

## МЕТОД ВИРТУАЛЬНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ

© 2018 г. А.А. Федотов

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева,  
443086, Самара, Московское шоссе, 34

E-mail: fedoaleks@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.10.17 г.

Статья посвящена разработке метода виртуальной коронарографии – неинвазивного метода оценки состояния коронарных артерий человека. Основу метода составляет регистрация и обработка сигнала периферической артериальной пульсации крови на фоне проведения функциональной пробы с контролируемым дыханием. Разработана математическая модель взаимосвязи между относительным изменением спектральных оценок вариабельности сердечного ритма и степенью стенозирования коронарных артерий. Проведена клиническая апробация, показавшая высокую эффективность предлагаемого метода виртуальной коронарографии при обследовании пациентов с различным состоянием коронарных артерий.

*Ключевые слова:* коронарный стеноз, пульсовая волна, коронарография, вариабельность сердечного ритма.

Проблема достоверной экспресс-оценки состояния сосудистой системы человека играет важную роль в разработке алгоритмов прогностического распознавания патологий для автоматизированных комплексов кардиологической диагностики. Особое место занимает диагностика атеросклеротического коронарного стеноза, для которой пока еще не нашли распространения неинвазивные методики, реализуемые в режиме клинического скрининга. Патологии коронарных артерий являются ведущими факторами развития ишемической болезни сердца, которая, в свою очередь, составляет основную долю всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Таким образом, задача ранней диагностики атеросклеротического коронарного стеноза представляет собой актуальную задачу современной медицины.

Основная сложность выявления атеросклероза заключается в том, что заболевание начинается незаметно и имеет длительный бессимптомный период развития без клинических проявлений. Известно, что основными факторами риска в патогенезе атеросклероза являются нарушение иммунных процессов, гиперлипидемия, гипертензия, спазм или сужение коронарных сосудов [1]. С другой стороны, эти нарушения ведут к изменениям гемодинамики, функций элементов контура авторегуляции кровотока, в частности, к изменениям функции

барорецепторов [2,3], что позволяет, оценивая параметры сердечно-сосудистой системы, косвенно судить о процессах ремоделирования коронарных сосудов.

Золотым стандартом диагностики состояния коронарных артерий и ишемической болезни сердца является инвазивная коронарография – рентгеноконтрастный метод исследования, который является наиболее точным и достоверным способом диагностики, позволяющим точно определить характер, место и степень сужения коронарных артерий [1,4]. Однако данный метод имеет множество противопоказаний, высокую стоимость и не позволяет неинвазивно оценить риск развития заболевания, что приводит к необходимости создания относительно простых методик скрининг-диагностики риска возникновения атеросклероза. Предварительные физиологические исследования показывают, что в основу данных методик может быть положена оценка чувствительности кардиопульмонального барорефлекса, посредством проведения математического анализа вариабельности сердечного ритма, в том числе на фоне проведения различных функциональных проб [4–7].

Целью настоящего исследования является разработка неинвазивного метода оценки степени коронарного стеноза (так называемой виртуальной коронарографии) у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца посредством определения показателей вариабельности сердечного ритма на фоне про-

Сокращения: КПБР – кардиопульмональный барорефлекс, КИС – коронарный индекс стеноза.

ведения функциональной пробы с контролируемым дыханием.

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДА

Развитие атеросклеротических изменений в коронарных артериях и протекание ишемической болезни сердца характеризуется развитием процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, включающих изменение массы и геометрии левого желудочка, увеличение жесткости артериальной системы и тонуса резистивных сосудов. Течение и исходы болезни определяются наличием и степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий и состоянием миокардиальной функции левого желудочка [4,5].

В патогенезе развития ишемии миокарда наряду со спазмом крупных коронарных артерий, транзиторной обструкцией, нарушениями микроциркуляции, изменениями функционального состояния эндотелия важную роль играют гуморальные и нейроциркуляторные расстройства как на уровне центральной, так и автономной нервной системы. Не вызывает сомнения большое значение автономной нервной системы в регуляции коронарного кровообращения, возникновении спазма коронарных артерий и характере метаболических процессов в миокарде, что при определенных условиях может привести к развитию ишемии миокарда [6,7].

Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования приводят к нарушению функционирования механизмов барорецепторной регуляции с зон низкого давления – кардиопульмонального барорефлекса (КПБР), который участвует в механизме долговременной регуляции кровообращения, ингибируя симпатическую активность, влияя на сосудистый тонус и объем циркулирующей крови [8]. Кардиопульмональные механо- и хеморецепторы, расположенные в предсердиях и желудочках, являются чувствительными к незначительным изменениям объема наполнения камер сердца. Афферентные импульсы с этих рецепторов через ядро солитарного тракта вызывают снижение симпатических влияний на сосудистый тонус в ответ на увеличение наполнения левых отделов сердца на выдохе [8,10–12]. Хеморецепторам придается большое значение в возникновении брадикардии и гипотензии в условиях острой и хронической ишемии миокарда (так называемый рефлекс Bezold–Jarisch) [8,11–14]. В настоящее время тестирование КПБР проводят путем создания разрежения на нижние конечности в виде ступенчатой декомпрессии, тем самым искусственно модулируя венозный приток к сердцу [9,15–

18]. Рефлекс оценивают по вазомоторной реакции в предплечье методом венозной окклюзионной плетизмографии.

В данной работе предлагается использовать функциональную пробу с контролируемым дыханием, которая вызывает умеренную модуляцию венозного притока к левым камерам сердца, создавая оптимальные условия для активации КПБР. В норме на вдохе создается отрицательное внутригрудное давление (минус 3–4 мм рт. ст.), увеличивается кровенаполнение правых отделов сердца, а на выдохе – левых. Изменение активности механорецепторов в соответствии с фазами дыхания приводит к закономерным колебаниям тонуса периферических сосудов.

Для оценки рефлекторных влияний КПБР на сердечный ритм и периферический сосудистый тонус можно предложить метод регистрации сердечного или пульсового ритмов, с последующим анализом variability их временных параметров. В настоящее время анализ variability сердечного ритма признан наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки автономной регуляции сердечного ритма [19]. Существуют все основания предполагать, что на показатели variability сердечного ритма влияет степень стеноза коронарных сосудов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска взаимосвязи между параметрами коронарного стеноза и показателями variability сердечного ритма необходимо рассмотреть процессы распространения пульсовых волн давления по коронарным артериям. Для математического описания процессов распространения пульсовых волн давления по коронарным артериям предлагается использовать одномерные уравнения Навье–Стокса [20–22]:

$$-\frac{\partial P}{\partial x} = Q \frac{8\mu}{\pi r^4} + \frac{\rho}{\pi r^2} \frac{\partial Q}{\partial t}, \quad -\frac{\partial Q}{\partial x} = \frac{3\pi r^3}{2\xi h} \frac{\partial P}{\partial t},$$

где  $x$  – осевая координата;  $t$  – время;  $Q$  – расход крови;  $P$  – артериальное давление крови;  $\mu$  – вязкость крови;  $r$  – радиус артерии;  $\rho$  – плотность крови;  $\xi$  – модуль Юнга артериальной стенки;  $h$  – толщина стенки.

В данном случае коронарная артерия рассматривается как одномерный объект с распределенными параметрами; начально-граничными условиями для системы дифференциальных уравнений Навье–Стокса являются:  $P(t, x = 0) = P_0(t)$  – зависимость изменения артериального давления крови от времени на участке коро-

нарной артерии с координатой  $x = 0$ , что соответствует изменению центрального давления в устье аорты;  $P(t = 0, x) = P_{\text{cp}}$  – среднее артериальное давление крови в начальный момент времени  $t = 0$ .

Решение системы уравнений Навье–Стокса операторным методом для частного случая затухающего распространения пульсовой волны давления по артериальному сосуду без отражения и утечек [21,23] с определенными выше начально-граничными условиями позволило получить зависимость изменения пульсовой волны артериального давления крови, распространяющейся вдоль коронарной артерии, от времени и координаты:

$$P(t, x) = \int_0^t \sqrt{\frac{3\mu x^2}{\pi h r \xi \tau^3}} e^{-\frac{3\mu x^2}{h r \xi \tau}} P_0(t - \tau) d\tau,$$

где  $\tau$  – переменная интегрирования.

Рассмотрим динамическую модель распространения пульсовой волны давления по коронарной артерии. Для этого опишем изменение центрального артериального давления крови  $P_0(t)$ , моделирующего сердечный выброс во время систолы, кусочно-аналитическим выражением следующего вида:

$$P_0(t) = \begin{cases} P_{\text{cp}} + P_{\text{max}} \sum_{n=1}^N \left[ 1 - e^{-\frac{t - \sum_{j=1}^n RR_j}{T_1}} \right], & \sum_{j=1}^n RR_j \leq t \leq t_p + \sum_{j=1}^n RR_j; \\ P_{\text{cp}} + P_{\text{max}} \sum_{n=1}^N \left[ e^{-\frac{t - t_p - \sum_{j=1}^n RR_j}{T_2}} - e^{-\frac{t - \sum_{j=1}^n RR_j}{T_1}} \right], & t_p + \sum_{j=1}^n RR_j \leq t \leq \sum_{j=1}^n RR_j; \end{cases}$$

где  $n$  – номер межсистолического интервала;  $P_{\text{cp}}$  – среднее артериальное давление крови;  $P_{\text{max}}$  – амплитуда изменения артериального давления крови;  $N$  – общее количество межпульсовых интервалов за рассматриваемый промежуток времени;  $t_p$  – длительность систолического толчка;  $RR_j$  – длительность  $j$ -го R–R-интервала;  $T_1$  – длительность переднего фронта импульса давления;  $T_2$  – длительность заднего фронта импульса давления. Параметры данного модельного сигнала имеют прямой физиологи-

ческий смысл и определяются характеристиками сердечного выброса при систоле [24].

Временная структура сердечного выброса определяется динамикой изменения сигнала биоэлектрической активности сердца, вызывающей ритмические сокращения миокарда, и может быть оценена по колебаниям длительностей R–R-интервалов электрокардиосигнала. Длительность R–R-интервала изменяется во времени под действием регуляции со стороны автономной нервной системы. Проведенные исследования в области математического анализа изменений сердечного ритма показывают, что распределение последовательности длительностей R–R-интервалов, зарегистрированной в течение длительного промежутка времени, может быть описана нормальным законом распределения с математическим ожиданием  $RR_0$ , соответствующим среднему значению частоты сердечных сокращений за рассматриваемый промежуток времени, и среднеквадратичным отклонением  $\sigma_{RR}$  [19].

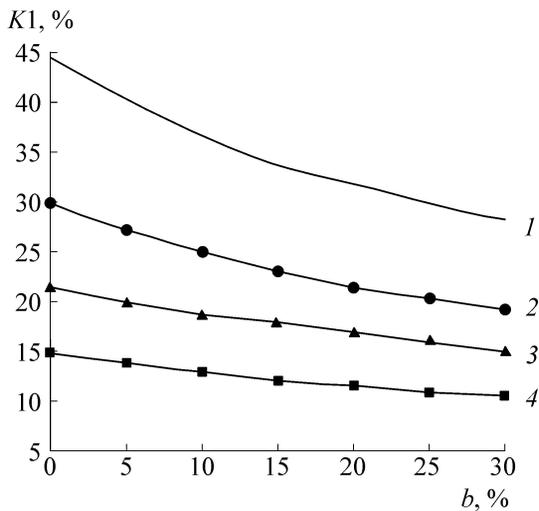
Проведение функциональной пробы с контролируемым глубоким дыханием приводит к возникновению амплитудных модуляций пульсовых волн, распространяющихся в коронарных артериях. Предположим, что амплитуда пульсовых волн артериального давления крови в сосуде под воздействием контролируемого дыхания изменяется по гармоническому закону:

$$P_{\text{max}}(t) = P_{\text{max}0}(1 + M \sin(2\pi f t)),$$

где  $P_{\text{max}0}$  – начальное значение амплитуды артериального давления крови;  $M$  – глубина дыхательной модуляции;  $f$  – частота дыхательной модуляции.

В качестве частоты контролируемого дыхания при проведении функциональных тестов выбирают, как правило, значение 0,1 Гц, что соответствует периоду колебаний 10-секундных волн Майера, обусловленных периодическими низкочастотными регуляциями величины артериального давления крови [25]. Амплитудная модуляция артериального давления крови, обусловленная влиянием дыхания, приводит к нелинейным изменениям показателя жесткости коронарных артерий – модуля Юнга артериальной стенки  $\xi$  [26,27], что в свою очередь вызывает изменения во временной структуре пульсовых волн давления за счет колебаний длительностей межпульсовых интервалов с частотой, соответствующей частоте контролируемого дыхания.

Исследования, подробно описанные в работах [26] и [27], позволили установить, что показатель эластичности артериальных сосудов



**Рис. 1.** Зависимости изменения относительного спектрального показателя ( $K1$ ) от степени стеноза коронарных артерий ( $b$ ): 1 –  $\xi_0 = 4 \cdot 10^5$  Па; 2 –  $\xi_0 = 5 \cdot 10^5$  Па; 3 –  $\xi_0 = 6 \cdot 10^5$  Па; 4 –  $\xi_0 = 8 \cdot 10^5$  Па.

(модуль Юнга стенки артериального сосуда) изменяется по степенному закону от артериального давления крови:

$$\xi(t) = \xi_0^{\alpha P(t)},$$

где  $\xi_0$  – базовое значение показателя эластичности коронарных сосудов при постоянном среднем давлении;  $P(t)$  – изменение артериального давления крови;  $\alpha$  – постоянная, зависящая от конкретного артериального сосуда и изменяющаяся в пределах от 0,016 до 0,018.

Возникновение стеноза коронарных артерий сопровождается увеличением толщины стенки, что приводит к изменениям в характере распространения пульсовых волн и, соответственно, к изменениям во временной структуре пульсового ритма. Для оценки степени стеноза коронарных артерий введем показатель относительного изменения толщины стенки артериального сосуда:

$$b = \frac{h - h_0}{h_0} 100\%,$$

где  $h_0$  – толщина стенки коронарного сосуда в норме;  $h$  – толщина стенки коронарного сосуда при стенозе.

Для оценки влияния степени стеноза коронарных артерий на изменения в структуре пульсового ритма введем относительный показатель отношения спектральных мощностей последовательности длительностей межпульсовых интервалов:

$$K1 = \frac{SP_f}{TP} 100\%,$$

где  $SP_f$  – спектральная мощность последовательности длительностей межпульсовых интервалов на частоте дыхания;  $TP$  – общая спектральная мощность последовательности длительностей межпульсовых интервалов.

На основе разработанной математической модели процессов ремоделирования коронарных артерий установим теоретическую взаимосвязь между параметрами стенозирования коронарных артерий и изменением относительных спектральных оценок вариабельности пульсового ритма на фоне проведения функциональной пробы с контролируемым дыханием.

На рис. 1 приведены зависимости изменения относительного спектрального показателя ( $K1$ ) в зависимости от степени стеноза коронарных артерий ( $b$ ) при различных величинах базового значения модуля Юнга  $\xi_0$ . Зависимости получены при следующих значениях параметров модели:  $\mu = 5 \cdot 10^{-3}$  Па·с;  $\rho = 1,05 \cdot 10^3$  кг/м<sup>3</sup>;  $r = 2$  мм;  $h = 0,4$  мм;  $f = 0,1$  Гц;  $M = 0,1$ ;  $T_1 = 0,05$  с;  $T_2 = 0,04$  с;  $t_p = 0,2$  с;  $RR_0 = 1$  с;  $\sigma_{RR} = 60$  мс;  $\alpha = 0,016$ ;  $P_{\max 0} = 40$  мм рт. ст.;  $P_{cp} = 100$  мм рт. ст.

Анализ полученных зависимостей показал, что относительный спектральный показатель  $K1$  уменьшается с увеличением жесткости коронарных сосудов (увеличение базового значения модуля Юнга  $\xi_0$ ), что в свою очередь является ранним предиктором развития атеросклеротических повреждений. С увеличением степени стеноза коронарных артерий ( $b$ ) относительный спектральный показатель  $K1$  уменьшается.

На рис. 2 приведены зависимости изменения относительного спектрального показателя ( $K1$ ) от степени стеноза коронарных артерий ( $b$ ), при различных величинах глубины дыхательной модуляции  $M$ . Зависимости получены при следующих значениях параметров модели:  $\mu = 5 \cdot 10^{-3}$  Па·с;  $\rho = 1,05 \cdot 10^3$  кг/м<sup>3</sup>;  $r = 2$  мм;  $h = 0,4$  мм;  $\xi_0 = 5 \cdot 10^5$  Па;  $f = 0,1$  Гц;  $M = 0,1$ ;  $T_1 = 0,05$  с;  $T_2 = 0,04$  с;  $t_p = 0,2$  с;  $RR_0 = 1$  с;  $\sigma_{RR} = 60$  мс;  $\alpha = 0,016$ ;  $P_{\max 0} = 40$  мм рт. ст.;  $P_{cp} = 100$  мм рт. ст.

Анализ полученных зависимостей показал, что относительный спектральный показатель  $K1$  увеличивается с ростом глубины дыхательной модуляции  $M$ . Изменение глубины дыхания может маскировать изменения в величине относительного спектрального показателя, поэтому при проведении дыхательной пробы очень

важно обеспечить постоянство глубины дыхания для различных пациентов, что достигается с помощью специального метронома, по визуальной или звуковой индикации которого человек синхронизирует свой ритм дыхания и равномерное изменение его глубины в течение каждого дыхательного акта.

Полученные закономерности связи между степенью коронарного стеноза и спектральными индексами пульсового ритма могут быть положены в основу разработки метода неинвазивной оценки состояния коронарных артерий. Для исследования практической эффективности разработанного метода неинвазивной оценки степени стеноза коронарных артерий на основе регистрации и обработки сигнала пульсовой волны во время проведения функциональной пробы с контролируемой частотой дыхания была проведена клиническая апробация на базе кардиологического отделения Областной клинической больницы имени Калинина (г. Самара).

В исследование были включены 40 пациентов (28 мужчин и 12 женщин) с хроническими формами ишемической болезни сердца. Всем пациентам была проведена коронарография, показания к которой определялись на основании рекомендаций Информационно-методического комитета Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца. Для оценки степени атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий был рассчитан суммарный индекс стенозов на основании данных коронарографии [4].

Для определения коронарного индекса стеноза (КИС) суммировали степени максимального стеноза (от 0 до 100%) 15-ти основных сегментов коронарных артерий согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца: ствол левой артерии, проксимальные, средние и дистальные сегменты трех магистральных артерий (правая артерия, передняя межжелудочковая ветвь и огибающая ветвь), септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии, артерии тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии. Оценке 0 баллов соответствовало сужение просвета 0% от диаметра, 1 балл – до 49%, 2 балла – на 50–74%, 3 балла – на 75–99%, 4 балла соответствовали окклюзии коронарной артерии. Сумма баллов, полученная при оценке поражения коронарного русла, представляет величину КИС для каждого больного [4].

Все пациенты на основе полученных данных коронарографии были разделены на две группы. В группу I вошли 18 пациентов без коронарного стеноза, т.е. КИС которых был равен

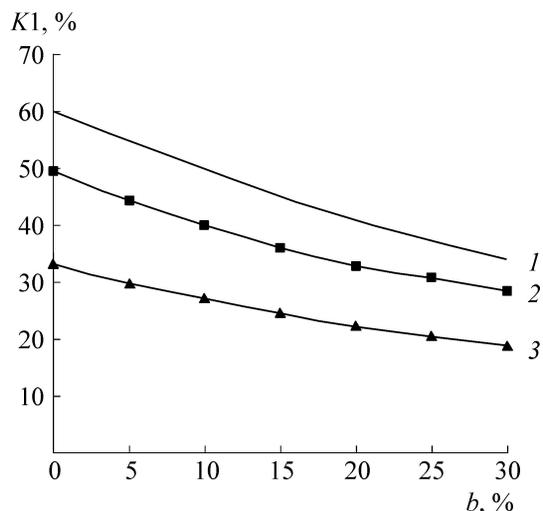
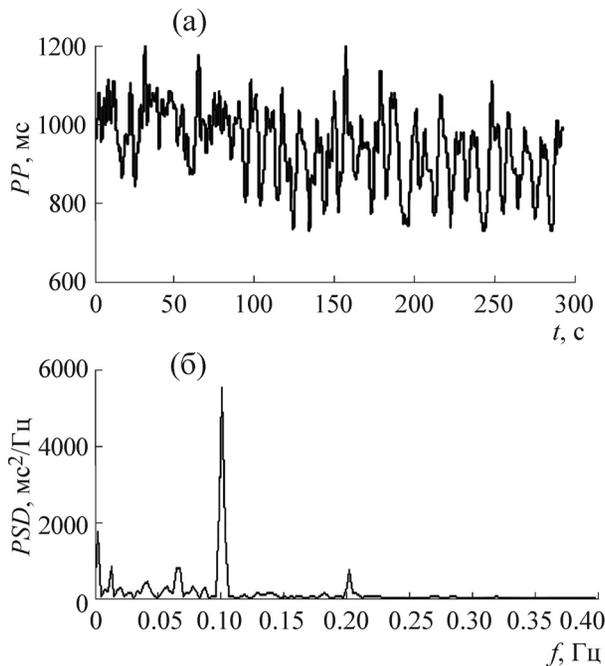


Рис. 2. Зависимости изменения относительного спектрального показателя (K1) от степени стеноза коронарных артерий (b): 1 – M = 0,2; 2 – M = 0,15; 3 – M = 0,1.

0 баллов; в группу II – 22 пациента с суммарным КИС от 3 до 21 балла. Критериями исключения из исследования являлись: сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность выше стадии IIА и функционального класса II; постоянная форма фибрилляции предсердий и частая экстрасистолия. Все испытуемые дали свое добровольное согласие на включение их в анонимное исследование, одобренное этическим комитетом Областной клинической больницы имени Калинина.

Исследование проводили в тихой комнате при 22°C. Записи у всех испытуемых выполнялись в период с 10.00 до 12.00, натощак, после десятиминутного отдыха обследуемого в положении лежа. Все лекарственные препараты отменялись за 12 ч до обследования. Регистрацию биосигналов проводили с помощью сертифицированного компьютерного фотоплетизмографа «ЭЛДАР», разработанного ЗАО «Новые Приборы» (г. Самара), позволяющего регистрировать сигналы периферических пульсовых волн и передавать данные в компьютер с частотой дискретизации 100 Гц. Вариабельность пульсового ритма регистрировали посредством записи пальцевой фотоплетизмограммы с помощью оптического датчика в течение 5 мин при спонтанном дыхании. Следующую запись проводили на протяжении 5 мин при контролируемом дыхании. Управление длительностью вдоха и выдоха пациента осуществляли с помощью компьютерной программы визуализации периодически сжимающегося и расширяющегося эллипса, что обеспечивало эффективную



**Рис. 3.** Типичные ритмограмма и спектрограмма пациента группы I с интактными коронарными артериями. Обследуемый М., 37 лет (КИС = 0). (а) – Зависимость изменения длительностей межпульсовых интервалов от времени после выполнения процедур интерполяции и дискретизации; (б) – зависимость изменения спектральной плотности мощности последовательности длительностей межпульсовых интервалов от частоты.

синхронизацию дыхания обследуемого на частоту, равную шести дыханиям в минуту.

Анализировались пятиминутные фрагменты записи фотоплетизмограммы, не содержащие помех и экстрасистол. Далее с помощью программного обеспечения, разработанного в среде инженерных вычислений MATLAB, осуществляли компьютерную обработку зарегистрированных фрагментов биосигналов [28,29] с целью формирования последовательности длительностей межпульсовых интервалов, проведения спектрального анализа и определения диагностического показателя степени стеноза коронарных артерий.

Вычисление спектральных показателей variability пульсового ритма осуществляли с учетом рекомендаций рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии [19]. Определяли спектральные показатели variability пульсового ритма: общая спектральная мощность последовательности длительностей межпульсовых интервалов ( $TP$ ,  $ms^2$ ); соотношение между спектральными мощностями в низкочастотном и высокочастотном диапазонах ( $LF/HF$ ); норма-

лизованные показатели спектральных мощностей в низкочастотном и высокочастотном диапазонах ( $HF_n$ , %;  $LF_n$ , %).

Для корректного вычисления спектральных оценок зарегистрированную выборку межпульсовых интервалов необходимо преобразовать во временную последовательность данных с эквидистантными интервалами времени с помощью процедуры интерполяции кубическими сплайнами и последующей дискретизации с частотой 2 Гц. Полученную последовательность данных подвергали процедуре быстрого преобразования Фурье с использованием сглаживающего окна Ханна [30].

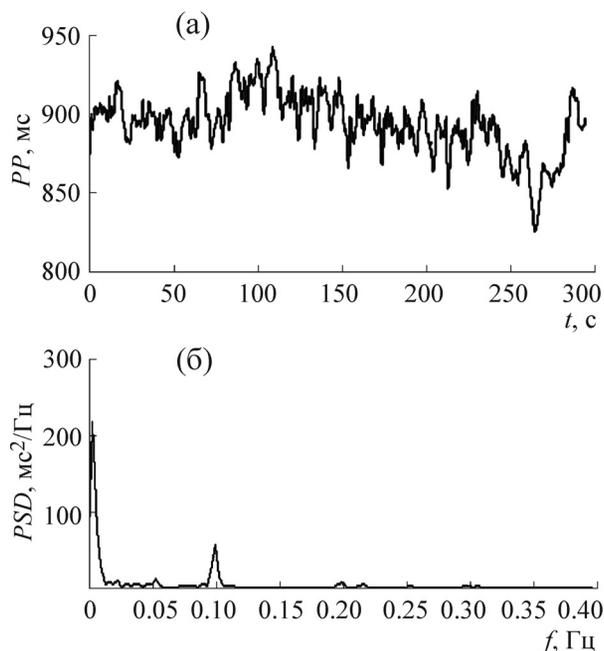
Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности средних показателей в сравниваемых группах применялся непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни. Все данные были представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение, а  $SD$  – стандартное отклонение. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе спектральных показателей variability пульсового ритма при спонтанном дыхании не было выявлено достоверных отличий пациентов групп I и II. В ходе пробы с контролируемым дыханием были получены типичные ритмограммы и спектрограммы пациентов группы I с интактными коронарными артериями (рис. 3) и пациентов группы II со стенозирующим коронарным склерозом (рис. 4).

У всех пациентов регистрировали пик спектральной мощности на частоте 0,1 Гц, что соответствует частоте шесть дыханий в минуту. Анализ полученных данных показал, что у обследуемых со значительной степенью поражения коронарных артерий максимум спектральной плотности мощности на частоте 0,1 Гц менее выражен по сравнению с обследуемыми без гемодинамически значимого стеноза. Общая спектральная мощность последовательности длительностей межпульсовых интервалов у людей с выраженным коронарным стенозом намного меньше, чем у людей с интактными коронарными артериями.

Для пациентов обеих групп были рассчитаны значения диагностического показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза ( $K1$ ). Среднее значение показателя  $K1$  составило для группы I:  $16,4 \pm 12,8$ ; для группы II:  $45,4 \pm 23,1$ . Полученные данные свидетельствуют о существенных и значимых различиях ( $p <$



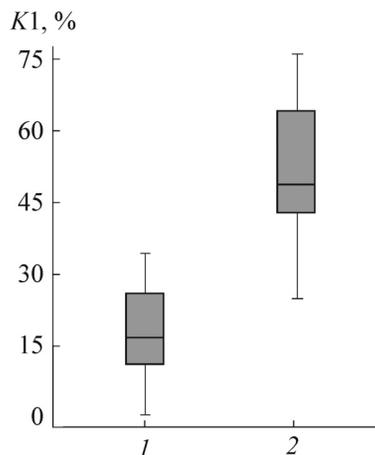
**Рис. 4.** Типичные ритмограмма и спектрограмма пациента группы II со стенозирующим коронарным склерозом. Обследуемый Ч., 63 года (КИС = 11). (а) – Зависимость изменения длительностей межпульсовых интервалов от времени после выполнения процедур интерполяции и дискретизации; (б) – зависимость изменения спектральной плотности мощности последовательности длительностей межпульсовых интервалов от частоты.

0,05) в значении диагностического показателя  $K1$  для двух групп людей – без стеноза (группа I) и с гемодинамически значимым стенозом (группа II).

В таблице приведены значения спектральных показателей вариабельности пульсового ритма для пациентов групп I и II при спонтанном и контролируемом дыхании. Анализ полученных данных показывает, что значимые и достоверные различия между двумя группами можно обнаружить при проведении функциональной пробы с контролируемым дыханием, при этом наибольшие различия наблюдаются

Спектральные показатели вариабельности пульсового ритма у пациентов групп I и II при спонтанном и контролируемом дыхании

Спектральные показатели	Спонтанное дыхание		Контролируемое дыхание (6 дыханий в минуту)	
	Группа I (n = 18)	Группа II (n = 22)	Группа I (n = 18)	Группа II (n = 22)
$K1, \%$	–	–	$45,4 \pm 23,1$	$16,4 \pm 12,8$
$TP, \text{мс}^2$	$2435,3 \pm 1269,4$	$1733,3 \pm 1080,2$	$3361,5 \pm 1446,8$	$2047,9 \pm 1432,1$
$LFn, \%$	$53,3 \pm 15,6$	$49,7 \pm 12,3$	$68,3 \pm 19,7$	$68,9 \pm 14,1$
$HFn, \%$	$47,3 \pm 15,3$	$51,3 \pm 11,1$	$32,5 \pm 18,9$	$31,3 \pm 13,7$
$LFHF$	$1,54 \pm 0,88$	$1,08 \pm 0,61$	$3,06 \pm 1,83$	$3,33 \pm 3,13$



**Рис. 5.** Диаграммы размаха спектрального показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза для двух групп обследуемых людей.

в значении показателей общей спектральной мощности последовательности длительностей межпульсовых интервалов ( $TP$ ) и предлагаемого в данной работе спектрального показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза ( $K1$ ).

На рис. 5 приведены диаграммы размаха (Box-and-Whisker plot или «ящик с усами»), на которых указаны медиана, 75%-е и 25%-е перцентили, а также максимальные и минимальные значения спектрального показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза для двух групп обследуемых людей.

Для оценки эффективности нового диагностического показателя по критериям чувствительности и специфичности для подтверждения присутствия или отсутствия некоторой патологии необходимо использовать известный метод диагностики в качестве референтного метода «золотого стандарта» [31]. В данном случае в качестве такого метода будем использовать результаты, полученные в ходе проведения коронарографии у обследуемых людей.

Классификации состояния коронарных сосудов обследуемого в системах скрининг-диагностики по шкале «патология/норма» требует разработки алгоритма принятия решения. Простейшая реализация такого алгоритма может быть представлена решающим пороговым правилом: если диагностический показатель  $K1 < K_{lev}$ , то состояние коронарных сосудов оценивается как патологическое и обследуемого относят к группе II; если  $K1 > K_{lev}$ , то состояние коронарных сосудов оценивается как нормальное и обследуемого относят к группе I ( $K_{lev}$  – пороговое значение диагностического показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза  $K1$ ).

Оптимальное значение порога классификации было найдено по критерию максимизации показателей чувствительности и специфичности. Максимальное значение показателей чувствительности и специфичности достигается для порогового значения диагностического показателя неинвазивной оценки степени коронарного стеноза  $K_{lev} = 30\%$ . С использованием данного порогового значения диагностического показателя чувствительность диагностирования коронарного стеноза составила 88%, а специфичность – 85%.

По аналогии была проведена оценка эффективности использования показателя общей спектральной мощности последовательности длительностей межпульсовых интервалов; полученные значения чувствительности и специфичности составили 68 и 74% соответственно. Таким образом, использование относительного спектрального показателя, определяемого на фоне проведения пробы с контролируемым дыханием, является более предпочтительным по сравнению с показателем общей спектральной мощности.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основу разработанных методов и алгоритмов неинвазивной оценки степени коронарного стеноза было положено предположение, что хроническая ишемия миокарда вызывает дезактивацию КПБР путем уменьшения чувствительности хемо- и барорецепторов в миокарде левого желудочка. В результате утрачивается способность к модулированию периферического сосудистого тонуса в зависимости от величины наполнения левых камер сердца, что приводит к значительному снижению вариабельности пульсового ритма (на частоте контролируемого дыхания).

Проба с контролируемым дыханием была выбрана не случайно, поскольку в работах мно-

гих исследователей было показано, что она может иметь самостоятельное значение в оценке КПБР [2,3,10]. Активация на выдохе механорецепторов КПБР, находящихся в левых отделах сердца, приводит к уменьшению симпатических влияний на периферическую сосудистую резистентность, что проявляется в снижении тонуса сосудов. Эти изменения в периферическом сосудистом тоне в зависимости от фаз дыхания оцениваются в разработанном методе посредством регистрации фотоплетизмограммы с последующим анализом вариабельности пульсового ритма. Таким образом, тонус периферических сосудов сохраняет возможность к изменениям в зависимости от фаз дыхания при условии наличия интактных кардиопульмональных рецепторов в левом предсердии и левом желудочке.

В условиях хронической ишемии миокарда, выраженность которой в значительной степени определяется суммарной степенью стенозирования крупных коронарных артерий, происходят изменения в механизмах функционирования КПБР. Длительное воздействие на хеморецепторы КПБР специфических эндогенных субстанций, высвобождаемых в условиях недостаточного кровоснабжения миокарда, по всей видимости, способно изменять чувствительность механорецепторов, реагирующих на дыхательно-опосредованные колебания притока крови к сердцу. Данные выводы подтверждаются при обследовании пациентов со значительной степенью поражения коронарных артерий, у которых максимум спектральной плотности мощности на частоте 0,1 Гц менее выражен по сравнению с обследуемыми без гемодинамически значимого стеноза, что говорит о снижении чувствительности рецепторов КПБР в условиях хронической ишемии миокарда и в свою очередь приводит к уменьшению колебаний периферической сосудистой резистентности в соответствии с фазами дыхания.

По всей видимости, из всех причин, нарушающих кровоснабжение миокарда, именно атеросклеротическое ремоделирование коронарных артерий характеризуется развитием наиболее выраженных ишемических изменений, способных приводить к нарушению функционирования КПБР. Изменения кардиопульмонального барорецепторного рефлекса у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца свидетельствуют о нарушении механизма торможения симпатической активности в условиях недостаточного кровоснабжения миокарда.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать заключение о том,

что регистрация параметров variability пульсового ритмов в ходе пробы с контролируемым дыханием и их последующий спектральный анализ позволяет с высокой эффективностью использовать данный метод для неинвазивной оценки атеросклеротического ремоделирования коронарных артерий. Проведенная клиническая апробация разработанных методов обработки биосигналов и диагностических алгоритмов показала их высокую эффективность для решения задачи неинвазивного скрининга состояния коронарных артерий.

Автор выражает искреннюю благодарность профессору, докт. мед. наук, ведущему кардиологу Областной клинической больницы имени В.Д. Середавина (г. Самара) П.А. Лебедеву за предоставленные анонимные клинические данные для апробации разработанного метода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Д. Герц и А. Курган, в сб. *Физиология и патофизиология сердца*, под ред. Н. Сперелакиса. Пер. с англ. (Медицина, М., 1990), т. 2, сс. 399–428.
2. G. Mancía, J. Ludbrook, et al., *Circ. Res.* **43** (2), 170 (1978).
3. H. Karsten, J. Tank, et al., *Hypertension* **55** (3), 619 (2010).
4. Д. М. Аронов, *Лечение и профилактика атеросклероза* (Триада-Х, М., 2000).
5. Е. И. Чазов, *Кардиология* **4**, 4 (2001).
6. В. М. Михайлов, *Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения метода* (Изд-во Ивановской государственной медицинской академии, Иваново, 2002).
7. А. В. Зорин и др. *Терапевт. арх.* **9**, 57 (1999).
8. L. Joseph, et al., *Hypertension primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management* (Lippincott Williams & Wilkins, 2009).
9. D. Robertson, *Primer on the autonomic nervous system* (Academic Press, 2004).
10. D. M. Aviado and C. F. Schmidt, *Am. J. Physiol.* **196**, 726 (1959).
11. R. Rhoades and D. R. Bell, *Medical physiology: principles for clinical medicine* (Lippincott Williams & Wilkins, 2009).
12. J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, and G. G. Berntson, *Handbook of psychophysiology* (Cambridge University Press, 2000).
13. D. R. Richardson, D. C. Randall, and D. F. Speck, *Cardiopulmonary system* (Wiley-Blackwell, 1998).
14. A. C. Guyton and J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology* (Elsevier Health Sciences, 2006).
15. S. Oparil and M. A. Weber, *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney* (Saunders, 2005).
17. D. L. Mann, *Heart failure: a companion to Braunwald's Heart disease* (Saunders, 2004).
18. O. Appenzeller, P. J. Vinken, and G. W. Bruyn, *The autonomic nervous system* (Elsevier Health Sciences, 1999).
19. M. Malik, *Circulation* **93** (5), 1043 (1996).
20. A. P. Avolio, *Med. Biol. Engin. Comput.* **18**, 709 (1980).
21. Т. Педли, *Механика кровообращения* (Мир, М., 1982).
22. L. R. John, *Med. Biol. Engin. Comput.* **42**, 312 (2004).
23. Т. Педли, *Гидродинамика крупных кровеносных сосудов* (Мир, М., 1983).
24. Р. Шмидт, *Физиология человека* (Мир, М., 1996).
25. С. Julien, *Cardiovasc. Res.* **70** (1), 12 (2006).
26. D. J. Hughes, et al., *Ultrasonic Imaging* **39**, 317 (1992).
27. J. A. Posey, *Elasticity of arteries* (Baylor College of Medicine, Houston, 1972).
28. А. А. Федотов, *Мед. техника*, № 6, 22 (2012).
29. А. А. Fedotov, *Biomed. Eng.* **46** (6), 241 (2013).
30. В. И. Мамий, *Физиология человека* **32** (2), 1 (2006).
31. D. G. Altman and J. M. Bland, *Brit. Med. J.* **308**, 1552 (1994).

## A Method of Virtual Coronary Angiography

A.A. Fedotov

*Samara National Research University named after academician S.P. Korolev,  
Moskovskoe shosse 34, Samara, 443086 Russia*

The article is devoted to the development of a method of virtual angiography, a noninvasive method that allows evaluation of the condition of human coronary arteries. The method is based on the recordings and processing of the signals of peripheral arterial pulse waveforms during a function test with controlled breathing. The mathematical model of the relationship between the relative changes in spectral indices of heart rate variability and the degree of coronary stenosis was developed. Clinical trials demonstrated the high efficiency of the proposed virtual coronary angiography in examination of the patients with different conditions of coronary arteries.

*Keywords: coronary stenosis, pulse wave, coronary angiography, heart rate variability*