

О.Ю. Майоров, В.Н. Фенченко

ЛОКАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МЕТОДАМИ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА

Предложен метод анализа variability сердечного ритма (ВСР) на основе вычисления локального индекса фрактальности ряда RR-интервалов. Индекс фрактальности дает перспективный инструмент для исследования ВСР методами нелинейного анализа, так как может быть вычислен по относительно короткому ряду RR-интервалов. Прежде всего он может использоваться для выяснения моментов качественного изменения характера функционирования системы регуляции сердечного ритма, связанного с перераспределением ролей β -симпатического контроля и парасимпатического управления

Введение

По мере накопления новых знаний о структуре и функции систем регуляции и управления и понимания, что нарушения в работе этих систем являются первичными по отношению к выявляемым энергетическим, метаболическим, сердечно-сосудистым и другим патологиям, значение анализа variability сердечного ритма (ВСР) для прогнозирования и диагностики различных заболеваний, внезапной смерти возрастает. Параметры ВСР имеют важное значение для оценки напряжения систем регуляции в условиях стресса, позволяют количественно оценить уровень «здоровья» и тренированности. Этот метод весьма эффективен для подбора и оценки эффективности лекарственных препаратов [1–6].

В настоящее время можно установить некоторую общую зависимость между волновой структурой ритма сердца и анатомо-физиологической структурой системы управления, включающей последовательные уровни гуморальной, гормональной, вегетативной и центральной корковой регуляции (двухконтурная модель регуляции по Р.М. Баевскому [1, 7]).

Хотя общепризнанным является представление, что колебания RR-интервалов отражают взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, не вызывает сомнения утверждение, что их взаимодействие имеет нелинейный характер [4, 8, 9].

Постановка задачи

Можно утверждать, что классические и хорошо развитые способы анализа временных рядов RR-интервалов во временной и частотной области уже исчерпали свои возможности [3, 4, 6–8, 10].

К сожалению, относительно недавно появившийся и интенсивно развивающийся нелинейно-динамический подход к анализу ВСР представляет пока преимущественно исследовательский интерес и его практическое применение до конца не ясно и, как следствие, ограничено [4, 8, 9]. Заметим, что особое значение этого подхода заключается в том, что он дает не только тонкий диагностический инструмент, но и позволяет провести содержательную интерпретацию различных аномальных явлений в сердечно-сосудистой системе [8, 9, 11–14].

Нелинейно-динамический подход к анализу variability сердечного ритма

Известно, что ВСП обусловлена комплексными взаимодействиями гемодинамических, электрофизиологических, гуморальных факторов, а также влиянием центральной и автономной вегетативной нервной системы. Устойчивость ритма сердца обеспечивается функционированием систем регуляции [16] с разными постоянными времени. Именно это обстоятельство приводит к масштабной инвариантности (отсутствию выделенного масштаба). С этим связана фрактальность ряда RR-интервалов. Иными словами, несмотря на нерегулярность, с точностью до масштабного фактора, он на разных масштабах выглядит примерно одинаково.

Основной характеристикой таких самоподобных структур, как известно, является размерность D , введенная Ф. Hausdorff [17]. Для ее определения плоскость, на которой определен график ряда RR-интервалов, разобьем на клетки размером d и определим площадь клеток $S(d)$, где находится хотя бы одна точка этого графика. Тогда

$$S(d) \sim d^{2-D} \text{ при } d \rightarrow 0. \quad (1)$$

Однако на практике при попытке вычислить D непосредственно из (1) или, например, с помощью алгоритма Grassberger-Procaccia [18], или с использованием дисперсионного метода Bassingthwaite [19], либо через величины, связанные с D простым соотношением, например через показатель Н. Hurst [20, 21], возникает серьезная проблема. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, RR-ряд имеет минимальный масштаб структуры, а с другой, — для надежного вычисления D требуется слишком длинный ряд RR-интервалов, получить который невозможно, так как за время измерений он может изменить характер своего поведения.

Чтобы связать локальную динамику процесса с фрактальной размерностью ряда, необходимо определить размерность D локально, т.е. на достаточно коротких участках ряда RR-интервалов, в пределах которых поведение организма стабильно.

Следуя [22–24], введем равномерное разбиение отрезка, на котором задан ряд RR-интервалов, и покроем график функции RR-интервалов прямоугольниками таким образом, чтобы это покрытие было минимальным по площади в классе покрытий прямоугольниками с основанием d , т.е. высота прямоугольника на отрезке $[t_{i-1}, t_i]$ равна амплитуде $A_i(\delta)$, которая является разностью между максимальным и минимальным значением RR-интервала на этом отрезке. Введем величину

$$V(d) = \sum_i A_i(d), \quad (2)$$

тогда из (1) следует

$$V(d) \approx d^{1-m} \text{ при } d \rightarrow 0, \quad (3)$$

где

$$\mu = D - 1. \quad (4)$$

Здесь μ — так называемый индекс фрактальности ряда. Как показано в [24], приближение к асимптотическому режиму в формуле (3) намного быстрее, чем в формуле (1). Это дает возможность вычислить индекс фрактальности μ локально и использовать его как фактор, определяющий динамику процесса, поскольку необходимый репрезентативный масштаб можно считать имеющим тот же порядок, что и характерный масштаб основных состояний процесса.

В отличие от многих нелинейных методов, требующих использования длинных рядов RR-интервалов, индекс фрактальности μ может быть вычислен по относительно короткому ряду. Это позволяет выявить моменты изменения характера функционирования системы регуляции ритма.

С помощью индекса фрактальности μ нами в [8] исследован ряд RR-интервалов здоровых испытуемых, находящихся в состоянии спокойного бодрствования и ментальной нагрузки — обратный счет в уме. Установлено, что вариабельность RR-интервалов изменяется (уменьшается) при переходе от состояния спокойного бодрствования к состоянию ментальной нагрузки, что позволило сделать вывод о преобладании в состоянии спокойного бодрствования роли парасимпатического управления, а в состоянии ментальной нагрузки — β -симпатического контроля. Заметим, что такой вывод соответствует данным [25, 27].

Однако в работе [8] исследования касались относительно короткого ряда RR-интервалов, что не позволило провести достаточно полное исследование. В данной публикации индекс фрактальности μ применен к исследованию существенно более длинного ряда RR-интервалов для здорового испытуемого, находящегося в начале исследования в состоянии спокойного бодрствования, а затем — в состоянии ментальной нагрузки — обратный счет в уме (рис. 1). Это, в частности, позволило не только выяснить характер изменения RR-интервалов при изменении состояния организма, но и оценить характерное время задержки и предложить математическую модель.

Амплитуда, с

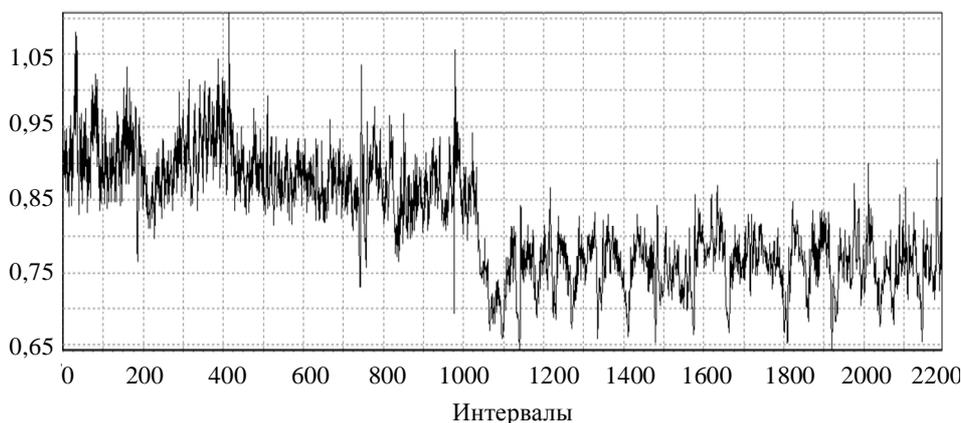


Рис. 1. Ряд RR-интервалов здорового испытуемого (0–1100 — спокойное бодрствование; 1100–2200 — ментальная нагрузка)

Фазовые переходы в ряду RR-интервалов, очевидно, связаны с преобладанием роли той или иной системы регуляции в данный момент времени.

Следовательно, при увеличении роли β -симпатического контроля влияние парасимпатического управления падает, и наоборот, при преобладающей роли парасимпатического управления роль β -симпатического контроля уменьшается. Это проиллюстрировано на рис. 2, где показано, как изменяется локальное значение индекса фрактальности μ для ряда RR-интервалов, и выделен соответствующий 95 % доверительный интервал.

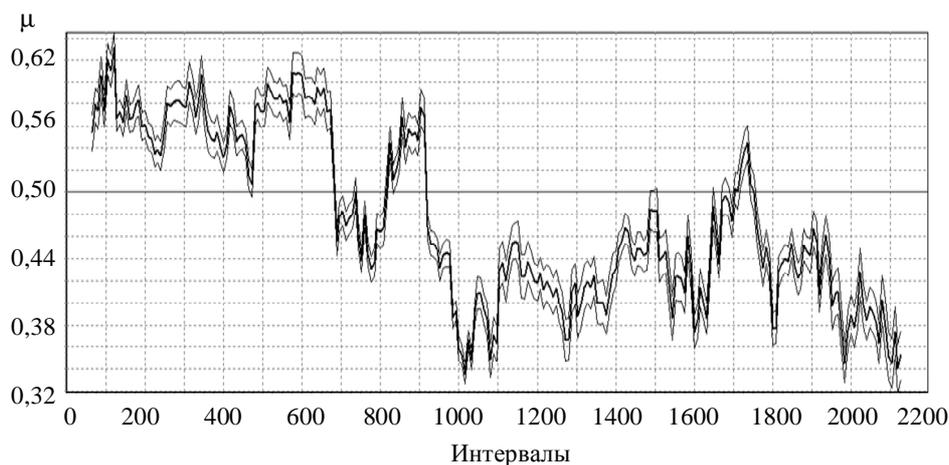


Рис. 2. Локальное изменение индекса фрактальности для ряда RR-интервалов (0–1100 — спокойное бодрствование; 1100–2200 — ментальная нагрузка)

В состоянии спокойного бодрствования индекс фрактальности — $\mu > 0,5$, что и следовало ожидать (поведение ряда не меняется), так как состояние организма стабильно. А при переходе к состоянию ментальной нагрузки индекс фрактальности уменьшается ($\mu < 0,5$), что связано с появлением новой информации. Отчетливо виден момент изменения характера ряда RR-интервалов при переходе от состояния спокойного бодрствования к состоянию ментальной нагрузки (некоторое снижение индекса фрактальности перед переходом к состоянию ментальной нагрузки, возможно, объясняется ожиданием испытанием начала выполнения задания — счет в уме).

При $\mu > 0,5$ процесс называется «розовым», т.е. существует «отрицательная» память: если ранее наблюдалось положительное приращение RR-интервала, то в будущем вероятней будет отрицательное, и наоборот. Это отражает более высокую вариабельность ряда RR-интервалов на участке, соответствующем спокойному бодрствованию (рис. 3, б).

При $\mu < 0,5$ процесс называется «черным» и обладает «положительной» памятью: если ранее наблюдалось положительное приращение RR-интервала, то в будущем вероятней также будет положительное приращение, и наоборот. Таким характером обладает ряд RR-интервалов на участке, соответствующем ментальной нагрузке (рис. 3, б).

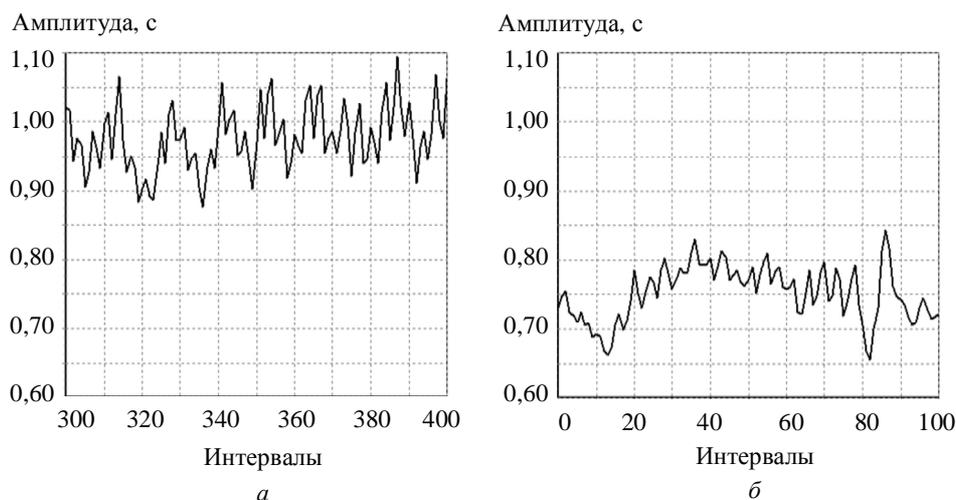


Рис. 3. Типичный характер поведения ряда RR-интервалов на участках, соответствующих спокойному бодрствованию (а) и ментальной нагрузке (б)

При $\mu = 0,5$ временной ряд является винеровским процессом, или «коричневым», он не обладает памятью: следующее приращение RR-интервала не зависит от всех предыдущих.

Регуляция частоты сокращений сердца, как известно, осуществляется за счет комбинации трех механизмов: постоянного ритма, генерируемого пейсмейкером, парасимпатического управления и относительно слабого β -симпатического контроля; кроме того, на частоту сокращений влияет также время артериального затухания, т.е. работа α -адренэргического механизма [27–32]. Поэтому в первом приближении поведение ряда RR-интервалов можно моделировать системой с запаздывающей обратной связью.

Для оценки времен запаздывания будем руководствоваться результатами, изложенными в [33, 34], где предложены методы реконструкции дифференциальных уравнений с запаздывающей обратной связью. Эти методы применялись для реконструкции модельного уравнения системы симпатической барорефлекторной регуляции артериального давления человека по экспериментальным временным рядам внутриаортального давления [16]. Время задержки можно оценить, используя тот факт, что во временном ряду RR-интервалов число экстремумов, отстоящих друг от друга на расстояние задержки, должно быть минимальным.

На участке, соответствующем спокойному бодрствованию, наблюдается один глобальный минимум, он имеет запаздывание $\tau = 1$ и отвечает парасимпатическому управлению. На участке, соответствующем ментальной нагрузке, наблюдается и второй минимум с $\tau = 6$, который отвечает β -симпатическому контролю (рис. 4). Это подтверждает сделанное ранее предположение, что в состоянии ментальной нагрузки возрастает роль β -симпатического контроля, который, как известно, активируется при стрессовых реакциях, уменьшая варибельность RR-интервалов, повышая частоту, силу сердечных сокращений и сужая артерии.

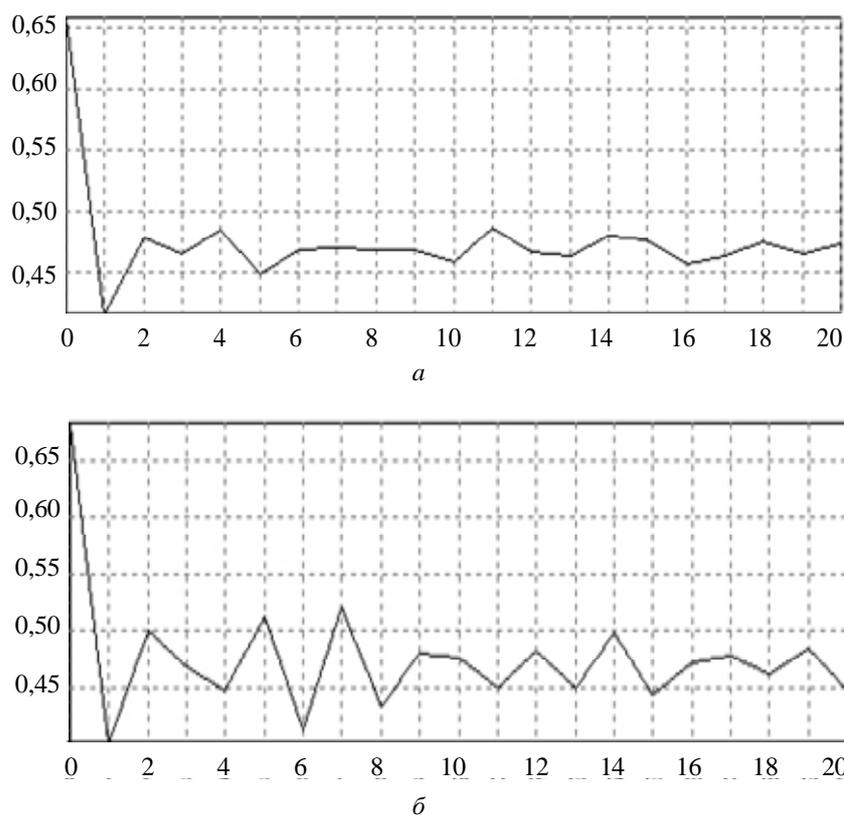


Рис. 4. Число экстремумов (нормированных на суммарное число экстремумов) в ряду RR-интервалов в зависимости от удаления друг от друга, на участке, соответствующем спокойному бодрствованию (а) и ментальной нагрузке (б)

Таким образом, математическая модель, описывающая поведение ряда RR-интервалов может иметь, например, вид $RR_{n+1} = F(RR_n, RR_{n-5})$, где F — некоторая функция, конкретный вид которой должен быть определен при анализе экспериментальных данных. Очевидно, вид функции F будет разным на участке, соответствующем спокойному бодрствованию, и на участке, отвечающему ментальной нагрузке. Однако даже простейшая модель с квадратичной функцией F при подходящем выборе параметров позволяет получить хаотический режим колебаний, качественно весьма похожий на реальное поведение ряда RR-интервалов. Это дает основание рассчитывать на успешную реконструкцию математической модели системы регуляции сердечного ритма на участках стационарности, выделенных с помощью индекса фрактальности.

Заключение

Нелинейные методы не привели пока к сколь-либо значительным достижениям при анализе вариабельности сердечного ритма. Одной из причин этого является необходимость использования длительных периодов наблюдений для анализа, что не позволяло адекватно описать систему регуляции сердечного ритма, так как характер ее функционирования меняется на протяжении периода наблюдений.

Использование индекса фрактальности, который может быть вычислен по относительно короткому ряду RR-интервалов, дает исследователю перспективный инструмент для исследования variability сердечного ритма методами нелинейного анализа. Прежде всего он может использоваться для выяснения моментов качественного изменения характера функционирования системы регуляции сердечного ритма, связанного с перераспределением ролей β -симпатического контроля и парасимпатического управления. Важным преимуществом индекса фрактальности является возможность его применения для исследования не только ряда RR-интервалов на стационарных участках, но и анализ переходных (нестационарных) участков.

1. *Баевский Р.М.* Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. — М.: Медицина, 1979. — 296 с.
2. *Миронова Т.В., Миронов В.А.* Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). — Челябинск, 1998. — 162 с.
3. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации // Вестн. аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 1–23.
4. *Heart rate variability. Standatds of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation.* — 1996. — **93**. — P. 1043–1065.
5. *Майоров О.Ю.* Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: Дисс. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 1988. — 499 с.
6. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Новые методы электрокардиографии. — М.: Техносфера. — 2007. — С. 473–498.
7. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 220 с.
8. *Майоров О.Ю., Фенченко В.Н.* Применение локального индекса фрактальности для анализа коротких рядов RR-интервалов при исследовании variability сердечного ритма // Клиническая информатика и телемедицина — 2010. — **6**, Вып. 7. — С. 6–17.
9. *Майоров О.Ю., Фенченко В.Н.* Глобальная реконструкция динамической системы variability сердечного ритма // Междунар. симпозиум по variability сердечного ритма. — Ижевск, 2008. — С. 35.
10. *Notarius, C.F. & Floras J.S.* Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart faillure // *Europace.* — 2001. — **3**, N 1. — P. 29–38.
11. *Schulte-Frohlinde V., Ashkenazy Y., Goldberger Ary L. et al.* Complex patterns of abnormal heartbeats // *Physical review E.* — 2002. — **66**. — P. 1–12.
12. *Ivanov P.Ch., Amaral L.AN, Goldberger A.L, Havlin S, Rosenblum M.G, Struzik Z, Stanley H.E.* Multifractality in human heartbeat dynamics // *Nature.* — 1999. — **399**. — P. 461–465.
13. *Cerutti S., Goldberger A.L., Yamamoto Y.* Recent Advances in Heart Rate Variability Signal Processing and Interpretation // *IEEE Transact. on Biomed. Engineer.* — 2006. — **53**, N 1.
14. *Costa M, Goldberger AL, Peng C-K.* Multiscale entropy to distinguish physiologic and synthetic RR time series // *Comput. Cardiol.* — 2002. — **29**. — P. 137–140.
15. *Frasch M.G., Müller T., Hoyer D. et al.* Nonlinear properties of vagal and sympathetic modulations of heart rate variability in ovine fetus near term // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2009. — **296**, N 3. — P. 702–707.
16. *Гринченко В.Т., Рудницкий А.Г.* Модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем // Акустичний вісник. — 2006. — **9**, № 3 — С. 16–26.
17. *Hausdorff F.* Dimesion und Ausseres Mass // *Matematishe Annalen.* — 1919. — № 79. —

P. 157–179.

18. Grassberger P., Procaccia I. Characterization of Strange Attractors // Phys. Rev. Lett. — 1983. — **50**. — P. 346–349.
19. Bassingthwaite J.B., Raymond G.M. Evaluation of the dispersion analysis methods for fractal time series // Ann. Biomed. Eng. — 1995. — **23**, N 4. — P. 491–505.
20. Feder J. Fractals. — New York: Plenum Press. — 1988. — 267 p.
21. Hurst H.E. Long-term storage capacity of reservoirs // Trans. Amer. Soc. Civ. Engrs. — 1951. — **116**. — P. 770–808.
22. Dubovikov M.M., Starchenko N.S., Dubovikov M.S. Dimension of the minimal cover and fractal analysis of time series // Physica A. — 2004. — **339**. — P. 591–608.
23. Старченко Н.В. Локальный анализ хаотических временных рядов с помощью индекса фрактальности: Автореф. дисс. ... канд. физ.-мат. наук. — М., 2005. — 19 с.
24. Dubovikov M.M., Starchenko N.S. Variation index and its applications to analysis of fractal structures // Sci. Almanac Gordon. — 2003. — N 1. — P. 1–30.
25. Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses // Zeitung fur Biologie. — 1999. — N 37. — P. 483–586.
26. Майоров О.Ю. Некоторые методические и методологические подходы к математическому анализу сердечного ритма в условиях эмоционально напряженной деятельности и эмоционального стресса // Диагностика здоровья. — Воронеж: изд-во ВГУ, 1990. — С. 137–145.
27. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // Amer. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. — 2001. — **280**. — P. 1105–1115.
28. DeBoer R.W., Karemaker J.M., Strakee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model // Amer. J. Physiol. — 1987. — N 253. — P. 680–689.
29. Eyal S., Akselrod S. Bifurcation in a simple model of the cardiovascular system // Method Inform. Med. — 2000. — N 39. — P. 118–121.
30. McSharry P.E., McGuinness M.J., Fowler A.C. Confronting a cardiovascular system model with heart rate and blood pressure data // Computers in Cardiology. — 2005. — N 32. — P. 587–590.
31. Proklov M.D., Ponomarenko V.I. Recovery of time-delay system with two delays from time series // Nonlinear Phenomena in Complex Systems. — 2004. — **7**, N 4. — P. 400–404.
32. Безручко Б.П., Карваев А.С., Смирнов Д.А. Реконструкция модельных уравнений по временному ряду и задачи диагностики // Сб. тр. IV Всеросс. симпозиум «Медленные колебательные процессы в организме человека» и II-й Междисц. школы-семинара «Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине». — 2005. — С. 36–43.
33. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Bezruchko B.P. Reconstruction of time-delayed feedback systems from time series // Physica D. — 2005. — **203**. — P. 209–223.
34. Карпеев И.А., Карваев А.С., Бодров М.Б. Развитие методов динамического моделирования в приложении к анализу физиологических данных // Сб. докл. Всеросс. конкурса инновационных проектов «Живые системы». — Киров, 2005. — С. 126–130.

Харьковская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины
Физико-технический институт низких температур
НАН Украины, Харьков

Получено 28.10.2011