности фаз между сигналами RR и дыхания и РР и дыхания стали более похожими, чем были до проведения операции. Был рассчитан суммарный процент синхронизации S между сигналами RR и ФПГ, РР и ФПГ в LF-диапазоне, RR и дыханием, РР и дыханием в HF-диапазоне, зарегистрированных до и после проведения операций. Обнаружено, в после обоих видов операций синхронизация падает между сигналами RR и ФПГ, РР и ФПГ, РР и дыханием. Но только после операции по имплантации ВМУЛЖ синхронизация уменьшается между сигналами RR и дыханием. Расчет средних значений суммарного процента синхронизации у испытуемых после трансплантации сердца показал, что наибольшую синхронизацию демонстрируют сигналы RR и дыхания в HF диапазоне, а наименьшая синхронизация у сигналов РР и дыхания в HF диапазоне.

Дальнейшее исследование автономной регуляции кровообращения у испытуемых после трансплантации сердца и после операции по имплантации устройства поддержки левого желудочка представляет фундаментальный интерес для моделирования ССС.



Чернец Е.П., 31.05.2022