

ID: 2014-07-3930-A-4047

Оригинальная статья

Хорев В.С., Кульминский Д.Д., Миронов С.А.*

Оценка запаздывания и связи между 0,1 Гц ритмами регуляции в сердечно-сосудистой системе

ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

*ФГУ Центральный Клинический Военный госпиталь ФСБ России

Khorev V.S., Kulminsky D.D., Mironov S.A.*

Estimation of delay and interaction between 0.1 Hz regulatory rhythms in cardiovascular system

Saratov State University

*Central Clinical Military Hospital of Russian FSB

Резюме

Обсуждается возможность решения задачи определения преимущественного направления и задержки в связи между 0,1 Гц ритмами вегетативной регуляции ритма сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла с помощью метода, основанного на моделировании фазовой динамики взаимодействующих систем, а также метода расчета индекса фазовой синхронизации. Иллюстрируется эффективность комбинированного подхода при анализе экспериментальных данных.

Ключевые слова: 0,1 Гц колебания, временные ряды, фазовая динамика

Abstract

A possibility to solve the problem of estimation the delay between 0.1 Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability with methods based on phase dynamics modeling phase synchronization index calculation. Efficiency of the combined approach is illustrated in the analysis of experimental data.

Key words: 0.1 Hz oscillations, time series, phase dynamics

Введение

Сердечно-сосудистая система человека является одной из наиболее важных физиологических систем, в функционировании которой принимают участие различные взаимодействующие между собой процессы [1], в том числе, 0,1 Гц колебания, наблюдающиеся в вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2] и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла (ДСР) [3]. В ряде работ изучались свойства вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с использованием различных методов математического моделирования [4–6], в частности, показано, что возникновение 0,1 Гц колебаний в ВСР и колебаниях артериального давления обусловлено функциональными особенностями барорефлекторной регуляции системного уровня артериального давления. В более ранних работах было показано, что 0,1 Гц колебания в кардиоинтервалограмме и кровенаполнении ДСР могут длительное время оставаться синхронными [3, 7, 8], при этом относительная длительность такого синхронного поведения имеет диагностическое и прогностическое значение [9-16].

Материал

Для изучения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы всем обследованным проводилась одновременная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), фотоплетизмограммы (ФПГ) и механической записи дыхания в горизонтальном положении тела. Продолжительность каждой записи составляла 10 минут. Во время регистрации сигналов дыхание у всех обследованных было произвольным.

Регистрация ЭКГ, ФПГ и дыхания осуществлялась при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 "Энцефалан-131-03" модель 10 (НПКФ «Медиком-МТД», Россия) с комплектом стандартных датчиков. Регистрация сигналов производилась с частотой 250 Гц при 12-ти разрядном разрешении. Запись ФПГ проводилась при помощи пульсоксиметрического датчика (в проходящем свете), помещенного на дистальной фаланге указательного пальца. При помощи записи дыхания контролировались спонтанность дыхания, отсутствие форсированных вдохов и задержек дыхания во время регистрации записей. Тем самым, из анализа исключались случайные влияния на сердечно-сосудистую систему со стороны дыхания, т.е. все исследования проводились в относительно стандартных условиях спонтанного дыхания. Для дальнейшего анализа отбирались записи сигналов ЭКГ и ФПГ, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

Оценка времени запаздывания в связи между 0,1 Гц-колебаниями в ВСР и вариабельности кровенаполнения ДСР осуществлялась на основе усреднённых по ансамблю записей оценки силы воздействия со стороны одного элемента системы на другой (ν), полученные с помощью метода моделирования фазовой динамики, в частности, изучаются варианты направления связи «сердце \rightarrow ДСР» и «ДСР \rightarrow сердце».

На рисунке 1 приведен спектр последовательности RR интервалов, на котором видны два характерных пика: пик, связанный с дыханием на частоте f_r , и пик, связанный с процессом регуляции сердечного ритма на частоте f_c . Поэтому для выделения последнего мы проводили полосовую фильтрацию (0,05 – 0,15 Гц) последовательности RR интервалов.

Заметим, что последовательность RR интервалов является неэквиливантным рядом. Для получения эквидистантного ряда

будем откладывать по оси абсцисс время появления k -го R пика: $t_k = \sum_{i=1}^k T_i$, где T_i – время между i -ым и $(i+1)$ -ым R зубцом.

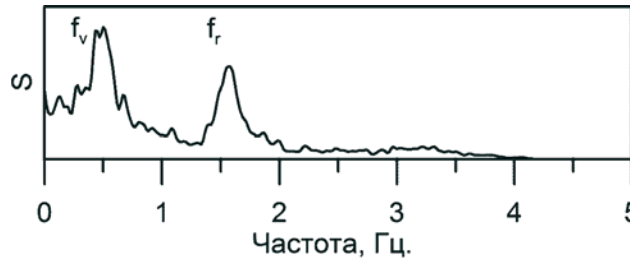


Рис. 1. Спектр мощности последовательности RR интервалов.

Проведя интерполяцию полученной зависимости и выбирая из нее точки через равные промежутки времени, получаем эквидистантный временной ряд, к которому можно применить стандартную процедуру преобразования Фурье и построить спектр:

$$X(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t) e^{-i2\pi ft} dt. \quad (1)$$

Для выделения низкочастотной компоненты ВСР, связанной с процессом регуляции сердцебиения с собственной частотой около 0,1 Гц, отфильтруем сигнал кардиоинтервалограммы, устранив высокочастотные колебания с частотой выше 0,15 Гц, связанные преимущественно с дыханием, и колебания с частотой менее 0,05 Гц. Аналогичным образом выделим медленную компоненту вариабельности кровенаполнения ДСР, отфильтровав сигнал пульсограммы полосовым фильтром с полосой пропускания 0,05–0,15 Гц.

Методы

Поскольку записи представляют собой дискретные временные ряды, удобно рассматривать разностную форму уравнений:

$$\varphi_{1,2}(t + \tau) - \varphi_{1,2}(t) = F(\varphi_{1,2}(t), \varphi_{2,1}(t), \mathbf{a}_{1,2}) + \varepsilon_{1,2}(t), \quad (2)$$

где $\varphi_1(t)$ и $\varphi_2(t)$ – фазы сигналов, τ – конечный временной интервал, $\varepsilon_{1,2}(t)$ – шумы с нулевым средним, F – тригонометрический многочлен вида:

$$F(\varphi_1, \varphi_2, \mathbf{a}_k) = \frac{\alpha_0^{(k)}}{\sqrt{2}} + \sum (\alpha^{(k)} \cos(\varphi_1 + \varphi_2) + \beta^{(k)} \sin(\varphi_1 + \varphi_2)), \quad k = 1, 2,$$

где $\mathbf{a}_k \equiv (\alpha_0^{(k)}, \{\alpha^{(k)}\}, \{\beta^{(k)}\})$ – векторы коэффициентов, а сами оценки силы воздействия рассчитываются следующим образом:

$$\gamma_{1,2} = \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} (\partial F(\varphi_{1,2}, \varphi_{2,1}, \mathbf{a}_{1,2}) / \partial \varphi_{2,1})^2 d\varphi_1 d\varphi_2 \quad (3)$$

Наличие максимума на графике зависимости γ от времени запаздывания указывает на признаки задержки в связи между исследуемыми колебаниями, а положение максимума позволяет получить оценку величины этой задержки. Для анализа статистической значимости полученной оценки времени запаздывания применялась следующая процедура. При гипотезе отсутствия связи случайные величины α_k и β_k являются независимыми и одинаково распределёнными по нормальному закону с нулевым средним и некоторой дисперсией $\sigma_{\alpha_k}^2$. Следовательно, величина $\chi_{j \rightarrow k}^2 = (\alpha_k^2 + \beta_k^2) / \sigma_{\alpha_k}^2$ распределена при этом по закону « χ^2 » с двумя степенями свободы. Её функция распределения $\Phi_2(x)$ табулирована. Обозначим $\hat{\chi}_{2,1-p}^2$ такое число, что $\Phi_2(\hat{\chi}_{2,1-p}^2) = 1 - p$, то есть $(1-p)$ – квантиль распределения. Если оказывается что $\chi_{j \rightarrow k}^2 > \hat{\chi}_{2,1-p}^2$, то можно опровергнуть гипотезу об отсутствии связи на уровне значимости p . Чем меньше p , тем надёжнее вывод. Общее значение $p=0.05$ считается соответствующим достаточно высокой надёжности. Величина $\sigma_{\alpha_k}^2$ неизвестна, но вместо неё можно использовать оценку

$$\hat{\sigma}_{\alpha_k}^2 = \frac{2\hat{\sigma}_{\varepsilon_k}^2}{N} \left(1 + 2 \sum_{j=1}^{\tau/\Delta t} \left(1 - \frac{j}{\tau/\Delta t} \right) \cos \left(\frac{(\hat{\omega}_k + \hat{\omega}_j)}{\tau/\Delta t} \right) \exp \left(-\frac{l(\hat{\sigma}_{\varepsilon_k}^2 + \hat{\sigma}_{\varepsilon_j}^2)}{2\tau/\Delta t} \right) \right), \quad (4)$$

где оценка дисперсии шума $\hat{\sigma}_{\varepsilon_k}^2 = \min_{\omega_k, \alpha_k, \beta_k} S(\omega_k, \alpha_k, \beta_k)$. Таким образом, уровень значимости, на котором можно сделать вывод о наличии связи $j \rightarrow k$, оценивается как $p_{j \rightarrow k} = \Phi_2(\hat{\chi}_{2,1-p}^2)$. Формула для оценки $\sigma_{\alpha_k}^2$ получена при предположении о том, что автокорреляционная функция шума ε_k линейно спадает на интервале $[0, \tau]$. Если максимум γ вместе с 95-процентным доверительным интервалом принимает на рассматриваемых графиках положительные значения, можно говорить о статистической значимости полученной оценки времени задержки на уровне 0,05.

Данные методики применялись к временным рядам, для которых было зафиксировано значимое взаимодействие в полосе частот 0,05-0,15 Гц, определяемое с помощью функции когерентности. Функция когерентности $C_{xy}(f)$ определяется путем нормировки взаимной спектральной плотности:

$$C_{xy}^2(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)} \quad (5)$$

Функция когерентности является аналогом коэффициента корреляции в частотной области и отражает степень линейной взаимосвязи гармонических компонент рассматриваемых процессов. Чем ближе функция когерентности к единице на данной частоте f , тем больше совпадение гармонических составляющих на этой частоте. Оценка значимости рассчитывалась с помощью суррогатных данных, генерируемых из исходных рядов путём рандомизации фаз сигналов.

Результаты

Исходя из гипотезы о независимости автоколебательных систем, отвечающих за ритмические процессы в ВСР и вариабельности кровенаполнения ДСР, в качестве простой модели могут быть использованы однонаправленно связанные осцилляторы Ван-дер-Поля:

$$\frac{d^2 x_1}{dt^2} - (\lambda_1 - x_1^2) + w_1 x_1 + \xi_1 = 0, \quad (6)$$

$$\frac{d^2 x_2}{dt^2} - (\lambda_2 - x_2^2) + w_2 x_2 + k \left(\frac{dx_2}{dt} - \frac{dx_{1,\Delta}}{dt} \right) + \xi_2 = 0,$$

где $\lambda_{1,2}$ – коэффициенты нелинейности, $\xi_{1,2}$ – белые шумы с нулевым средним, k – коэффициент связи между осцилляторами, Δ – задержка в связи между системами.

Результаты применения методов показаны на рисунке 2. Сдвиг максимума зависимости индекса фазовой синхронизации вправо относительно нуля свидетельствует о воздействии со стороны первой системы на вторую, данный максимум приходится на время запаздывания $\Delta=2$ с, что соответствует истинному времени задержки. Аналогичное время задержки получено с помощью метода моделирования фазовой динамики. Значимость взаимодействия между системами подтверждается расчётом спектра когерентности. Пример расчёта тех характеристик по экспериментальным данным для одного из здоровых испытуемых приведен на рисунке 3.

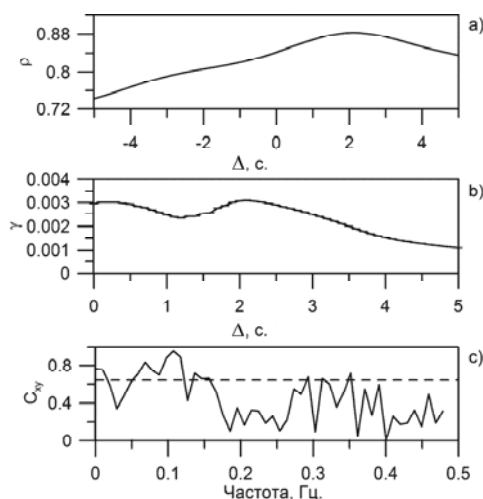


Рис.2. Зависимости индекса фазовой синхронизации (а) и оценки силы связи, рассчитанной с помощью метода, основанного на моделировании фазовой динамики (б) от пробного времени задержки, а также спектра когерентности (с) по временным рядам однонаправленно связанных осцилляторов Ван-дер-Поля, полученным при значениях параметров $\lambda_{1,2}=0,1$, $k=0,3$, $\Delta=2$ с., $f_1=1,02$, $f_2=0,98$, $L=600$ с. и $\sigma\xi=0,2$.

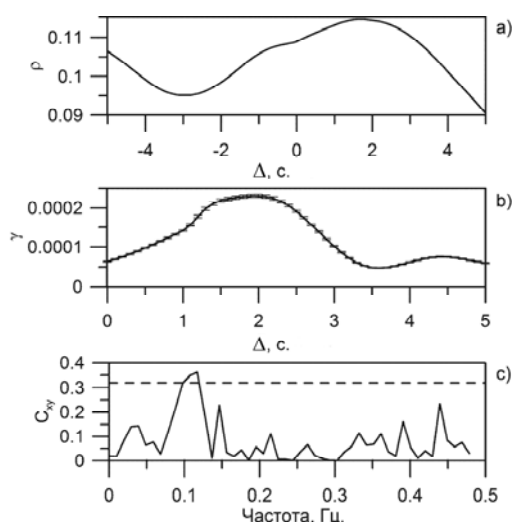


Рис. 3. Зависимости индекса фазовой синхронизации (а) и оценки силы связи, рассчитанной с помощью метода, основанного на моделировании фазовой динамики (б) от пробного времени задержки, а также спектра когерентности (с) по временным рядам ФПГ и ЭКГ одного из здоровых испытуемых.

Обсуждение

Метод, основанный на моделировании фазовой динамики, обнаружил наличие значимого воздействия между низкочастотными колебаниями сердечного ритма и колебаниями кровенаполнения ДСР в 29 случаях. При этом, значение запаздывания в связи в воздействии со стороны ВСР на кровенаполнение ДСР $1,91 \pm 0,98$ с, а в обратном направлении $2,08 \pm 1,13$ с. Результаты, полученные с помощью метода расчета коэффициента фазовой синхронизации в зависимости от пробного времени запаздывания, составили $2,63 \pm 1,25$ с в направлении сердце \rightarrow ДСР и $2,63 \pm 1,29$ с в обратном направлении. В 20 случаях из 55 сдвиг зависимости коэффициента фазовой синхронизации от пробного времени задержки имел сдвиг, свидетельствующий о преимущественном направлении связи в сторону ДСР \rightarrow сердце, и в 35 случаях – сдвиг в обратном направлении.

Заключение

Таким образом, на примерах эталонных колебательных систем было продемонстрирована работоспособность методик определения времени задержки в связи и определено преимущественное направление воздействия.

Анализ записей полученных со здоровых испытуемых позволил обнаружить двунаправленную связь с преимущественным направлением воздействия со стороны колебаний вариабельности сердечного ритма на вариабельность кровенаполнения дистального сосудистого русла. Полученные результаты в целом согласуются с данными о том, что фаза 0,1 Гц колебаний в микроциркуляции крови зависят от таковой в артериальном давлении с определенным временем задержки (2,0–2,5 с).

Физиологические механизмы, обеспечивающие изученные фазовые взаимоотношения между 0,1 Гц колебаниями в вариабельности сердечного ритма и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла, требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена при поддержке РФФИ грант № 13-02-00227 и целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы», проект № 2.1.1/1738.

Литература

1. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 34–39.
2. Киселев А.Р., Киричук В.Ф., Кожирина О.М., Гриднев В.И. Изучение природы периодических колебаний сердечного ритма на основе проб с управляемым дыханием. *Физиология человека* 2005; 31(3): 76–83.
3. Караваев 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): 93–104.
4. Kotani K., Struzik Z.R., Takamasu K., et al. Model for complex heart rate dynamics in health and disease. *Physical Review E* 2005; 72: 041904.
5. Ursino M., Magosso E. Shortterm autonomic control of cardiovascular function: a mini review with the help of mathematical models. *J Integrative Neuroscience* 2003; 2(2): 219.
6. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 280: 1105.
7. 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.
8. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С. и др. Метод изучения синхронизации 0,1 Гц колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла. *Функциональная диагностика* 2011; (4): 28–35.
9. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посенкова О.М. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив* 2007; 79(4): 23–31.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Киселев А.Р., Хорев В.С., Гриднев В.И. и др. Взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. *Физиология человека* 2012; 38(3): 92–99.
14. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., et al. Evaluation of 5-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.
15. 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.
16. 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 ателололом и амлодипином. *Российский кардиологический журнал* 2012; (6): 66–71.