

## МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ КАРДИОДИНАМИКИ У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ

© 2017 г. Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов, Ф.Ю. Копылов\*, А.Г. Ластовецкий\*\*

НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, 125315, Москва, Балтийская ул., 8;

\*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ,  
119991, Москва, Трубецкая ул., 8/2;

\*\*Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ,  
127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Поступила в редакцию 08.06.16 г.

Изучена устойчивость различных режимов кардиодинамики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Устойчивость временных рядов RR-интервалов была оценена по величине критической точки перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим, которую идентифицировали по появлению предсердных экстрасистол. Показано, что у постинфарктных больных переход кардиодинамики из линейного в нелинейный режим происходит скачкообразно, что согласуется с теоретическими результатами, полученными ранее методом математического моделирования.

*Ключевые слова:* нелинейная динамика ритма сердца, устойчивость, энтропия.

Одним из важных вопросов, возникающих при изучении сердечной деятельности, является вопрос об устойчивости сердечно-сосудистых функций, и этой проблеме посвящены многочисленные исследования [1–5]. Особую актуальность принимают эти исследования применительно к больным, страдающим различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ведь именно снижение устойчивости сердечной деятельности является основанием для идентификации пациентов с высоким риском возникновения жизненно опасных аритмий и внезапной сердечной смерти. На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России является одной из наиболее высоких в мире, составляя 1462 смерти на 100000 населения в год, а от внезапной сердечной смерти ежегодно умирают 200–250 тыс. человек [6]. К группе пациентов, требующих особого внимания для предупреждения развития у них фатальных аритмий, относятся пациенты, перенесшие инфаркт миокарда. Поэтому особую актуальность приобретают исследования устойчивости кардиоритма именно у этой категории больных. В наших предыдущих исследованиях [7,8], выполненных методом математического моделирования, было показано, что при увеличении частоты экстракардиальной

импульсации, поступающей на сердце, имеют место скачкообразные переходы между различными режимами кардиодинамики: линейные режимы сменяются хаотическими, отличающимися различными характеристиками устойчивости и упорядоченности сердечного ритма. Целью настоящей работы явилось применение ранее разработанных математических методов и теоретических подходов для изучения устойчивости различных режимов кардиодинамики у постинфарктных больных.

### МЕТОДИКА

Анализировали фрагменты записей электрокардиограмм во 2-м стандартном отведении, регистрируемые с помощью электрокардиографа РС-80В фирмы «Шень Жень Криэйтив Индастри» (Китай) у пяти больных в возрасте от 65 до 79 лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в течение дня через каждые три часа на фоне лекарственной терапии бета-адреноблокаторами (0,625–2,5 мг бисопролола). Для каждого больного было проанализировано 1000 фрагментов электрокардиограмм длительностью 100 RR-интервалов в течение восстановительного периода (120 суток). Математический анализ кардиоритма проводили с помощью разработанного нами ранее программного комплекса CHAOS v.3, позволяющего проводить оценку степени упорядоченности временных

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений.

рядов RR-интервалов с помощью энтропии и методом построения фазовых портретов. Помимо этого, проводили стандартную статистическую обработку вариационного ряда RR-интервалов, которая включала в себя расчет среднего значения и стандартного отклонения и RR-интервалов; максимального и минимального значения RR-интервалов, а также вариационного размаха. Статистический анализ проводили с применением стандартных статистических методов, входящих в пакет прикладных программ Excel for Windows, v. 6.0. Достоверность различия показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента. Устойчивость временных рядов кардиоинтервалов оценивали по величине  $F_{кр}$  – критической точке перехода кардиодинамики из устойчивого линейного режима в нелинейный (хаотический). Под нелинейным (хаотическим) режимом подразумевали такой режим кардиодинамики, при котором регистрировались аритмии (экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий, желудочковые тахикардии). Мы исходили из терминологии, введенной в работах [7,8], согласно которой режим «хаос 1-й степени» относили к больным, у которых эпизодически возникали предсердные экстрасистолы, а режим «хаос 2-й степени» – к больным с более тяжелыми видами аритмий (мерцательная аритмия, желудочковые тахикардии и др). Предметом настоящих исследований явилось изучение условий перехода от линейного режима кардиодинамики (отсутствие аритмий) к хаотическому режиму 1-й степени. Переходы между режимами «хаос 1-й степени» и «хаос 2-й степени» мы исключали из рассмотрения. Для нахождения критической точки  $F_{кр}$  осуществляли количественную оценку частот появления предсердных экстрасистол  $Nd(\text{предс})\%$  в процентном отношении к общему числу кардиоциклов. Далее анализировали зависимость величины  $Nd(\text{предс})\%$  от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и графически осуществляли поиск точки разрыва этой функции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что предсказанная нами ранее теоретически [7,8] критическая точка перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим ( $F_{кр}$ ) существует у больных, перенесших ИМ. На рис. 1 показана зависимость числа предсердных экстрасистол ( $Nd, \%$ ) от ЧСС у постинфарктного больного через один месяц после перенесенного ИМ. Можно видеть, что в диапазоне низких ЧСС (50–55 уд/мин) имеет место линейный режим кардиодинамики ( $Nd = 0$ ). При дальнейшем увеличении ЧСС в точке  $F_{кр} = 55,8$  уд/мин имеет место скачкообразный переход из линей-

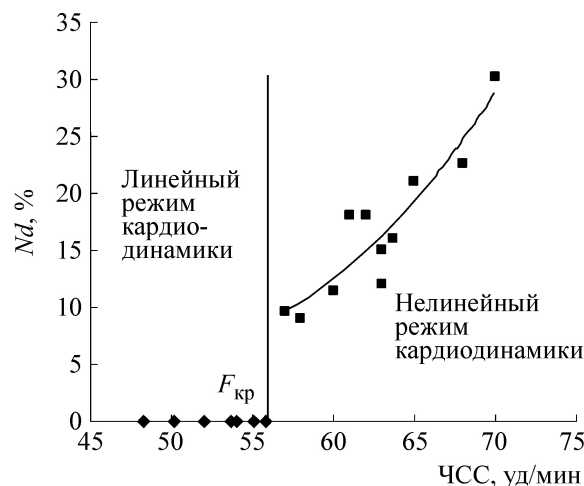


Рис. 1. Зависимость числа предсердных экстрасистол ( $Nd, \%$ ) от ЧСС у больного через один месяц после ИМ.

ного режима кардиодинамики в хаотический, что идентифицируется по появлению предсердных экстрасистол, число которых возрастает с увеличением ЧСС. Существование критической точки перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим было характерно для всех пяти обследованных нами постинфарктных больных. Ее значения находились в диапазоне  $53,2 < F_{кр} < 58,7$  уд/мин. Аналогичный скачкообразный переход можно видеть и на рис. 2а, где показана зависимость стандартного отклонения RR-интервалов от ЧСС у этого же больного. Здесь также в точке  $F_{кр} = 55,8$  уд/мин имеет место разрыв функции  $SD(ЧСС)$ , характеризующийся скачкообразным возрастанием величины стандартного отклонения RR и последующего его возрастания с ростом ЧСС. На рис. 2б показана теоретическая зависимость стандартного отклонения RR-интервалов от ЧСС, рассчитанная методом компьютерного моделирования, выполненного на основе разработанной нами ранее двухконтурной математической модели функционирования кардиодинамики [7]. Сравнение рис. 2а и 2б показывает сходство теоретической и экспериментальной зависимости  $SD(ЧСС)$ , проявляющееся в разрывном характере обеих кривых. Это свидетельствует о том, что предсказанная нами ранее теоретически критическая точка перехода кардиодинамики из линейного в хаотический режим ( $F_{кр}$ ) существует у больных, перенесших ИМ.

Результаты исследований показали, что у больных, перенесших ИМ, функциональная лабильность сердца, а следовательно, и устойчивость кардиодинамики снижается. Так, из рис. 1 можно видеть, что у больного, перенесшего ИМ, переход кардиодинамики в хаотический

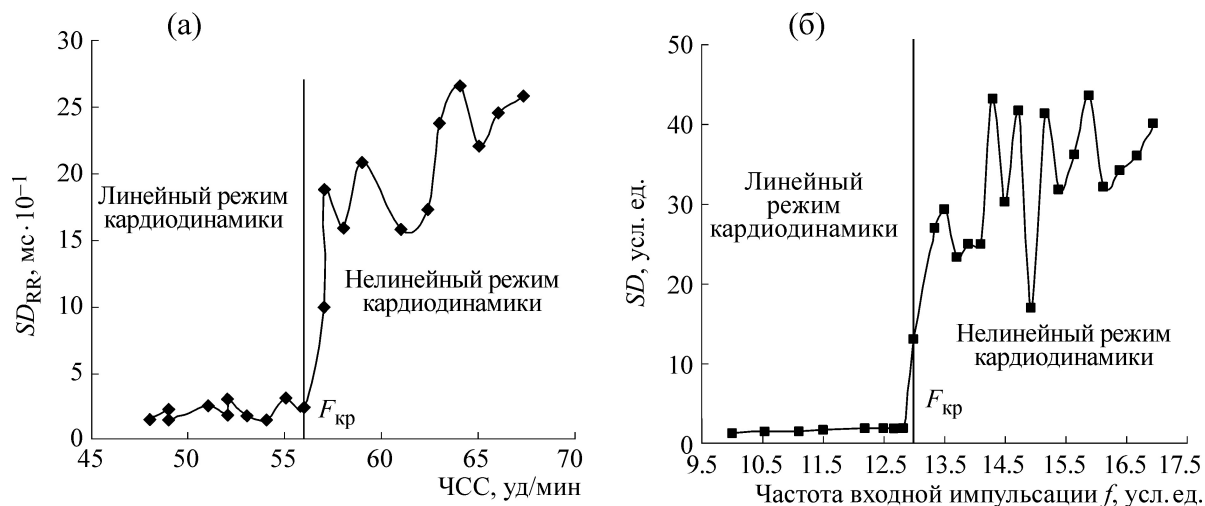


Рис. 2. (а) – Зависимость стандартного отклонения RR-интервалов  $SD_{RR}$  от ЧСС у больного, перенесшего ИМ; (б) – аналогичная теоретическая кривая, рассчитанная методом математического моделирования [7].

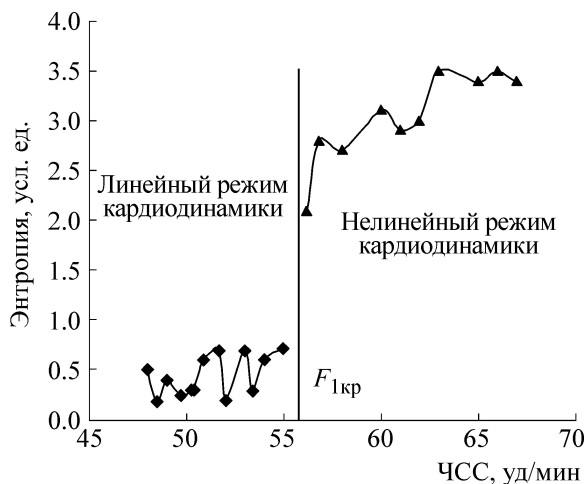


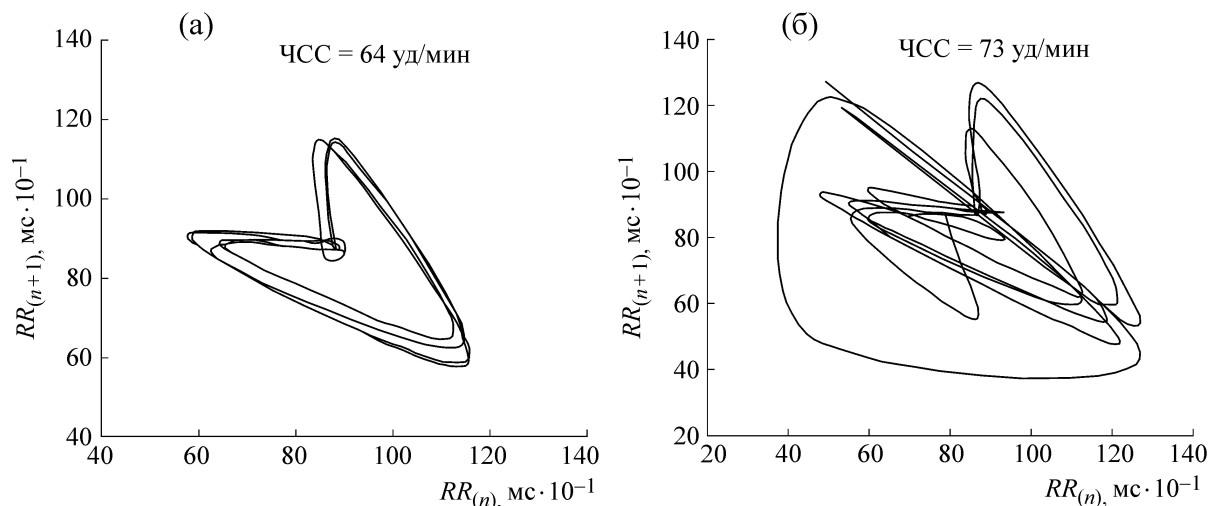
Рис. 3. Зависимость энтропии временного ряда RR-интервалов от ЧСС у больного, перенесшего ИМ.

режим происходит при ЧСС, равной 55,8 уд/мин. В то же время до приступа ИМ у этого пациента линейный режим кардиодинамики имел место при более высоких значениях ЧСС, так как исходная функциональная лабильность сердца ( $F_{кр}$ ) в здоровом состоянии у этого пациента была равна 79 уд/мин. Аналогичное снижение устойчивости кардиодинамики имело место для всех пяти обследованных нами постинфарктных больных. Если до приступа ИМ среднее значение критической точки по всем пяти больным было равно  $85,2 \pm 4,6$  уд/мин, то после перенесенного ИМ эта величина достоверно снижалась ( $F_{кр} = 56,3 \pm 4,1$  уд/мин,  $p < 0,5$ ).

В наших предыдущих исследованиях также было теоретически доказано существование взаимосвязи между устойчивостью и упорядо-

ченностью различных режимов кардиодинамики: чем ниже степень упорядоченности временного ряда RR-интервалов, тем ниже его устойчивость. Этот вывод также подтверждается настоящими исследованиями у постинфарктных больных. На рис. 3 показана зависимость энтропии от ЧСС у постинфарктного больного. Можно видеть, что при ЧСС = 55,8 уд/мин происходит скачкообразное возрастание энтропии процесса, т.е. рост его степени нерегулярности. Аналогичная закономерность имела место для всех пяти обследованных нами больных. Рост степени нерегулярности временных рядов RR-интервалов при возрастании ЧСС можно было наглядно видеть и по результатам анализа геометрических характеристик фазовых портретов временных рядов RR-интервалов. На рис. 4 показан пример двух типов геометрических форм фазовых портретов, характерных для постинфарктных больных: овалообразная форма и хаотическая форма. Оба типа характерны для нелинейных режимов кардиодинамики, но если овалообразный тип фазовых портретов, как правило, регистрировался при экстрасистолии небольшой интенсивности, то хаотический тип фазовых портретов – при более высоких частотах, при которых отмечалась более высокая степень нерегулярности временного ряда RR-интервалов.

Таким образом, результаты исследований показали, что теоретические выводы, полученные нами ранее методами математического моделирования [7,8], подтверждаются клиническими исследованиями у постинфарктных больных. Об этом свидетельствует обнаруженная нами взаимосвязь между устойчивостью и упорядоченностью различных режимов кардиодинамики у больных, перенесших ИМ, а также суще-



**Рис. 4.** Типы фазовых портретов временных рядов RR-интервалов у больного, перенесшего ИМ: (а) – овалообразный, (б) – хаотический.

ствование у них критической точки ( $F_{кр}$ ), разделяющей линейный режим кардиодинамики от нелинейного режима. Эта критическая точка определяет функциональную лабильность сердца и адаптивные возможности организма. Чем больше величина  $F_{кр}$ , тем больше функциональная лабильность сердца, тем выше резервные возможности организма. Это является предпосылкой для проведения медикаментозной коррекции, одним из способов которой является применение бета-адреноблокаторов с индивидуальным, тщательно подобранным на основании оценки величины  $F_{кр}$  выбором типа препарата и его дозировки.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Cytrynbaum and J. Keener, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **13** (7), 672 (2002).
2. N. Toschi, A. Duggento, A. Canichella, et al., *Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 8440 (2011).
3. E. De Lange and J. P. Kucera, *Biophys. J.* **96** (1), 294 (2009).
4. R. A. Hoshi, C. M. Pastre, L. C. Vanderlei, and M. F. Godoy, *Auton. Neurosci.* **177** (2), 271 (2013).
5. J. J. Żebrowski, I. Kowalik, E. Oriowska-Baranowska, et al., *Physiol. Meas.* **36** (1), 163 (2015).
6. О. Л. Бокерия и М. Б. Биниашвили, *Анналы аритмологии* **10** (2), 79 (2013).
7. Л. В. Мезенцева, *Биофизика* **56** (3), 543 (2011).
8. Л. В. Мезенцева, *Биофизика* **59** (1), 150 (2014).

## Mathematical Analysis of Stability of Heart Rate Dynamics in Postinfarction Patients

L.V. Mezentseva\*, S.S. Pertsov\*, F.Yu. Kopilov\*\*, and A.G. Lastovetsky\*\*\*

\*Anokhin Institute of Normal Physiology, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia

\*\*Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

\*\*\*Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Dobrolubova 11, Moscow, 127254 Russia

The stability of different regimes of heart rate dynamics in patients, who had experienced a myocardial infarction was studied. The stability of time series of RR intervals was estimated by the value of a critical point of transition of cardiodynamics from a linear to chaotic regime. The transition point in a chaotic regime was identified by occurrence of atrial extrasystoles. It was shown that the transition of cardiodynamics from a linear to nonlinear regime in postinfarction patients occurs in steps, in agreement with theoretical results received earlier using mathematical modeling method.

*Key words:* nonlinear dynamics of heart rate, stability, entropy