

ID: 2014-07-3930-A-4050

Оригинальная статья

Кульминский Д.Д., Боровкова Е.И., Хорев В.С., Миронов С.А.\*

## Разработка устройства суточного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизации ее ритмов

ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
\*ФГУ Центральный Клинический Военный госпиталь ФСБ России

### Резюме

Разработано автономное, носимое на теле устройство для суточного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизации низкочастотных колебаний сердечного ритма и кровяного давления по универсальному сигналу фотоплетизмограммы.

**Ключевые слова:** суточный монитор, сердечно-сосудистая система, синхронизация, 0,1 Гц ритмы

### Введение

Разработка новых методов медицинской диагностики и современного диагностического оборудования на их основе является приоритетным направлением развития медицины и здравоохранения. В последние годы растет понимание того, что здоровье человека определяется не только состоянием отдельных органов и систем организма, но и качеством их функционального взаимодействия. Например, было показано, что у здоровых людей основные ритмы сердечно-сосудистой системы, а именно, главный сердечный ритм, дыхание и низкочастотные колебания сердечных сокращений и кровяного давления с собственной частотой 0,1 Гц, находятся в состоянии достаточно высокой степени синхронизации между собой, что обеспечивает хорошую адаптацию организма [1-5]. Однако такая синхронизация может быть нарушена при развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, возникающих, например, при остром инфаркте миокарда, при котором происходит разрушение нормальных функциональных взаимосвязей между различными подсистемами регуляции сердечно-сосудистой системы [6]. Информация о степени синхронизованности ритмов сердечно-сосудистой системы оказывается важной для диагностики ее состояния [7-14], является дополнительным критерием оценки кардиоваскулярного риска, а также эффективности и безопасности лечения у пациентов с такими заболеваниями как артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца [15-25].

Анализ синхронизованности ритмов сердечно-сосудистой системы обычно проводится по относительно коротким временным рядам. Переход от анализа коротких реализаций к анализу данных, полученных в ходе суточного наблюдения, может дать важную дополнительную информацию о взаимодействии подсистем регуляции сердечно-сосудистой системы [26]. В данной работе нами разработано компактное, автономное, носимое на теле устройство для суточного анализа синхронизованности ритмов сердечно-сосудистой системы.

### Метод поиска участков синхронизации

В предшествующих работах было обнаружено, что для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа синхронизованности ее ритмов наиболее информативной оказывается оценка синхронизации между низкочастотными (НЧ) колебаниями сердечных сокращений и кровяного давления человека с собственной частотой около 0,1 Гц [7-14]. Для оценки синхронизации между НЧ колебаниями сердечно-сосудистой системы ранее был предложен следующий способ [11]. Сигналы электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) со среднего пальца испытуемого одновременно регистрировались при спонтанном дыхании. Сигнал оцифровывался с частотой дискретизации 250 Гц и разрядностью 14 бит. Длительность каждой записи в нашем эксперименте была 10 минут.

На рисунках 1а и 1б приведены характерные участки экспериментальных записей. Выделяя из сигнала ЭКГ последовательность RR интервалов, ряд временных интервалов между двумя последующими R пиками, получали информацию о вариабельности сердечного ритма. Для получения эквидистантного ряда RR интервалов проводилась аппроксимация кубическими сплайнами и переыборка с частотой 5 Гц исходного неэквидистантного ряда (рис. 1с).

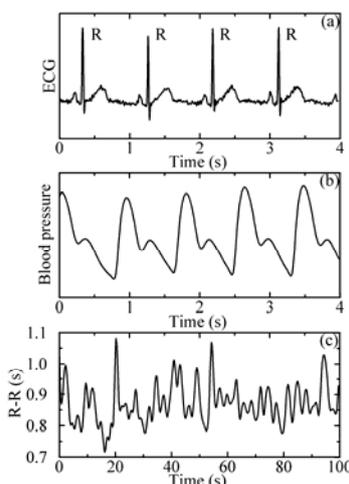


Рис. 1. Временные реализации сигнала ЭКГ(а), сигнала кровенаполнения сосудов (б), и последовательность RR интервалов (с). Сигналы ЭКГ и ФПГ приведены в произвольных единицах.

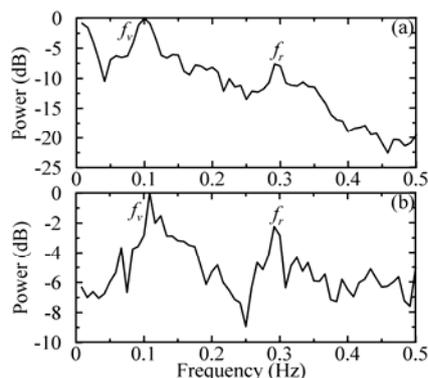


Рис. 2. Спектр мощности последовательности RR интервалов (а) и сигнала ФПГ (b). Частоты  $f_r$  связаны с респираторными колебаниями, а частоты  $f_h$  и  $f_p$  связаны с НЧ колебаниями.

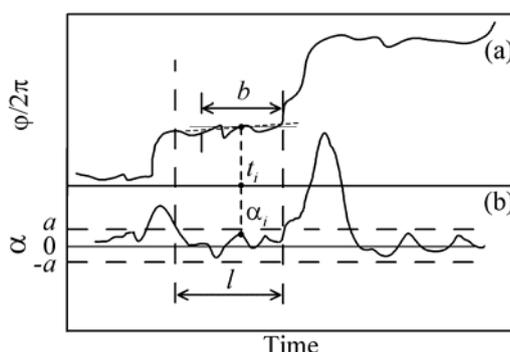


Рис. 3. Иллюстрация автоматической процедуры регистрации участков фазовой синхронизации: (а) линейная аппроксимация нормированной фазы  $\varphi(t)$  в скользящем окне; (b) угол аппроксимирующей линии.

На спектре мощности последовательности RR интервалов выделяются четкие характерные пики на частотах  $f_r$  и  $f_h$ , связанные с респираторными и НЧ колебаниями сердечного ритма, соответственно (рис. 2а). На спектре мощности сигнала ФПГ выделяются пики на частотах  $f_r$  and  $f_p$ , связанные с респираторными и НЧ колебаниями артериального давления, соответственно (рис. 2b).

Для выделения НЧ компонент последовательности RR интервалов и сигнала ФПГ использовался полосовой фильтр (0,05-0,15 Гц). С помощью преобразования Гильберта были введены фазы  $\phi_1$  и  $\phi_2$  этих компонент, а также рассчитана их разность  $\varphi = \phi_1 - \phi_2$ . Наличие фазовой синхронизации определяется условием  $|\varphi| < \text{const}$ . В этом случае разность фаз  $\varphi(t)$  колеблется около постоянного значения. Регистрировались участки синхронизации – области, где  $\varphi$  колеблется во времени около постоянного значения, считалась общая длительность  $S$ , и выражалось в процентах от общей длительности записи  $T$ :

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

где  $d_k$  длительность  $k$ -ого участка синхронизации и  $N$  общее число участков. Индекс  $S$  определял относительное время синхронизации между рассматриваемыми 0,1 Гц ритмами.

Для автоматизации метода поиска участков с фазовой синхронизацией был разработан алгоритм на основе линейной аппроксимации мгновенной разницы фаз  $\varphi(t)$  в скользящем окне. Временной ряд  $\varphi(t)$ , нормированный на  $2\pi$ , линейно аппроксимировался в окне шириной  $b$ , с помощью метода наименьших квадратов (рис. 3а). В результате, в момент времени  $t_i$ , отвечающий за середину окна, получали коэффициент  $\alpha_i$  – угол аппроксимирующей прямой (рис. 3б). Двигаясь окном по одной точке вдоль всего ряда  $\varphi(t)$ , мы рассчитывали угол  $\alpha_{i+1}$  для момента времени  $t_{i+1}$ , и т.д. В областях фазовой синхронизации относительное значение  $\varphi(t)$  выходило на плоский уровень вблизи малого постоянного значения  $|\alpha|$ . Области малого значения  $|\alpha|$  определялись как участки синхронизации, если выполнялось условие  $|\alpha| \leq |a|$ , где  $a$  пороговое значение. Отметим, что вторым необходимым условием наличия синхронизации является большое время длительности области малого  $|\alpha|$  значения. Время длительности этой области должно превышать значение  $l$  (рис. 3б), чтобы исключить короткие участки с высокой вероятностью случайного совпадения мгновенной фазы колебаний. Также следует отметить, что конечная ширина скользящего окна не позволяет исследовать синхронизацию в начальных и конечных областях  $\varphi(t)$ , где ее длительность составляет  $b/2$ . Похожий метод поиска синхронизации колебаний дыхания и сердечного ритма использовали в [27]. Однако данный метод основан на анализе синхрограмм вместо изменений относительной фазы.

Эффективность метода для поиска участков синхронизации тестировался в зависимости от выбора параметров  $b$ ,  $a$ , и  $l$ . Значение индекса  $S$  уменьшалось при уменьшении  $|a|$  и при увеличении  $l$ . Зависимость  $S$  от параметра  $b$  не монотонна. При выборе параметров метода мы руководствовались следующей концепцией: автоматическая процедура должна идентифицировать области синхронизации аналогично обычно используемой визуальной диагностике поиска участков синхронизации. Было

установлено, что это выполняется, если параметр  $l$  порядка 1–2 характерных периодов колебаний, параметр  $b$  близок по величине характерному периоду колебаний и  $|a|$  из диапазона 0,005–0,01. Обычно использовались следующие фиксированные значения параметров:  $b = 13$  с,  $|a| = 0,01$  и  $l = 16$  с, для исследований всех экспериментальных записей.

#### **Длительная оценка синхронизации между 0,1 Гц колебаниями сердечного ритма и артериального давления**

Анализ синхронизации ритмов сердечно-сосудистой системы проводился нами по относительно коротким временным рядам, длительность которых обычно не превышала 30 минут. Исследуемые экспериментальные сигналы записывались нами в клинике или в научной лаборатории с помощью стационарного оборудования фирмы Медиком.

Переход от анализа коротких реализаций к анализу данных, полученных в ходе суточного наблюдения, может дать качественно новую информацию о степени взаимодействия подсистем сердечно-сосудистой системы. Для расширения возможностей диагностики важной задачей является разработка компактного, автономного, носимого на теле устройства, осуществляющего суточный анализ синхронизованности ритмов в реальном времени. Применение такого устройства, способного передавать лечащему врачу записанные и обработанные данные о состоянии пациента, находящегося в группе риска или проходящего курс реабилитации, в перспективе позволит решить задачу непрерывного удаленного контроля состояния пациента и в случае необходимости, своевременно назначать и корректировать лечение.

Создание носимого на теле устройства для суточного анализа синхронизации 0,1 Гц ритмов сердца и кровяного давления требует решения ряда технических задач. Устройство должно быть легким, компактным, иметь низкое энергопотребление и обеспечивать качество регистрации сигналов, достаточное для диагностики синхронизации. Первый разработанный нами экспериментальный образец осуществлял суточную регистрацию ЭКГ и ФПГ. Однако он имел достаточно большие размеры (160x80x20 мм), массу более 200 г. и энергопотребление более 100 мА.

В [28] было показано, что синхронизация между различными процессами может быть выявлена даже из анализа унвариантных данных.

В ходе проведенных исследований оказалось, что удается отказаться от одновременной регистрации ЭКГ и ФПГ и ограничиться регистрацией единственного сигнала ФПГ, из которого с помощью специальной процедуры выделяются ритмы исследуемых систем. Это позволило уменьшить массу, габариты и энергопотребление устройства, а также значительно улучшить его эргономику. Такое решение позволяет также существенно упростить схемотехническую реализацию устройства.

В этом случае информацию о вариабельности сердечного ритма мы должны извлечь из сигнала ФПГ, а не ЭКГ. Для этого вместо последовательности RR интервалов, выделяемой из ЭКГ, выделим из ФПГ последовательность интервалов времени между двумя последовательными основными пиками (рис. 1b). Обозначим эту последовательность  $gg$  интервалы.

Исследования показывают, что ряд  $gg$  интервалов почти совпадает с рядом RR интервалов (рис. 1a). Так как  $g$  пики в ФПГ менее острые, чем  $R$  пики в ЭКГ, их труднее выделить. В результате, некоторые  $gg$  интервалы немного отличаются от соответствующих RR интервалов. Однако число таких  $gg$  интервалов в наших исследованиях было менее 5%. Мы сравнили значения показателя синхронизации  $S$  0,1-Гц колебаний сердечного ритма и кровяного давления, рассчитанные по бивариантным данным (ЭКГ и ФПГ) и по унвариантным данным (только ФПГ). При анализе записей 5 здоровых испытуемых и 5 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, разница значений  $S$ , рассчитанных двумя указанными способами не превышала 2%. В результате нами был сделан вывод о возможности анализа унвариантного сигнала ФПГ для диагностики синхронизованности регуляторных ритмов сердечно-сосудистой системы.

Мы разработали компактное носимое устройство с автономным питанием для суточной записи сигнала ФПГ. Устройство включает следующие основные элементы: активный пальцевый датчик ФПГ с цифровым выходом, органы управления и индикации, канал связи с персональным компьютером, работающий на скорости 2 Мбит/с, энергонезависимую флеш-память, а также микроконтроллер, управляющий работой всех элементов устройства. Система автономного питания включает Li-Pol battery, цепи контроля ее заряда и разряда, low-drop voltage linear regulator. Фотография изготовленного экспериментального образца представлена на рис. 4.

В качестве сенсора, регистрирующего пальцевую ФПГ, использована специализированная транзисторная оптопара, работающая на отраженном свете в ИК диапазоне. Особенностью устройства пальцевого датчика является размещение 24 битного прецизионного сигма-дельта АЦП с предусилителем и anti-aliasing filter непосредственно на пальце рядом с оптическим сенсором. Выходной сигнал такого датчика цифровой (высокоскоростной Serial Peripheral Interface - SPI). Благодаря этому, полезный сигнал, передаваемый по проводам от датчика к основному блоку, не подвергается искажениям и не зашумляется.

Соединение с компьютером реализуется через USB с помощью драйвера Virtual COM Port – VCP на скорости 2 Мбит/с.

Устройство имеет размеры 90x50x13 мм и массу 80 г. Оно крепится на руке, а датчик на пальце (рис. 5).



Рис. 4. Фотография экспериментального образца устройства, регистрирующего сигнал ФПГ



Рис. 5. Устройство и датчик на теле испытуемого

На данном этапе сигнал ФПГ, записанный с помощью представленного на рис. 6 экспериментального образца, передается после окончания съема данных в компьютер, в котором происходит его обработка и анализ синхронизации ритмов с помощью разработанного нами программного обеспечения.

На следующем шаге мы планируем оценивать синхронизацию 0,1 Гц ритмов сердца и кровяного давления в реальном времени с помощью малогабаритного микропроцессора с малым энергопотреблением с ядром ARM или AVR.

Анализ синхронизации исследуемых процессов в реальном времени на базе микроконтроллера требует модификации используемых алгоритмов обработки сигналов. В частности, для фильтрации сигналов предлагается использовать нерекурсивный цифровой фильтр с конечной импульсной характеристикой, например, фильтр Блэкмана с полосой пропускания 0,06-0,14 Гц. Преобразование Гильберта, используемое для выделения мгновенных фаз сигналов в реальном времени, также предлагается реализовать в виде дискретного нерекурсивного цифрового КИХ-фильтра.

Смоделировав на компьютере ситуацию регистрации сигнала ФПГ в реальном времени, мы оценили требуемые вычислительные ресурсы для анализа синхронизации исследуемых 0,1 Гц ритмов в реальном времени и подобрали параметры модифицированного алгоритма. Установлено, что технические характеристики используемого в созданном устройстве микроконтроллера позволяют использовать его для анализа синхронизации ритмов в реальном времени.

#### Заключение

Разработанный нами метод оценки синхронизации регуляторных ритмов сердечно-сосудистой системы оказывается полезным для диагностики ее состояния. Он позволяет оценивать вероятность выживания пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, и помогает в выборе и корректировке медикаментозной терапии при лечении таких пациентов. Установлено, что диагностику синхронизации низкочастотных колебаний сердечного ритма и кровяного давления можно проводить по универсальным данным, представляющим собой запись сигнала ФПГ.

Разработан экспериментальный образец автономного, носимого на теле устройства для суточной регистрации сигнала ФПГ и создано программное обеспечение для оценки по этому сигналу показателя синхронизации 0,1 Гц колебаний сердечного ритма и кровяного давления. Исследована возможность диагностики синхронизации исследуемых ритмов в реальном времени.

В дальнейшем планируется совместить процесс регистрации и обработки экспериментальных данных в одном устройстве. Мы разрабатываем устройство, которое сможет осуществлять суточную регистрацию ФПГ и рассчитывать показатель синхронизации 0,1 Гц ритмов сердечно-сосудистой системы в реальном времени. Особое внимание будет уделено уменьшению размеров, массы и энергопотребления устройства, а также улучшению эргономики.

Переход от анализа коротких реализаций к анализу данных, полученных в ходе длительного наблюдения, расширяет возможности диагностики и может дать важную дополнительную информацию о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ №14-08-31145, №13-02-00227, грантов и стипендии Президента РФ МК-2267.2014.8, СП-3975.2013.4, НШ-1726.2014.2, гранта «У.М.Н.И.К.», стипендии фонда некоммерческих программ «Династия».*

#### Литература

- Schäfer C., Rosenblum M.G., Kurths J., and Abel H.-H. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998; 392: 239-240.
- Rosenblum M.G., Kurths J., Pikovsky A., et al. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1998; 17: 46-53.
- Кароваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д. и др. Методика реконструкции модели системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления по экспериментальным временным рядам. *Технологии живых систем* 2007; 4(4): 34-41.
- Сысоев И.В., Кароваев А.С., Наконечный П.И. Роль нелинейности модели в диагностике связей при патологическом треморе методом грейнджеровской причинности. *Известия высших учебных заведений: Прикладная нелинейная динамика* 2010; 18(4): 81-88.
- Tass P., Smirnov D., Karavaev A., et al. The causal relationship between subcortical local field potential oscillations and parkinsonian resting tremor. *Journal of Neural Engineering* 2010; 7: 016009.
- Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I., et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev E* 2003; 68: 041913.
- Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19: 033112.
- Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment. *The European Physical Journal Special Topics* 2013; 222: 2687-2696.
- Кароваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Фазовый и частотный захват 0,1 Гц колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц. *Физиология человека* 2013; 39(4): 105-111.
- Киселев А.Р., Хореев В.С., Гриднев В.И. и др. Взаимодействие 0,1 Гц колебаний в варибельности ритма сердца и варибельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. *Физиология человека* 2012; 38(3): 92-99.
- Киселев А.Р., Гриднев В.И., Кароваев А.С. и др. Метод изучения синхронизации 0,1 Гц колебаний в варибельности ритма сердца и варибельности кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла. *Функциональная диагностика* 2011; 4(4): 28-35.

12. Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И. и др. Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты. *Известия РАН: Серия Физическая* 2011; 75(12): 1704-1708.
13. Безручко Б.П., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0,1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека. *Известия высших учебных заведений: Прикладная нелинейная динамика* 2009; 17(6): 44-56.
14. Пономаренко В.И., Гриднев В.И., Прохоров М.Д. и др. Синхронизация сердцебиения и ритма регуляции сосудистого тонуса с дыханием. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника* 2004; (8-9): 40-51.
15. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Коррекция вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией на основе комбинированной терапии атенололом и амлодипином. *Российский кардиологический журнал* 2012; (6): 66-71.
16. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др. Динамика синхронизованности подсистем вегетативной регуляции ритма сердца и артериального давления на фоне двухчасовой иммобилизации в горизонтальном положении у здоровых лиц. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2012; 2(8): 604-607.
17. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., et al. Evaluation of five-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2012; 17(3): 204-213.
18. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., et al. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients basing on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2012; 13(8): 491-498.
19. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия* 2011; 17(4): 354-360.
20. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Karavaev A.S., et al. The dynamics of 0.1 Hz oscillations synchronization in cardiovascular system during the treatment of acute myocardial infarction patients. *Applied Medical Informatics* 2011; 28(1): 1-8.
21. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Сравнительная оценка влияния фозиноприла и атенолола на синхронизацию колебаний с частотой около 0,1 Гц в ритме сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010; 6(6): 803-811.
22. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И. и др. Сравнение динамики показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на фоне лечения эналаприлом и метопрололом у больных артериальной гипертензией. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6(1): 61-72.
23. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2010; 6(2): 328-338.
24. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Влияние карведилола и метопролола на функциональное взаимодействие механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2009; (3): 55-61.
25. Гриднев В.И., Киселев А.Р., Беспятов А.Б. и др. Динамическая оценка вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на основе синхронизации низкочастотных ритмов при терапии больных острым инфарктом миокарда. *Вестник новых медицинских технологий* 2007; (1): 25-36.
26. Yang Z., Yilin S. A design of continuous blood pressure monitoring and recording system. In: *The 7th Int. Conf. on Information Technology and Applications (ICITA 2011)*. 2011: 157-161.
27. Bartsch R., Kantelhardt J.W., Penzel T., Havlin S. Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. *Phys Rev Lett* 2007; 98: 054102.
28. Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. I. Basic theory. *Phys Rev E* 2002; 65: 036211.