

К вопросу о спектральном анализе регуляции основного ритма сердца

Москаленко А.В., Махортых С.А.

ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

Изучение основного ритма сердца, то есть задаваемого водителем ритма из синоатриального узла, проводится для решения задач медицинской диагностики и медицинской прогностики. Оценивать эффективность регуляторных механизмов ранее было предложено по параметрам их модулирующего действия на ритм синоатриального узла. Если ритм синоатриального узла с точки зрения радиотехники является несущей частотой, то сам сигнал от регуляторных систем является закодированным при помощи частотной модуляции, – и, стало быть, его можно извлечь и отдельно исследовать. Фундаментальная необходимость автоматизации массового доврачебного обследования населения ставит задачу оптимизации вычислительных затрат. Решение этой задачи может состоять в развитие обобщённого спектрально-аналитического метода. Например, удачный подбор ортогонального базиса предоставляет возможность уменьшить количество вычислительных затрат, поскольку все вычисления можно проводить прямо в спектральной домене (то есть через внутриспектральные преобразования). Рассмотрены вопросы математического моделирования variability сердечного ритма, который в настоящее время рассматривается как один из важных факторов, полезных для решения задач медицинской прогностики. Предложен базовый вариант эквивалентного генератора основного ритма сердца – математической модели, идентификация параметров которой, как предполагается, поспособствует более успешному решению задач медицинской диагностики и медицинской прогностики.

Ключевые слова: обобщённый спектрально-аналитический метод, обработка данных, variability сердечного ритма, медицинская прогностика, здоровьесбережение.

On Spectral Analysis of the Regulation of the Main Cardiac Rhythm

Moskalenko A.V., Makhortykh S.A.

IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

The study of the main cardiac rhythm, that is the rhythm of the heart, set by the pacemaker from the sinoatrial node, is carried out to solve the problems of medical diagnostics and medical prognostication. The effectiveness of regulatory mechanisms was previously proposed to evaluate by the parameters of their modulating effect on the rhythm of the sinoatrial node. If the rhythm of the sinoatrial node from the point of view of radio engineering is a carrier frequency, then the signal from the regulatory systems itself is encoded with frequency modulation, and, therefore, it can be extracted and studied separately. The fundamental need to automate the mass pre-medical examination of the population poses the problem of optimizing computational costs. The solution to this problem may consist in the development of a generalized spectral-analytical method. For example, a good selection of an orthogonal basis provides an opportunity to reduce the amount of computational costs, since all calculations can be carried out directly in the spectral domain (that is, through intraspectral transformations). Some tasks of mathematical modeling of heart rate variability, which is currently considered as one of the important factors useful for solving problems of medical prognosis, are considered. A basic version of the equivalent generator of the main cardiac rhythm is proposed; it is a mathematical model, the identification of the parameters of which, as expected, will contribute to a more successful solution of the problems of medical diagnostics and medical prognostication.

Key words: generalized spectral-analytical method, data processing, heart rate variability, medical prognostication, health preservation.

1. Введение в анализ variability сердечного ритма

1.1. Актуальность исследования регуляции основного ритма сердца

Изучение основного ритма сердца, то есть задаваемого водителем ритма из синоатриального узла (САУ), проводится для решения задач медицинской диагностики [1, 2] и медицинской прогностики [3, 4]. Государственным стандартом [5] было предложено называть «регистрирующий прибор для измерения зависимости периода сердечных сокращений от времени» термином «хронокардиограф»; и метода регистрации – «хронокардиография», соответственно. Для обозначения результата такой регистрации мы предлагаем термин «хронокардиограмма» (ХКГ). В настоящее время сложилась традиция некоторый набор привычных методов математического анализа ХКГ обозначать как «анализ variability сердечного ритма» (ВСР). Анализ ВСР начал активно развиваться в СССР в начале 1960-х годов в связи с задачами космической медицины [6]. В 1996 г. опубликованы [7, 8] международные рекомендации по стандартизации анализа ВСР, предложенные рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии. В 2001 году опубликованы аналогичные российские Рекомендации [9]. К настоящему времени, то есть через четверть века, стандарты анализа ВСР всё ещё по-прежнему остаются не выработанными и не принятыми.

Утверждается [10], «что нет ни одной реакции организма, в которой не участвовала бы система кровообращения. Поэтому ВСР отражает работу механизмов регуляции целостного организма, а не только сердца и сосудов. Об этом знали ещё врачи древнего Китая и Тибета – основоположники метода пульсовой диагностики».

В ходе диспансеризации населения СССР 1980-х годов было выявлено, что «"больными" оказалось не менее 80–90 % всех обследованных людей», и это привело к осознанию необходимости существенного пересмотра концепции здорового населения – к необходимости «донозологической диагностики» на основе исследования ВСР.

Исследование ВСР применяется для выявления причин обморочных состояний и причин снижения работоспособности [2], а также для отслеживания эмоциональных состояний (например, у водителей транспортных средств и у операторов) и изучения психической устойчивости [11].

Вопросам восстановительной медицины и здоровьесбережения населения России уделяется большое внимание [12]. Вместе с тем, была показана [13] фундаментальная необходимость организации и проведения автоматизированного массового доврачебного обследования населения.

1.2. Краткие сведения о физиологии регуляции основного ритма сердца

Считается, что «основной физиологической функцией сердца является ритмическое нагнетание крови в сосудистую систему» [14]. Вместе с тем, рассуждая о сердечной деятельности с учётом базовых общебиологических механизмов, а не просто о работе сердца как изолированного органа, подразумевают, что у сердечной деятельности, как и у любой деятельности вообще, есть некоторая своя целевая функция в качестве системообразующего фактора в кибернетическом варианте описания систем. [15–17]. Целевой функцией сердечной деятельности следует считать функционирование сердца, направленное на поддержание физиологического гомеостаза [17, 16].

Обеспечивается нормальная сердечная деятельность при помощи весьма сложной многоклеточной организации. В первую очередь, само сердце как изолированный орган имеет достаточно сложную структуру, а его работа характеризуется весьма сложной пространственно-временной организацией. Спонтанный автоколебательный процесс существует в области САУ, который уже сам по себе представляет собой сложную многоэлементную клеточную систему.

От САУ автоволновой процесс распространяется по миокарду предсердий. Попадая в атриовентрикулярный узел, автоволновой процесс задерживается, благодаря локально сниженному коэффициенту диффузии; это необходимый с точки зрения биологической эволюции механизм, который обеспечивает дополнительное время для высвобождения сократившихся предсердий от содержащейся в них крови и для её поступления в камеры желудочков сердца. После этого автоволна по специализированным волокнам проводящей системы желудочков сердца быстро распространяется на миокард желудочков с тем, чтобы обеспечить одновременное сокращение всех мышц желудочков сердца – и достичь благодаря этому наиболее полный и энергетически эффективный выброс крови из желудочков сердца в кровяное русло. Поддержание эффективной сердечной деятельности в широком диапазоне условий внешней среды обеспечивается разнообразными механизмами регуляции сердечного ритма, которые были развиты в ходе биологической эволюции. Основная часть материального субстрата этих механизмов сосредоточена в вегетативной нервной системе, в её парасимпатическом и симпатическом отделах.

Развитие методов исследования variability основного ритма сердца научными школами разных стран привело к осознанию необходимости унификации таких методов для обеспечения приемлемого уровня достоверности и воспроизводимости результатов. В первую очередь дискуссия идёт о методах спектрального оценивания ВСР.

1.3. Краткие сведения о методах спектрального анализа

История развития спектральных методов довольно полно была представлена в широко известном обзоре Робинсона [18]. В 1738 г. Даниил Бернулли применил разложение функции в тригонометрические ряды для получения решения волнового уравнения; в 1807 г. Жан Батист Жозеф Фурье ввёл такие ряды в широкую практику, и впоследствии они были названы его именем; а в 1836 г. Штурм и Лиувиль распространили теорию Фурье на случай произвольных ортогональных функций. Как отмечает Робинсон [18], «в настоящее время любое разложение некоторой функции в ряд по ортогональным функциям называют рядом Фурье».

Далее спектральную теорию эмпирически стали использовать в формализме квантовой механики, и в 1929 г. Джон фон Нейман поставил спектральную теорию атома на прочный математический фундамент с помощью своей теоремы о спектральном представлении в гильбертовом пространстве [18]. Нейманом же задача о поиске собственных значений системы была переформулирована в задачу спектрального представления. Норберт Винер в 1930 г. ввёл в практику обобщённый гармонический анализ [19] как спектральное представление стационарного случайного процесса; за основу была взята модель броуновского движения, математическую теорию которого Винер развивал с 1923 года. Обсуждая сходство и различие этих двух спектральных теорий, Робинсон указывает [18], что «общим для спектральных представлений Неймана и Винера служит то, что они определены для операторов в гильбертовом пространстве, но результаты Неймана относятся к эрмитовым операторам, а результаты Винера к унитарным операторам». И далее: «Таким образом, в 1930 г. сосуществовали две спектральные теории, одну из которых представляла теорема о спектральном представлении Неймана, а другую – теорема о спектральном представлении Винера». Взаимно однозначное соответствие между эрмитовыми и унитарными операторами в гильбертовом пространстве задаёт преобразование Кейли – Мёбиуса.

В 1940-х годах, Винер ввёл понятие оптимального фильтра предсказания, который, по определению, должен обеспечивать минимум среднеквадратичной ошибки предсказания, – и таким образом спектральная теория нашла приложения в теории прогнозирования.

Однако отметим, что лишь гармонический анализ вошёл в набор методов привычного анализа ВСР, т. е. ХКГ рассматривается как реализация стационарного случайного процесса; на это обстоятельство прямо указала Рябыкина [1 с. 57].

Вместе с тем, задача разложения неизвестной функции (например, измеренной в эксперименте) в ряд по ортогональным функциям нашла своё

дальнейшее развитие в виде обобщённого спектрально-аналитического метода (ОСАМ) [20].

Перспективы и преимущества использования ОСАМ для моделирования сердечной деятельности и для анализа временных рядов, регистрируемых при исследовании работы сердца, были разносторонне обсуждены ранее [13, 21, 22]. Например, удачный подбор ортогонального базиса предоставляет возможность уменьшить количество вычислительных затрат, поскольку все вычисления можно проводить прямо в спектральном домене (то есть через внутриспектральные преобразования) [13].

2. На пути к стандартам анализа variability сердечного ритма

2.1. Математическое моделирование variability сердечного ритма

С позиций теории активных сред, работу САУ изолированного сердца с некоторыми упрощениями можно представить как автоволновой пейсмейкер, т. е. как элемент активной среды, находящийся в автоколебательном режиме [16, 23]. В такой экспериментальной или модельной ситуации САУ демонстрирует стабильную собственную частоту автоколебательного процесса, которая зависит лишь от свойств активной среды (клеток САУ в данном случае) и в условиях гомеостаза (стационарности) остаётся неизменной (устойчивой). В физиологии и медицине это явление получило в последнее время название «истинный ритм синусового узла» (ИРСУ) [24 с. 47–49], хотя сама способность сердца к автоколебаниям известна с 19-го века и её приятно называть «автоматизмом сердца». Математически поведение такого изолированного САУ описывают при помощи одной из моделей возбудимых сред [16, 23]. Простейшей из таких моделей является система ФитцХью-Нагумо, являющаяся модификацией системы Бонхёффера-ван дер Поля [21]; это концептуальная модель автоволнового процесса. Существует и некоторое количество более точных, реалистичных моделей клеток миокарда, отражающих движения ионов через клеточную мембрану; среди них представлены и специализированные модели клеток САУ.

Позже было продемонстрировано при помощи математического моделирования, что в многоклеточной системе САУ единый ритм устанавливается по более сложным законам [25].

Оценивать эффективность регуляторных механизмов предложено по параметрам их модулирующего действия на ритм САУ. Если ритм САУ, с точки зрения радиотехники, является несущей частотой, то сам сигнал от регуляторных систем является закодированным при помощи частотной модуляции, – и, стало быть, его можно извлечь и отдельно исследовать. Такая процедура извлечения полезного сигнала производится при помощи построения ХКГ (извлекаемой из электрокардиограмм, как правило; хотя существуют и иные технические способы регистрации ХКГ).

Для описания воздействий на САУ со стороны регуляторных механизмов Баевский предложил феноменологическую модель [26], в которой выделил два контура управления основным ритмом сердца: автономный и центральный.

Предложенная Баевским концептуальная модель нашла своё развитие в недавней работе [27]

В начале 21-го века Баевским была предложена также «математическая модель в виде уравнения дискриминатной функции» [10, 26], являющая собой попытку математически оформить идеи о роли функциональных резервов организма в процессах реагирования на стрессовое воздействие и адаптации к изменяющимся условиям среды.

Все эти направления математического моделирования основного ритма сердца сохраняют свою актуальность. Работы в этой области проводятся и коллективом авторов этой статьи.

2.2. Эквивалентный генератор основного ритма сердца

Проблема создания эталонных ХКГ, т. е. имеющих заведомо известные характеристики ВСР, была указана ещё в Рекомендациях 1996 года; причём было указано, что «предпочтение следует отдавать симулированным сигналам» [8 с. 77].

Для решения этой проблемы нами предложена простая эквивалентная модель. Напомним, что эквивалентная модель – это класс моделей, от которых «требуется лишь, чтобы они описывали верно экспериментальные результаты в некотором количестве заданных в постановке задачи точках измерения» [13, 16]. Поскольку автоколебания САУ при некоторой идеализации имеют постоянную частоту, то автоколебательный элемент в нашей модели был заменён на синусоиду, и потому в общем виде функционирование такого устройства можно представить при помощи очевидной формулы:

$$S(t) = \sin(\omega(t) \cdot t + \varphi) \quad (1)$$

где $S(t)$ – функция, описывающая динамику модулированного суммарного сигнала; $\omega(t)$ – модулированная частота; φ – начальная фаза, формально согласующая начало наблюдения и наступление первого регистрируемого события.

Поскольку при моделировании ХКГ регистрируются лишь значения $S(t)$ в определённые моменты времени, то следует перейти к дискретному описанию сигнала, при этом полагая, что САУ срабатывает в моменты t_i достижения функцией $S(t)$ её локальных максимальных значений:

$$S(t_i) = \max_{t \in D} \sin(\omega(t) \cdot t + \varphi) \equiv \sin(\omega(t_i) \cdot t_i + \varphi_i) \quad (2)$$

где t_i как раз и будет соответствовать времени регистрации i -го кардиоцикла.

Далее следует учесть, что $\omega(t)$ в формулах (1) и (2) можно рассматривать также и как функцию от набора естественных факторов, имеющих влияние

на частоту срабатывания САУ, – многие из которых эволюционно задействованы для использования в качестве механизма адаптационного регулирования частоты сердечных сокращений. Иными словами, исходим из предположения, что совокупность таких факторов имеет модулирующее действие на базовую частоту САУ, а именно, влияет на порог спонтанного возникновения потенциала действия в САУ. Опираясь на знание физиологических основ функционирования САУ, среди известных факторов с такими свойствами можно указать, например: температуру крови, концентрации основных ионов (калия, кальция, натрия) и концентрации медиаторов и гормонов. Обозначая измеряемые величины таких факторов как c_j , можно записать:

$$\omega(t) = f(c_j(t), t) \quad (3)$$

Нахождение связи между $f(c_j(t), t)$ из (3) и характеристиками ВСР как раз и представляется одной из наиболее важных задач при исследовании основного ритма сердца. В такой постановке задачи исследование ВСР может быть сведено к известным методам идентификации систем [28–30].

Отметим, что в такой постановке задача исследования ВСР и оценки функциональных резервов организма прежде в литературе, насколько нам известно, не встречалась. Использование преимуществ ОСАМ окажется полезным для сокращения вычислительных затрат.

3. Благодарности

А.В.М. выражает глубокую признательность проф. В. А. Снежицкому (Республика Беларусь) и проф. А. В. Ардашеву (Россия), специалистам в области кардиологии и аритмологии, за их бесценные консультации о сердечной деятельности.

4. Список литературы

1. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. *Вариабельность ритма сердца*. М.: Старко, 1998, 200 с.
2. Снежицкий В.А. и др. *Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии*. Гродно: ГрГМУ, 2010. 212 с.
3. Баевский Р.М. *Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии*. М.: Медицина, 1979. 205 с.
4. Баевский Р.М., Берсенева А.П. *Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний*. М.: Медицина, 1997. 265 с.
5. ГОСТ 17562-72. *Государственный стандарт Союза ССР. Приборы измерительные для функциональной диагностики, Термины и определения*. Дата введения 1973-07-01.
6. Парин В.В., Баевский Р.М., Газенко О.Г., Волков Ю.Н. *Космическая кардиология*. Л.: Медицина, 1967. 225 с.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and

- Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043–1065. doi: [10.1161/01.CIR.93.5.1043](https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043)
8. Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. *Вестник аритмологии*. 1999. № 11. С. 52–78.
 9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 65–87.
 10. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2004. № 1. С. 54–64.
 11. Полевая С.А., Ерёмин Е.В., Буланов Н.А. и др. Событийно-связанная телеметрия ритма сердца для персонализированного дистанционного мониторинга когнитивных функций и стресса в условиях естественной деятельности. *Современные технологии в медицине*. 2019. Т. 11. № 1. С. 109–115. doi: [10.17691/stm2019.11.1.13](https://doi.org/10.17691/stm2019.11.1.13)
 12. *Здоровье здорового человека: научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины. Руководство*. Под ред. Разумова А.Н., Стародубова В.И., Вялкова А.И., и др. М.: АНО «Международный Университет Восстановительной Медицины», 2016. 624 с.
 13. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. Математические основы и перспективы кардиофизики. *The scientific heritage*. 2020. № 56. С. 13–32.
 14. *Физиология человека*. Под ред. Покровского В.М. и Коротько Г.Ф. М.: Медицина, 2007. 656 с.
 15. Морман Д., Хеллер Л. *Физиология сердечно-сосудистой системы*. СПб.: Питер, 2000. 256 с.
 16. Москаленко А.В. Базовые механизмы аритмий сердца. В: *Клиническая аритмология*. Под ред. Ардашева А.В. М.: ИД Медпрактика-М, 2021. С. 75–146.
 17. Moskalenko A. Tachycardia as “Shadow Play”. In: *Tachycardia*. Ed. Takumi Yamada. Croatia: InTech, 2012. P. 97–122. doi: [10.5772/25411](https://doi.org/10.5772/25411)
 18. Робинсон Э.А. История развития теории спектрального оценивания. *ТИИЭР*. 1982. Т. 70. № 9. С. 6–32.
 19. Wiener N. Generalized harmonic analysis. *Acta Math*. 1930. V. 55. P. 117–258. doi: [10.1007/BF02546511](https://doi.org/10.1007/BF02546511)
 20. Дедус Ф.Ф., Махортых С.А., Устинин М.Н., Дедус А.Ф. *Обобщенный спектрально-аналитический метод обработки информационных массивов*. М.: Машиностроение, 1999. 356 с.
 21. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. К вопросу о современном состоянии теории колебаний. *Препринты ИПМ*. 2019 № 44. 32 с. doi: [10.20948/prepr-2019-44](https://doi.org/10.20948/prepr-2019-44)
 22. Москаленко А.В., Тетуев Р.К., Махортых С.А. История становления математической физики сердца в России. *Препринты ИПМ*. 2018. № 61. 32 с. doi: [10.20948/prepr-2018-61](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-61)
 23. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. *Основы теории сложных систем*. М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2007. 620 с.
 24. *Диагностика лечение нарушений ритма сердца: Пособие для врачей*. Под ред. Яковлев В.Б., Макаренко А.С., Капитонов К.И.. М.: БИНОМ, 2003. 168 с.
 25. Мазуров М.Е. К проблеме формирования единого ритма в синоатриальном узле сердца. *Биофизика*. 2009. Т. 54. № 1. С. 81–88.
 26. Баевский Р.М., Черинкова А.Г. Моделирование функциональных состояний организма на основе анализа вариабельности сердечного ритма. *Косм. биол. и авиа-косм. мед*. 2002. № 3. С. 54–65.
 27. Ishbulatov Yu.M., Karavaev A.S., Kiselev A. et al. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test. *Scientific Reports*. 2020. № 10. P. 16525. doi: [10.1038/s41598-020-71532-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-71532-7)
 28. Эйкхофф П. *Основы идентификации систем управления. Оценивание параметров и состояния*. Под ред. Райбмана. Н.С. М.: Мир, 1975. 682 с.
 29. Гроп Д. *Методы идентификации систем*. Под ред. Кринецкого. Е.И. М.: Мир, 1979. 304 с.
 30. Льюнг Л. *Идентификация систем. Теория для пользователя*. Под ред. Цыпкина Я.З. М.: Наука, 1991. 432 с.