

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

**«Нестационарность variability сердечного ритма здоровых
добровольцев и пациентов с нарушением автономной регуляцией
кровообращения»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ ДИПЛОМНОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 4081 группы
направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»
профиль подготовки «Методы и устройства обработки биосигналов»
институт физики
Васильева Дарья Владимировна

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель:

доцент, д. к.ф.-м.н., доцент


14.06.2024
подпись, дата

Е.И. Боровкова

Зав. кафедрой
динамического
моделирования и
биомедицинской инженерии,
д.ф.-м.н., профессор


14.06.2024
подпись, дата

А.С. Караваяев

Саратов 2024

Введение. Объектом исследования является сердечно-сосудистая система человека. В норме у здорового человека сердце сокращается очень нерегулярно, чтобы подстраиваться под внешние факторы и разные условия, влияющие на человеческий организм. Быструю и гибкую подстройку системы кровообращения обеспечивают так называемые контуры вегетативной регуляции, которые должны четко координировать свою работу друг с другом. Однако за прошедшие 60 лет известно всего несколько относительно успешных попыток количественно охарактеризовать их работу. До последнего времени было известно лишь, что эти контуры сложным образом взаимодействуют друг с другом и с процессом дыхания и находятся под влиянием процессов высшей нервной деятельности. Детали и количественные характеристики такого взаимодействия оставались неизвестными.

Такой медленный прогресс в изучении столь важных объектов объясняется сложностью задачи. В организме функционируют десятки и сотни контуров регуляции. Они связаны очень сложной сетью связей, структура которой слабо изучена. При этом для экспериментального анализа доступны лишь несколько сигналов, которые врачи научились регистрировать без хирургических вмешательств.

Одним из таких методов является анализ variability сердечного ритма (ВСР). ВСР является одним из самых доступных неинвазивных методов анализа автономной регуляции кровообращения. Разные люди с разными патологиями, такими как гипертония или сердечная недостаточность, имеют отличную от здоровых людей работу вегетативных контуров, на что может указать непосредственный анализ ВСР.

Из-за того, что этот сигнал является информативный и доступный, поэтому анализ ВСР играет важную роль для разработки методов диагностики состояний автономной регуляции кровообращения, выбора медикаментозной терапии, оценки стадий сна, психического состояния испытуемых и др. приложений.

Для анализа ВСР используют разные методы, такие как временной анализ, частотный анализ автокорреляционный анализ, корреляционная ритмография, методы нелинейной динамики. Но стандартные методы анализа ВСР ограничиваются анализом статистических моментов второго порядка (т. е. дисперсии и мощности колебаний).

Гораздо реже используются методы не стационарности вариабельности сердечного ритма. Подавляющее большинство сигналов в природе, включая физиологические данные, не стационарны, поскольку их свойства изменяются со временем. Не стационарность может возникнуть в результате влияния процессов, характерный временной масштаб которых превышает время наблюдения, или вследствие внешних событий, вызывающих изменения в динамике, переходные процессы и дрейфы параметров системы.

Нелинейный характер изменений сердечного ритма объясняется вкладом нейрогуморальных механизмов высших вегетативных центров и может дать дополнительную информацию о процессах автономной регуляции кровообращения, дополняющую традиционные методы анализа во временной и частотной областях [2]. Он может быть полезен для разработки методов диагностики типа дисфункции автономной регуляции кровообращения.

Цель работы: исследование возможности анализа не стационарности ВСР для скрининга типа дисфункции автономной регуляции кровообращения.

Для достижения цели решались следующие основные задачи:

1. Провести статистический и динамический анализ не стационарности ВСР у здоровых испытуемых и пациентов с разными типами дисфункции автономной регуляции кровообращения;
2. Сравнить количественные индексы не стационарности, оцененные для различных экспериментальных выборок;
3. Выявить наиболее чувствительные индексы не стационарности для скрининга типа дисфункции автономной регуляции кровообращения.

Структура работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы.

Глава 1 «Вариабельность сердечного ритма» содержит обзор известных к настоящему моменту сведений об организации контуров вегетативной регуляции кровообращения.

Глава 2 «Экспериментальные данные» содержит описание и предобработку экспериментальных данных.

Глава 3 «Методы анализа не стационарности ВСП» содержит описание используемых методов не стационарности последовательности RR - интервалов.

Глава 4 «Результаты» представлены результаты анализа не стационарности последовательности RR -интервалов.

В заключении сформулированы основные результаты и выводы.

Основное содержание работы. Во введении обоснована актуальность проводимых в работе исследований, их научная новизна и практическая значимость, их достоверность и личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи дипломной работы, кратко изложено содержание работы, основные положения и результаты, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов.

В первой главе представлен обзор известных к настоящему моменту сведений об организации контуров вегетативной регуляции кровообращения. Представлен обзор сведений о понятии ВСП, об анализе электрокардиограммы и выделении RR-интервалов из электрокардиограммы, о стандартных способах анализа ВСП. Представлен обзор о типах дисфункции сердца, таких как системная артериальная гипертоническая болезнь (гипертония), хроническая сердечная недостаточность и денервация сердца в результате операции по трансплантации сердца.

Во второй главе представлено описание экспериментальных выборок и метода регистрации экспериментальных данных.

Для анализа не стационарности ВСП людей с разными видами автономной дисфункции сердца были использованы следующие выборки экспериментальных данных:

1) Здоровые добровольцы без патологий контуров автономной регуляции кровообращения. Размер выборки – 10 человек.

2) Пациенты с гипертонией в положении стоя и положении лежа. Размер выборки – 63 человека.

3) Пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Размер выборки – 10 человек.

4) Пациенты с дeneвированным сердцем в результате операции пересадки сердца. Размер выборки – 3 человека.

Для каждого испытуемого был записан ЭКГ сигнал с частотой дискретизации 250 Гц. Каждый сигнал записывался в течение 10 минут в положении лежа (за исключением гипертоников, которые записывались и стоя), дыхание испытуемых было спонтанным. Из каждого сигнала были выделены RR-интервалы, из которых был получен сигнал RR

В третьей главе представлено описание методов анализа не стационарности ВСП.

Для анализа не стационарности последовательности RR-интервалов были использованы следующие 4 метода:

1. Стандартное отклонение последовательности RR-интервалов (σ);
2. Время до первого нулевого значения коэффициента автокорреляции последовательности RR-интервалов ($CC0$);
3. Критерий χ^2 для различия между одномерными распределениями последовательности RR-интервалов;
4. Евклидово расстояние между векторами коэффициентов уравнения регрессии последовательностей RR-интервалов (d).

Стандартное отклонение последовательности RR-интервалов (σ) было рассчитано по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}, \quad (1)$$

где N – число отсчетов в сигнале последовательности RR-интервалов, x_i – RR-интервал с определенным индексом, i – шаг в выборке, \bar{x} – среднее значение всей точек в сигнале RR-интервалов [3].

Время до первого нулевого значения коэффициента корреляции последовательности RR-интервалов (CC0) рассчитывалось как время, за которое автокорреляционная функция сигнала последовательности RR-интервалов спадает до 0 [4].

Для обнаружения динамической не стационарности последовательности RR-интервалов с последующим анализом его временной структуры используется следующая методика. Временной ряд последовательности RR-интервалов $X = \{x_i\}_{i=1}^N$ разбивается на не перекрывающиеся окна длительностью 10 секунд. Мы считаем, что оператор эволюции системы внутри каждого окна можно считать постоянным. Методами χ^2 и d определяется разница в динамике между каждой парой сегментов и оценивается матрица расстояний d_{mn} [1]

$$d_{mn} = d(X_m, X_n). \quad (2)$$

Метод вычисления критерия χ^2 используется для оценки различия между одномерными распределениями последовательности RR-интервалов и вычисляется согласно следующему алгоритму:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^L \frac{(n_{1i} - n_{2i})^2}{n_{1i} + n_{2i}}, \quad (3)$$

где n_{1i} и n_{2i} — количество точек данных в i -м интервале из первого окна и второго соответственно. Между всеми окнами сигнала последовательности RR-интервалов оценивается критерия χ^2 и строится матрица матрица расстояний d_{mn} [1]. По матрице расстояний d_{mn} оценивается среднее значение критерия χ^2 .

Метод вычисления коэффициента d используется для оценки евклидова расстояния между векторами коэффициентов уравнений регрессии полинома 5-го порядка двух последовательностей RR-интервалов:

$$x_{n+1} = a_i \times x_n^i + a_{i-1} \times x_n^{i-1} + \dots + a_1 \times x_n + a_0, \quad (4)$$

где i — номер полинома регрессии, x_n — исходное значение, x_{n+1} — предсказываемое значение, $a_0, a_1 \dots a_{i-1}, a_i$ — коэффициенты регрессии соответствующего порядка. Подбор полиномов происходит по методу наименьших квадратов.

Коэффициент d вычисляется по формуле:

$$d = \sum_{i=0}^p (a_{i1} - a_{i2})^2, \quad (5)$$

где где a_{i1} и a_{i2} — соответствующие коэффициенты первого и второго окон. Между всеми окнами сигнала последовательности RR-интервалов оценивается коэффициент d и строится матрица расстояний d_{mn} [1]. По матрице расстояний d_{mn} оценивается среднее значение коэффициента d .

В четверной главе представлены результаты исследования возможности анализа не стационарности ВСР для скрининга типа дисфункции автономной регуляции кровообращения. Представлены результаты статистического и динамического анализа не стационарности ВСР у здоровых испытуемых и пациентов с разными типами дисфункции автономной регуляции кровообращения. Представлены результаты сравнения количественных

индексов не стационарности, оцененные для различных экспериментальных выборок. Выявлены наиболее чувствительные индексы не стационарности для скрининга типа дисфункции автономной регуляции кровообращения.

На рисунке 1 представлены результаты оценки стандартного отклонения σ для каждой группы испытуемых.

Значение σ для выборки здоровых добровольцев составляет 0.061 сек. (0.0461 сек.; 0.077 сек.).

Наибольшую вариабельность ритма сердца демонстрируют здоровые добровольцы с функционирующими контурами автономной барорефлекторной регуляцией ритма сердца и артериального давления.

Наименьшую вариабельность ритма сердца демонстрируют пациенты с денервированным сердцем в результате операции трансплантации сердца полностью лишённые барорефлекторной регуляции кровообращения 0.0333 сек. (0.017 сек.; 0.0365 сек.). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и гипертонией демонстрируют снижение среднеквадратического отклонения σ в результате нарушенной функции контуров барорефлекторной регуляции 0.0363 сек. (0.0271 сек.; 0.0564 сек.) 0.0438 сек. (0.0315 сек.; 0.06 сек.) соответственно.

Однако, межгрупповое сопоставление выборок значений σ здоровых и пациентов с различным типом дисфункции с помощью U-критерия Манна-Уитни позволило статистически значимо отличить только группы пациентов с пересадкой сердца и здоровых испытуемых.

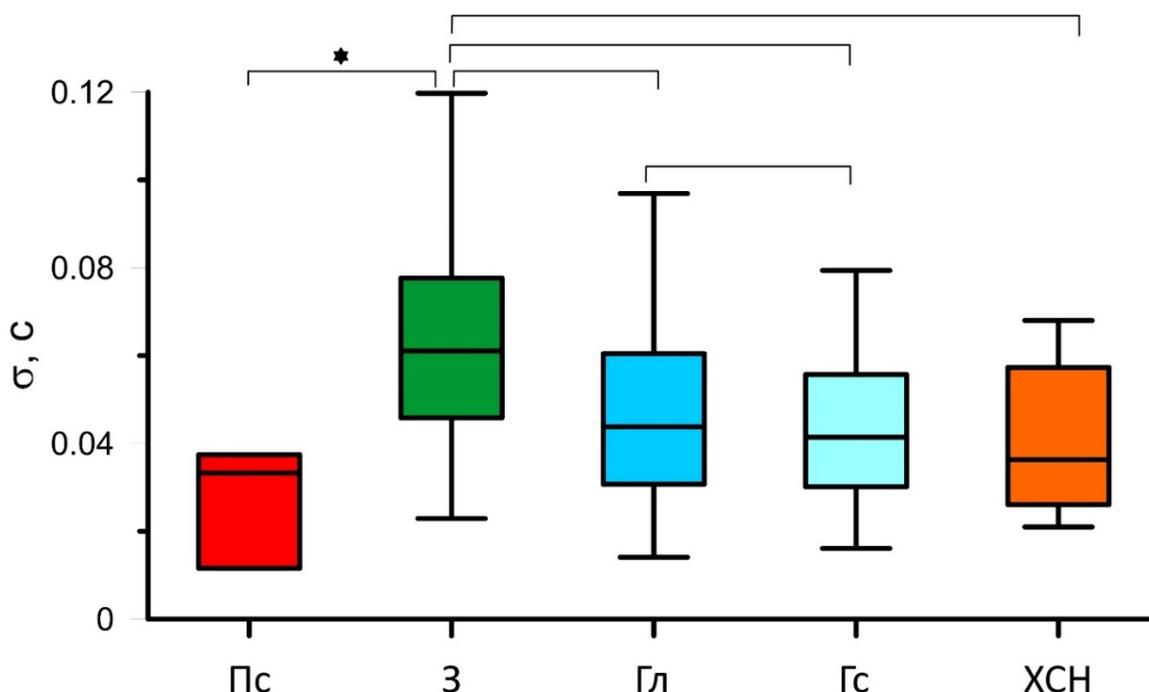


Рисунок 1 – Результаты оценки стандартного отклонения σ последовательности RR-интервалов σ для групп испытуемых: Пс – пациенты с пересадкой сердца, З – здоровые испытуемые, Гл – пациенты с гипертонией в положении лежа, Гс – пациенты с гипертонией в положении стоя, ХСН – пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Для диаграмм размаха границы блока и черта внутри соответствуют первому, третьему квартилям и медиане распределения, усы диаграммы отмечают минимальное и максимальное по выборке значения. Звездочки соответствуют р-уровню значимости межгрупповых различий, оцененному с помощью U-критерия Манна-Уитни: $p < 0,05$

На рисунке 2 представлены результаты оценки времени спадания коэффициента автокорреляции последовательности RR-интервалов до нуля ($CC0$).

Значение $CC0$ для выборки здоровых добровольцев составляет 2000 мс (1750 мс; 4312.5 мс).

Самое быстрое спадание до нуля автокорреляционная функция демонстрирует для пациентов с пересадкой сердца - 500 мс (500 мс; 687.5 мс). Полученный результат позволяет сделать вывод о повышении не стационарности последовательности RR-интервалов в результате денервации нервов, обеспечивающих барорефлекторную регуляцию ритма сердца. Полученный результат согласуется с работами авторов [2], делающих вывод о том, что «барорефлекс способствует линейзации ритма сердца».

Самое медленное спадание до нуля автокорреляционная функция демонстрирует для пациентов с хронической сердечной недостаточностью - 4375 мс (3312.5 мс; 15062.5 мс). Полученный результат позволяет сделать вывод о повышении стационарности последовательности RR-интервалов в результате нарушения барорефлекторной регуляции ритма сердца.

Межгрупповое сопоставление выборок значений $CC0$ с помощью U-критерия Манна-Уитни позволило статистически значимо отличить здоровых добровольцев от пациентов с пересадкой сердца и хронической сердечной недостаточностью с уровнем значимости $p < 0.01$. На рисунке 3 представлены результаты оценки критерия χ^2 последовательности RR-интервалов.

Значение критерия χ^2 для выборки здоровых добровольцев составляет 33.89 (21.448; 39.64).

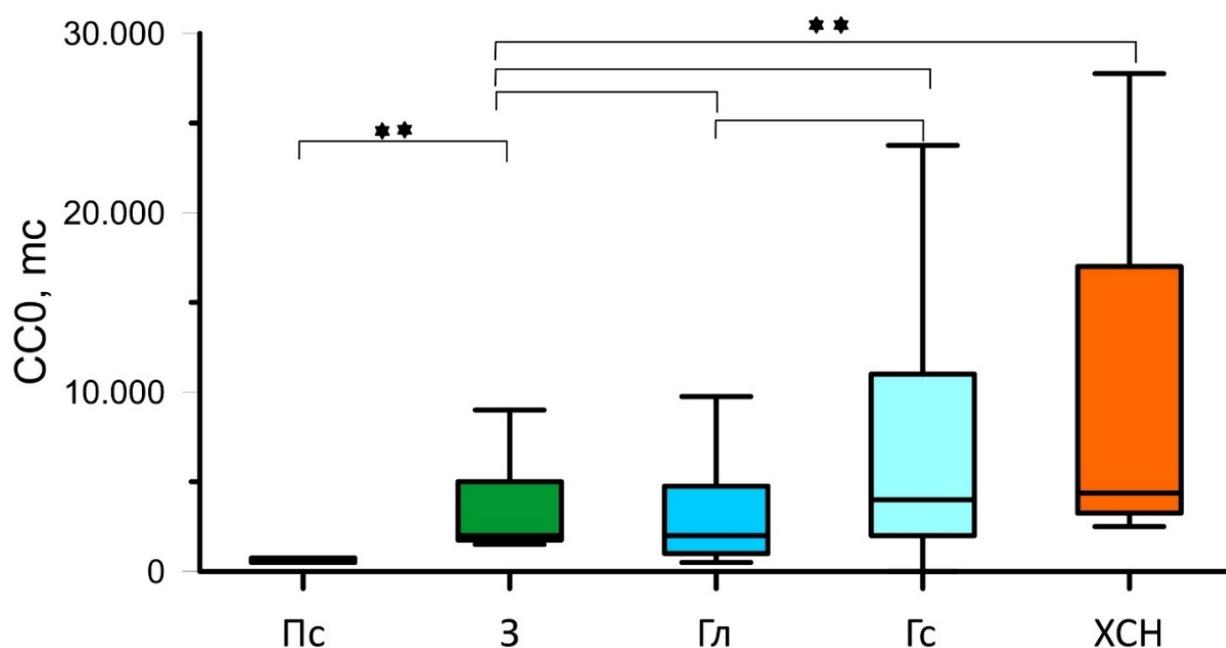


Рисунок 2 – Результаты оценки $CC0$ последовательности RR-интервалов для групп испытуемых: Пс – пациенты с пересадкой сердца, З – здоровые испытуемые, Гл – пациенты с гипертонией в положении лежа, Гс – пациенты с гипертонией в положении стоя, ХСН – пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Для диаграмм размаха границы блока и черта внутри соответствуют первому, третьему квантилям и медиане распределения, усы диаграммы отмечают минимальное и максимальное по выборке значения. Звездочки соответствуют р-уровню значимости межгрупповых различий, оцененному с помощью U-критерия Манна-Уитни: $p < 0,01$

Наибольшее значение критерия χ^2 демонстрируют пациенты с хронической сердечной недостаточностью - 49.75 (32.242; 64.241). Полученный результат согласуется с работами авторов [2]. Данный результат показывает сильную динамическую стационарность последовательности RR-интервалов пациентов с хронической сердечной недостаточностью в результате нарушения барорефлекторной регуляции.

Наименьшее значение χ^2 демонстрируют пациенты пересадкой сердца - 6.502 (3.8034; 11.2144), - что вызвано низкой вариабельностью ритма сердца в

связи с денервацией нервов, обеспечивающих барорефлекторную регуляцию ритма сердца.

Межгрупповое сопоставление выборок значений критерия χ^2 позволило статистически значимо отличить группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пациентов с гипертонией в положении стоя и в положении лежа.

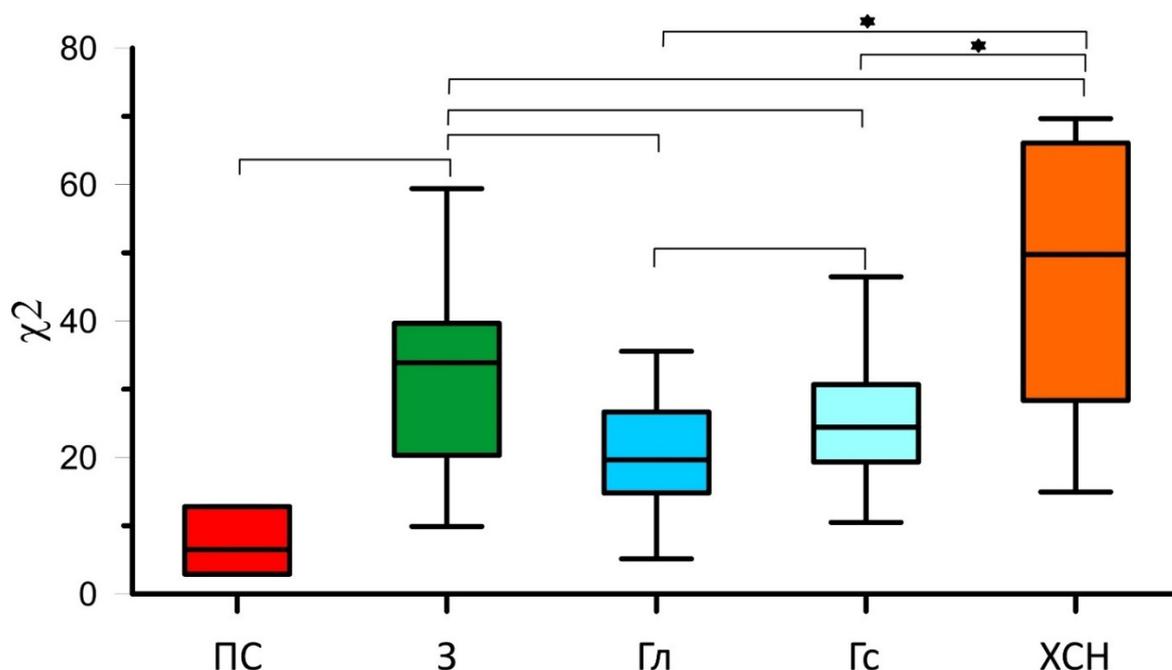


Рисунок 3 – Результаты оценки критерия χ^2 последовательности RR-интервалов σ для групп испытуемых: Пс – пациенты с пересадкой сердца, З – здоровые испытуемые, Гл – пациенты с гипертонией в положении лежа, Гс – пациенты с гипертонией в положении стоя, ХСН – пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Для диаграмм размаха границы блока и черта внутри соответствуют первому, третьему квартилям и медиане распределения, усы диаграммы отмечают минимальное и максимальное по выборке значения. Звездочки соответствуют р-уровню значимости межгрупповых различий, оцененному с помощью U-критерия Манна-Уитни: $p < 0,05$

На рисунке 4 представлены результаты оценки коэффициента d для каждой группы испытуемых.

Значение коэффициента d для выборки здоровых добровольцев составляет 0.0056 (0.0046; 0.001). У здоровых добровольцев наибольшее значение коэффициента d , что отражает высокую вариабельность ритма сердца

Наименьшее значение коэффициента d демонстрируют пациенты с пересадкой сердца (0.0004 (0.00015; 0.0006)) и пациенты с хронической сердечной недостаточностью (0.0004 (0.0002; 0.0006)). Данные результаты отражают низкую вариабельность ритма сердца у пациентов с пересадкой сердца и пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Межгрупповое сопоставление выборок значений коэффициента d с помощью U-критерия Манна-Уитни позволило статистически значимо отличить группы пациентами с гипертонией от пациентов с хронической сердечной недостаточностью и от пациентов с пересадкой сердца.

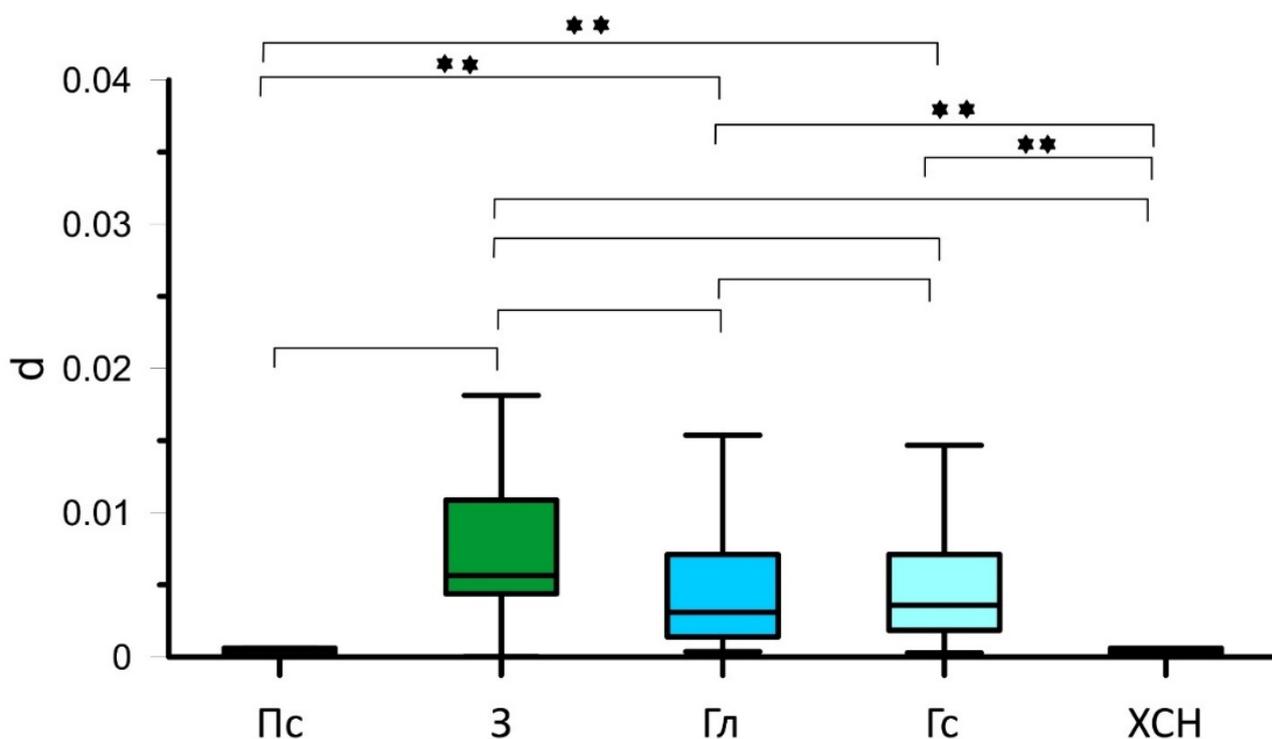


Рисунок 4 – Результаты коэффициента d последовательности RR-интервалов σ для групп испытуемых: Пс – пациенты с пересадкой сердца, З – здоровые испытуемые, Гл – пациенты с гипертонией в положении лежа, Гс – пациенты с гипертонией в положении стоя, ХСН – пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Для диаграмм размаха границы блока и черта внутри соответствуют первому, третьему квартилям и медиане распределения, усы диаграммы отмечают минимальное и максимальное по выборке значения. Звездочки соответствуют р-уровню значимости межгрупповых различий, оцененному с помощью U-критерия Манна-Уитни: $p < 0,01$

Заключение. Проведен статистический и динамический анализ не стационарности variability ритма сердца у здоровых испытуемых и пациентов с разными типами дисфункции автономной регуляции кровообращения.

Были проанализированы записи 10 здоровых добровольцев, 63 пациента с гипертонией, 10 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, 3

пациента с денервированным сердцем в результате операции по трансплантации сердца. Из сигнала каждого испытуемого электрокардиограммы длительностью 10 минут и частотой дискретизации 250 Гц были выделены последовательности RR-интервалов.

Для исследуемых экспериментальных выборок при анализе последовательности RR-интервалов проведено сравнение количественных индексов не стационарности. Сопоставлялись индексы, выраженные при помощи методов: подсчета стандартного отклонения последовательности RR-интервалов (σ); подсчета времени до первого нулевого значения коэффициента автокорреляции последовательности RR-интервалов ($CC0$); подсчета критерий χ^2 для различия между одномерными распределениями последовательности RR-интервалов; подсчета евклидова расстояние между векторами коэффициентов уравнения регрессии последовательностей RR-интервалов (d).

Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют в пользу того, что сопоставляемые методы демонстрируют коррелированные результаты и дополняют друг друга, предоставляя разную информацию о баррорефлекторном контроле ритма сердца.

Выявлены наиболее чувствительные индексы не стационарности для скрининга типа дисфункции автономной регуляции.

Межгрупповое сопоставление выборок значений среднеквадратического отклонения последовательности RR-интервалов позволило статистически значимо отличить здоровых добровольцев и пациентов с пересадкой сердца.

Межгрупповое сопоставление времени спада до нуля автокорреляционной функции позволило статистически значимо отличить здоровых добровольцев от пациентов с пересадкой сердца и с хронической сердечной недостаточностью.

Межгрупповое сопоставление выборок значений критерия χ^2 позволило статистически значимо отличить группы пациентов с хронической сердечной

недостаточностью и пациентов с гипертонией в положении стоя и в положении лежа.

Межгрупповое сопоставление выборок значений евклидова расстояния между векторами коэффициентов уравнений регрессии позволило статистически значимо отличить группы пациентами с гипертонией от пациентов с хронической сердечной недостаточностью и от пациентов с пересадкой сердца.

Показана возможность скрининга типа дисфункции автономной регуляции кровообращения с помощью анализа не стационарности variability ритма сердца.

14.06.2024

 Васильева Д.В.