

Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН)

# МЕТОДЫ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА В КАРДИОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

ФИЗИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Выпуск 2

Под редакцией Р. Р. Назирова

УНИВЕРСИТЕТ  
КНИЖНЫЙ ДОМ

Москва  
2010

УДК [618.19-006.6-07+616.12-008.3](084.121)(082.1)

ББК 54.10я43+55.6я43

М54

М54 **Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика.** Вып. 2 / Под ред. Р. Р. Назирова. — М. : КДУ, 2010. — 206 с. : табл., ил., цв. ил.

ISBN 978-5-98227-731-2

Настоящий сборник посвящен обсуждению физических и медицинских аспектов исследования сложных нелинейных физических процессов в организме человека. В представленных работах физики пытаются ответить на вопросы: почему происходит внезапное изменение сердечного ритма, как солнечная активность и погода на Земле влияют на самочувствие людей, как обработать рентгеновские снимки так, чтобы распознать на них ранние признаки заболевания раком груди? Те же проблемы в сборнике обсуждают врачи, затрагивая более широкий круг вопросов диагностики и лечения аритмий, в том числе опасных для жизни фибрилляций, гипертонии, а также диагностики в рентгеновской маммографии, представляя результаты клинической практики. Сборник содержит описание новых нелинейных методов исследования моделей сердечной клетки, анализ эффективности дефибрилляторов, оценку факторов риска сердечных заболеваний, описание обработки маммограмм, а также новых методов электрокардиографической диагностики высокого разрешения (дисперсионного картирования), компьютерной капилляроскопии, методики проведения кардиоверсии, которые уже нашли свое применение в повседневной практике. Статьи написаны в форме, доступной для понимания физиками медицинских, а медиками физических аспектов проблемы. В то же время в статьях поднимаются концептуальные, постановочные вопросы, ориентированные на специалистов. Сборник рассчитан на специалистов как в области нелинейной динамики, моделирования, обработки биосигналов, анализа данных, так и в области функциональной диагностики, кардиологов, кардиореаниматологов, маммологов, а также научных сотрудников и аспирантов соответствующих специальностей, разработчиков медицинской диагностической аппаратуры.

#### **Methods of Nonlinear Analysis in Cardiology and Oncology: Physicist's Approaches and Clinical Practice**

Collected articles are devoted to the physical and medical aspects of the complex nonlinear processes in the human body. As an example here, physicists are trying to answer questions: why heart rhythm may suddenly change, how Solar activity and weather on the Earth influence on human health, how to process radiographs for better discerning early signs of breast cancer? The same problems are considered by clinicians; demonstrating clinical practice results they embrace a wide range of questions from the diagnostics and treatment of arrhythmia, hypertension, as well as the resuscitation for cardiac arrest to the breast cancer diagnostics. Collected articles include new nonlinear methods of analysis of cardiac cell models, analysis of efficacy of defibrillators, an evaluation of cardiac diseases risk factor, mammographic digital image processing, as well as new methods of high resolution electrocardiography (dispersion mapping), the cardioversion, the computer capillaroscopy, that successfully implemented into clinical practice. Articles are accessible to as physicists as well as clinicians. At the same time conceptual, problematic questions are oriented to the specialists in considered fields. Collected articles are aimed at specialists in nonlinear dynamics, modelling, bio-signal processing, data analysis, at functional diagnosticians, cardiologists, specialists in resuscitation for cardiac arrest, mammologists, researchers as well as postgraduate students and medical equipment engineers.

*Редакционная коллегия:* Е. Д. Суровяткина, Т. К. Бреус, Г. Г. Иванов, В. А. Востриков, Ю. И. Гурфинкель, В. А. Горшков

УДК [618.19-006.6-07+616.12-008.3](084.121)(082.1)

ББК 54.10я43+55.6я43

ISBN 978-5-98227-731-2

© ИКИ РАН, 2010

© Оформление. Обложка. Издательство «КДУ», 2010

## Предисловие

В настоящем сборнике представлены работы физиков и врачей, нацеленные на исследование электромагнитных явлений в организме человека. Физики используют физические методы и подходы к решению проблем медицины, которые описаны врачами с точки зрения медицинской науки и клинической практики.

Физики пытаются ответить на вопросы: почему происходит внезапное изменение сердечного ритма; как солнечная активность и погода на Земле влияют на самочувствие людей; как обработать рентгеновские снимки так, чтобы распознать на них ранние признаки заболевания раком груди? Те же проблемы в сборнике обсуждают врачи, затрагивая при этом более широкий круг вопросов диагностики и лечения аритмий, в том числе опасных для жизни фибрилляций, гипертонии, а также диагностики в рентгеновской маммографии, основываясь на результатах клинической практики.

В настоящий сборник включены материалы, представленные на выездном семинаре «Методы нелинейного анализа сложных систем и их применение в медицине», который проводился под руководством заместителя директора Учреждения Российской академии наук Института космических исследований РАН (ИКИ РАН), доктора техн. наук, профессора Р. Р. Назирова 8–10 мая 2009 г. Институтом космических исследований Российской академии наук в г. Таруса. В работе семинара принимали участие сотрудники Научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Геофизического центра РАН, Российского университета дружбы народов (РУДН), Центральной клинической больницы № 1 ОАО РЖД, Московской городской клинической больницы № 60.

Главная особенность сборника заключается в том, что он представляет двустороннюю (физическую и медицинскую) объективную картину состояния проблем исследований сложных многоуровневых физических процессов в организме человека, показывая как достижения, так и множество проблем в медицине, ожидающих немедленного решения. Цель сборника — найти общий

язык между физиками и врачами и объединить усилия в исследовании сложных явлений, лежащих в основе возникновения опасных для жизни человека заболеваний.

Физики — авторы сборника — активно работают как в области исследования динамики сложных систем, нелинейных методов обработки информации, так и занимаются исследованием планет и солнечной активности. Поиск возможных приложений результатов, полученных в рамках фундаментальных исследований, привел их к медицинским задачам и сотрудничеству с высококвалифицированными специалистами в области медицины. Врачи — авторы сборника — активно занимаются проблемами возникновения, развития, диагностики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний, реаниматологии и проблемами онкологических заболеваний. Сборник представляет собой симбиоз физических и медицинских подходов к решению этих жизненно важных проблем и поэтому приобретает междисциплинарный характер.

Каждый раздел содержит статьи известных специалистов и работы молодых ученых. Физические подходы к исследованиям электромагнитных явлений в организме человека и методы диагностики в рентгеновской маммографии представлены ведущими научными сотрудниками отделов космической динамики и обработки информации и физики космической плазмы Института космических исследований РАН доктором физ.-мат. наук Суровяткиной Е. Д., доктором физ.-мат. наук Бреус Т. К., доктором техн. наук, профессором Горшковым В. А., кандидатом физ.-мат. наук Зенченко Т. А., представляющей также Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, кандидатом техн. наук Мерзлым А. М., который является также ведущим специалистом Геофизического центра РАН, и их молодыми коллегами Ожередовым В. А. и Кириленко К. В., а также сотрудником кафедры биомедицинских систем Московского государственного института электронной техники Горбуновым Б. Б. Медицинские аспекты проблемы и анализ клинической практики освещены известными врачами-кардиологами: заведующим отделом кардиологии Научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова доктором мед. наук, профессором Ивановым Г. Г., ведущим научным сотрудником того же НИЦ доктором мед. наук, профессором Востриковым В. А., заведующим терапевтическим отделением (метеопатологии) ЦКБ № 1 ОАО РЖД, научным сотрудником ИКИ РАН, доктором мед. наук Гурфинкелем Ю. И., а также главным терапевтом Московской городской клинической больницы № 60 доктором мед. наук, профессором Заславской Р. М. и их коллегами и учениками. Клинические аспекты проблемы рентгеновской маммографии освещены врачами-маммологами Российского научного центра рентгенорадиологии Росмедтехнологий доктором мед. наук, профессором Рожковой Н. И. и кандидатом мед. наук Прокопенко С. П.

Первый раздел посвящен нелинейной динамике электрических процессов в сердце и заболеваниям, связанным с нарушениями ритма сердца — аритмиями, анализу состояния проблемы и новым методам диагностики. Один из физических аспектов проблемы представлен описанием явления мультистабильности,

на основе которого можно объяснить внезапное изменение сердечного ритма и возникновение опасных для жизни аритмий (Суровяткина Е. Д.). Медицинские аспекты проблемы освещены в обзоре методов электрокардиографической диагностики, где приведен анализ состояния проблемы и обозначены перспективы развития (Иванов Г. Г. и др.). Кроме того, обсуждаются новые методы диагностики электрической нестабильности миокарда на основе ЭКГ высокого разрешения и результаты их применения в клинической практике (Эльгаили А. и др., Ахмед М. и др.). Отдельное внимание уделено вопросу гипертонической болезни, в частности, результатам анализа баланса водных секторов методом биоимпедансометрии (Кислая С. Н. и др.).

Во втором разделе обсуждаются проблемы кардиореанимации, в частности, фибрилляций — наиболее опасных для жизни аритмий. Медицинские аспекты представлены в подробном обзоре факторов, влияющих на эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий. Особое внимание уделено методике проведения кардиоверсии (Востриков В. А.). Вместе с тем приводится анализ эффективности дефибрилляторов — приборов для электроимпульсной терапии фибрилляции (Востриков В. А. и др.) и мнение разработчика дефибрилляторов о влиянии формы импульса на эффективность работы дефибриллятора (Горбунов Б. Б.).

Третий раздел посвящен солнечной активности в аспекте влияния электромагнитных полей, индуцированных воздействием Солнца и его активности, на здоровье и самочувствие людей. В подробном обзоре продемонстрировано, что космическая и земная погода представляют собой многофакторное воздействие на организм человека (Бреус Т. К.), и показано, что магнито- и метеочувствительность имеют различные индивидуальные пороги и, соответственно, вызывают или не вызывают ответные реакции (Ожередов В. А.). Обсуждается методика мониторинга артериального давления человека для определения степени его индивидуальной чувствительности к метеорологическим и геомагнитным факторам (Зенченко Т. А. и др.). Вместе с тем представлен метод компьютерной капилляроскопии, позволяющий с высокой точностью определять как морфологические параметры капилляров, так и динамические, в частности, скорость капиллярного кровотока в разных отделах капилляров. Например, используя метод компьютерной капилляроскопии, удалось установить, что во время магнитной бури резко изменяется вязкость крови, происходит замедление капиллярного кровотока и образуются агрегаты эритроцитов (Гурфинкель Ю. И. и др.). Кроме того, представлены оригинальные данные монотерапии лекарственным препаратом, который может способствовать уменьшению метеочувствительности (Заславская Р. М.).

Четвертый раздел посвящен новому методу диагностики в рентгеновской маммографии, основанному на визуализации отношения логарифмов изображений традиционных маммограмм, полученных на низкой и высокой энергиях излучения, который позволяет повысить выявляемость микрокальцинатов и делает изображение молочной железы (тканей и онкологической опухоли) более резким (Горшков В. А.); обсуждается принцип работы нового прибора —

маммографа на рассеянном рентгеновском излучении, позволяющего выявлять наличие микрокальцинатов — наиболее достоверных ранних признаков рака молочной железы (Кириленко К. В.).

Материал представлен в форме, доступной для понимания медиками физических подходов и физиками медицинских аспектов проблемы. В то же время в статьях поднимают концептуальные, постановочные вопросы, ориентированные на специалистов как физиков, занимающихся исследованием физических процессов в сложных нелинейных системах, так и врачей-кардиологов — аритмологов, кардиореаниматологов, а также маммологов. Сочетание доступности изложения с глубиной способствует развитию взаимопонимания сторон и продвижению новейших физических методов и подходов в клиническую практику.

*Р. Р. Назиров, Е. Д. Суровяткина*

**Выпуск 1** был составлен по докладам, представленным на семинаре «Методы численного моделирования актуальных задач», проходившем 11–13 февраля 2009 г. на базе гостиницы «Интеркосмос» Института космических исследований Российской академии наук (ИКИ РАН) (с 08.2009 г. — Учреждение Российской академии наук Институт космических исследований РАН) (Труды Семинара по вычислительным технологиям в естественных науках. Вып. 1. Вычислительная физика / Под ред. Р. Р. Назирова. — М.: КДУ, 2009. — 288 с. : ил.).

**1. НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
В СЕРДЦЕ, ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ И НОВЫЕ МЕТОДЫ  
ДИАГНОСТИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА**





## ЯВЛЕНИЕ МУЛЬТИСТАБИЛЬНОСТИ В ДИНАМИКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА

Е. Д. Суровяткина

*Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

В этом исследовании предлагается новый подход к решению классической проблемы электрофизиологии, связанной с внезапным изменением сердечного ритма. Явление мультистабильности предлагается как ключевой механизм, обеспечивающий внезапное переключение сердечного ритма из одного режима в другой. Путем бифуркационного анализа модели сердечной клетки человека показано, что в результате запаздывающего или предварительного импульса при малых периодах стимуляции ритм 1:1 может переключаться, в частности, в ритм 2:1, и наоборот. На основе мультистабильности может быть объяснено внезапное возникновение и исчезновение вентрикулярной тахикардии и других опасных аритмий, которые могут привести к внезапной сердечной смерти.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в кардиологии и электрофизиологии, природа явления внезапного возникновения опасных для жизни аритмий все еще не поддается феноменологическому описанию (*Rubart, Zipes, 2005*). Многие аспекты проблемы внезапного изменения сердечного ритма все еще остаются не понятными и в совокупности представляют собой “bewildering complexity” (*Karma, Gilmour, 2007*) — пазл, или головоломку.

Феномен внезапного возникновения аритмий относится к ряду электрических явлений в сердце. По сегодняшним представлениям, мембрана сердечной клетки (кардиомиоцита) в электрохимическом отношении представляет собой оболочку, обладающую разной проницаемостью для различных ионов. Она как бы разделяет два раствора электролитов, различающихся по своему составу. Когда клетка находится в спокойном (невозбужденном) состоянии, ионы по разные стороны мембраны создают относительно стабильную разность потенциалов, называемую потенциалом покоя. Потенциал мембраны может изменяться под действием различных стимулов. Искусственным стимулом может служить электрический ток, подаваемый на внешнюю или внутреннюю сторону мембраны через электрод. В естественных условиях стимулом часто служит химический сигнал от соседних клеток. При воздействии стимула резко изменяется проницаемость мембраны по отношению к различным ионам натрия  $\text{Na}^+$ , калия  $\text{K}^+$ , кальция  $\text{Ca}^{2+}$ . Это приводит к изменению ионных потоков

через клеточную мембрану и, следовательно, к изменению потенциала покоя. Разность концентраций ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  внутри и вне клетки является источником электродвижущей силы, обуславливающей возникновение как потенциала покоя, так и потенциала действия. Потенциалом действия (ПД) называют процесс возбуждения, перемещающийся по мембране живой клетки, по сути своей представляющий электрический разряд — быстрое кратковременное изменение потенциала на небольшом участке мембраны возбудимой клетки. Таким образом, проникновение ионов натрия  $\text{Na}^+$ , калия  $\text{K}^+$ , кальция  $\text{Ca}^{2+}$  и других через мембрану мышечной клетки лежит в основе возникновения электрических явлений в сердце.

Динамика электрической активности кардиомиоцитов обусловлена как внутриклеточными процессами, так и динамикой электрических импульсов, распространяющихся по проводящей системе сердца и воздействующих на клетки миокарда.

Как известно (Kleber, Rudy, 2004), электрический сигнал, генерируемый единичной клеткой, репрезентативен (специфичен) для всего сердца. Следовательно, описание динамики электрической активности одной изолированной сердечной клетки поможет продвинуться в понимании динамики электрических процессов сердца в целом.

Математические модели и компьютерное моделирование являются важным инструментом в исследовании сердца на всех уровнях — от ионного, клеточного, мускульного до органа в целом (Winslow et al., 2000; Bassingthwaight et al., 2009; Noble, 2008).

Ионная модель клетки представляет собой систему дифференциальных уравнений, каждое из которых описывает поток ионов определенного вида через ионный канал определенного вида. В зависимости от детализации количество уравнений может варьироваться от двух до 70. Система уравнений составляется на основе закона Кирхгофа для электрической цепи конденсаторов, где каждый конденсатор имитирует работу ионного канала. Такой принцип построения ионной модели был предложен Аланом Ходжкиным и Эндрю Хаксли (Alan Lloyd Hodgkin и Andrew Huxley) (Hodgkin, Huxley, 1952), которыми была установлена ионная природа потенциала действия и впервые постулировано существование ионных каналов. За эту работу в 1962 г. авторы были удостоены Нобелевской премии в физиологии и медицине.

В 1962 г. Денисом Нобелем (Denis Noble) была разработана первая ионная модель клеток системы электрического проведения, а именно волокон Пуркинью (Noble, 1962). С тех пор было создано более чем 100 ионных моделей (Gray et al., 1998; Guevara, 1984; Clancy, Rudy, 1999; Garfinkel et al., 2000 и др.).

Несмотря на повышенный интерес исследователей к созданию ионных моделей, их динамические свойства все еще не поддаются систематическому описанию, поэтому динамика сердечных клеток остается непредсказуемой, что препятствует использованию результатов моделирования в клинической практике.

Данная работа нацелена на описание одного нелинейного явления, так называемой мультистабильности, которое, как было показано в экспериментах на

клетках животных (*Yehia et al.*, 1999; *Mines*, 1913; *Hall et al.*, 1999; *Lewis, Guevara*, 1990), присуще динамике электрической активности клеток желудочков и предсердий, а потому должно наблюдаться и на ЭКГ всего сердца. Важность этого явления для динамики всего сердца заключается в том, что на основе мультистабильности может быть объяснено внезапное изменение сердечного ритма, которое может привести к фатальным аритмиям, таким как вентрикулярная тахикардия и вентрикулярные фибрилляции, и стать причиной внезапной сердечной смерти.

### МУЛЬТИСТАБИЛЬНОСТЬ

Мультистабильность заключается в возможности одновременного сосуществования нескольких устойчивых состояний системы, при этом разные устойчивые состояния реализуются из различных начальных условий. Это значит, что в режиме мультистабильности при определенных условиях система может переключаться из одного состояния в другое и обратно.

На примере клетки мультистабильность проявляется следующим образом. Если клетку периодически стимулировать короткими электрическими импульсами, то при умеренной частоте стимуляции на каждый стимул клетка откликается одиночным импульсом. Однако при увеличении частоты стимуляции устойчивость такого «правильного режима» (1 стимул → 1 отклик) теряется, и отклик системы начинает меняться от стимула к стимулу, принимая сложный характер (2:2; 2:1; 4:3 и т. д.). В некотором интервале значений периода стимуляции из определенных начальных условий могут быть реализованы как «правильный», так и «неправильные» (сложные) режимы, т. е. проявляется мультистабильность, как это было показано в экспериментах в ряде исследований (*Yehia et al.*, 1999; *Lewis, Guevara*, 1990) и путем численного моделирования в работах (*Zemlin et al.*, 2002; *Surovyatkina et al.*, 2007).

Еще в начале XX века в научной литературе по электрофизиологии стали появляться сообщения о сосуществовании двух разных ритмов. В публикации Джорджа Ральфа Майнса (*Mines*, 1913) речь шла о сосуществовании двух определенных типов аритмии и возможности переключения одного ритма в другой путем своевременного стимула. Во второй половине XX в. в экспериментах на живых клетках и фрагментах сердечной ткани были обнаружены несколько форм бистабильности, например, когда ритм 1:1 сосуществует с ритмом 2:1, или 1:1 — с 2:2 ритмом (*Yehia et al.*, 1999; *Hall et al.*, 1999; *Lewis, Guevara*, 1990). Бистабильность также была обнаружена в численных экспериментах на ряде ионных моделей (*Yehia et al.*, 1999; *Hall et al.*, 1999; *Lewis, Guevara*, 1990; *Zemlin et al.*, 2002). Однако во всех экспериментах как на клетках, так и на моделях, отмечалось отсутствие стабильности результата, который не всегда удавалось повторить на другой клетке (других установках модели) при тех же условиях эксперимента. Кроме того, ввиду того, что эксперименты проводились на клетках сердца разных животных — кролика, морской свинки, цыпленка, — количественно сопоставить результаты было чрезвычайно сложно. Ситуация

напоминала рассыпанные пазлы, которые никак не удавалось собрать в общую картину.

В наших работах (Surovyatkina et al., 2007; Surovyatkina et al., 2010) было показано, что проблема нестабильности результатов заключалась в протоколах стимуляции, которые использовались при экспериментах на клетках и при численном моделировании. В этих работах был предложен новый протокол, который позволяет исследовать любую ионную модель клетки на мультистабильность, включая модель сердечной клетки человека.

## МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

Численное моделирование проводилось на модели Тен Тушер и Панфилова (ТТ06-модель) (Ten Tusscher, Panfilov, 2006) изолированной клетки миокарда желудочка. Все параметры модели соответствуют значениям, приведенным в описании модели (Ten Tusscher, Panfilov, 2006). Из четырех установок модели, соответствующих различным значениям максимального угла наклона касательной к кривой восстановления (max restitution slope), для демонстрации результатов выбрана установка, соответствующая так называемой flat restitution curve — относительно плоской кривой восстановления — Slope 0.7 (таблица).

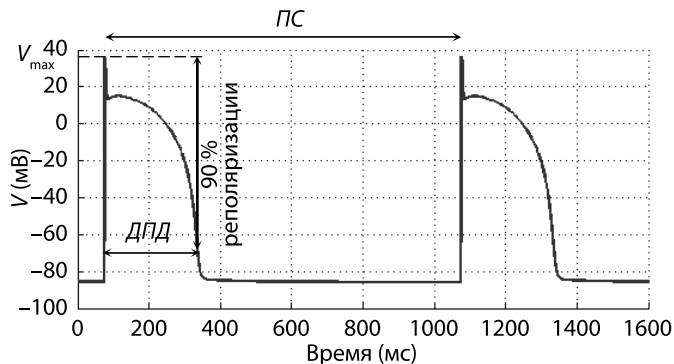
Значения параметров модели Тен Тушер и Панфилова (Ten Tusscher, Panfilov, 2006), используемые при численном моделировании

Параметры	Максимальная проводимость быстрого тока калия $G_{Kr}$	Максимальная проводимость медленного тока калия $G_{Ks}$	Максимальная проводимость тока кальция $G_{pCa}$	Максимальная проводимость тока калия $G_{pK}$	Временная константа инактивации $f$ -гейта $\tau_{f-inact}$
Slope 0.7	0,134	0,27	0,01619	0,073	$\times 0,6$

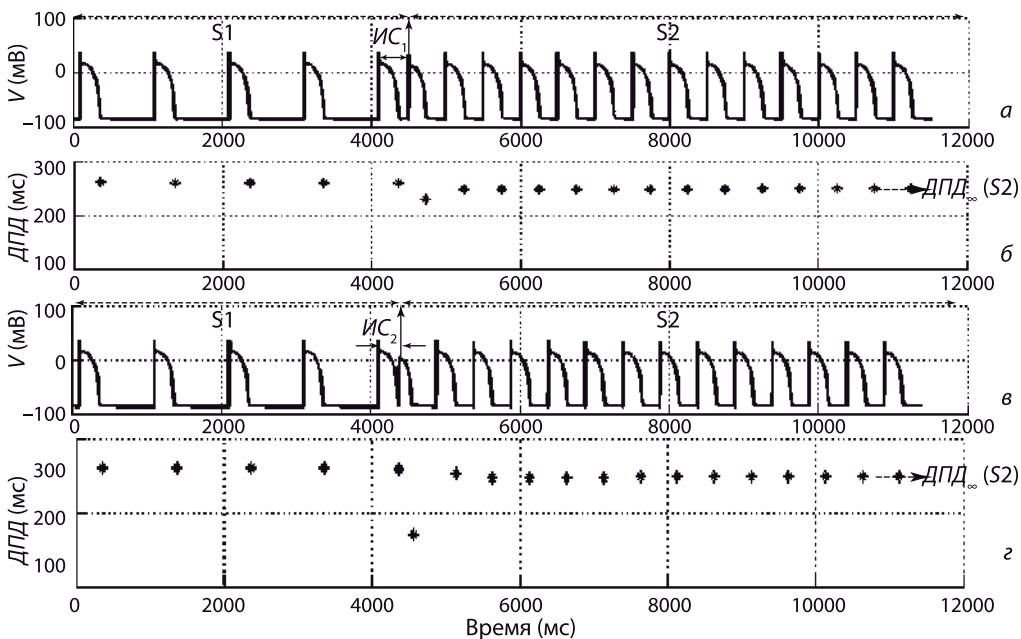
Необходимо отметить, что другие установки модели, представленные в работе (Ten Tusscher, Panfilov, 2006), также подвергались анализу, например, результат для Slope 1.8 представлен в нашей работе (Surovyatkina et al., 2010).

При компьютерном моделировании электрических процессов, происходящих при периодическом возбуждении кардиомиоцита, модель клетки подвергалась периодическому воздействию короткими (продолжительностью 1 мс) прямоугольными импульсами с амплитудой  $I_{stim} = 38$  мкА/см<sup>2</sup> с постоянным значением периода стимуляции — ПС (так называемый в кардиологии «жесткий» ритм). Длительность потенциала действия измерялась на уровне 90 % реполяризации, так как это показано на рис. 1.

Последовательность потенциалов действия, полученная путем протокола стимуляции, описанного в работах (Surovyatkina et al., 2007; Surovyatkina et al., 2010) на ТТ06-модели, показана на рис. 2. Как видно из графика, в результате периодического возбуждения после некоторого переходного процесса устанавливается синхронизация между внутри- и внеклеточными процессами и



**Рис. 1.** Характеристики потенциала действия: длительность потенциала действия (ДПД), измеряемая на уровне 90 % реполяризации, период стимуляции ПС (время между двумя последовательными стимулами),  $V_{max}$  — максимальная амплитуда потенциала действия, значение которой используется для определения уровня 90 % реполяризации



**Рис. 2.** Двухэтапный протокол стимуляции, используемый при численных экспериментах на модели желудочкового кардиомиоцита Тен Тусшер и Панфилова (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006*): *a* — первая «подготовительная» стадия стимуляции (S1), проводится при ПС = 1000 мс, вторая стадия стимуляции «операционная» (S2), проводится при ПС = 500 мс, интервал сцепления  $IC_1 = 400$  мс, для обеих стадий амплитуда стимуляции  $I_{stim} = 38$  мкА/см<sup>2</sup>; *б* — текущие значения ДПД, которые в результате длительной стимуляции притягиваются к устойчивому значению  $ДПД_{\infty}(S2)$ ; *в* — протокол, аналогичный случаю *a*, но с другим интервалом сцепления —  $IC_2 = 280$  мс, при этом последовательность ДПД сходится к тому же значению  $ДПД_{\infty}(S2)$  (*з*)

процессом стимуляции и достигается устойчивое состояние, которое в данной задаче характеризуется устойчивым значением длительности потенциала действия  $ДПД_{\infty}$ .

Осцилляции текущих значений  $ДПД$  с переходом к устойчивому значению  $ДПД_{\infty}$  также показаны на рис. 2. Задача исследования — найти устойчивые состояния системы при различных периодах стимуляции ( $ПС$ ).

Несмотря на то, что в природе такие устойчивые состояния могут не достигаться, поскольку «жесткий» ритм не может держаться достаточно долго, задача об устойчивых состояниях чрезвычайно важна — потому что знания об устойчивых состояниях необходимы для прогноза будущего поведения системы. Это легко понять из простых соображений — при отклонении от положения равновесия после некоторого переходного процесса система стремится занять устойчивое состояние, значит, если известно устойчивое состояние, результат переходного процесса становится предсказуемым. Даже при периодическом изменении  $ПС$ , так как это и происходит в сердечном ритме, в сигнале клетки будут наблюдаться переходные процессы, которые всегда будут притягиваться к устойчивым состояниям, зависящим как от внутренних характеристик клетки, так и от характеристик внеклеточной среды, а также от характера/протокола стимуляции.

Как отмечалось выше, в мультистабильных системах, когда несколько устойчивых состояний сосуществуют, начальные условия играют определяющую роль в прогнозе будущего поведения системы. Поэтому при определении устойчивых состояний применялся предложенный в наших предыдущих работах (*Surovyatkina et al., 2007; Surovyatkina et al., 2010*) протокол, в котором начальные условия фиксируются с помощью интервала сцепления между двумя этапами стимуляции. Последовательность потенциалов действия, полученная в результате применения протокола стимуляции на ТТ06-модели, представлена, как указывалось выше, на рис. 2.

### МУЛЬТИСТАБИЛЬНОСТЬ В ДИНАМИКЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВОГО КАРДИОМИОЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Применим описанный выше протокол стимуляции к ТТ06-модели. Заметим, что на первом этапе стимуляции во всех проводимых численных экспериментах период стимуляции имеет одинаковую величину  $ПС (S1) = 1000$  мс для того, чтобы задать одинаковые начальные условия в серии экспериментов и обеспечить сопоставимость результатов. На втором этапе значение периода стимуляции  $ПС (S2)$  постоянно в течение одного эксперимента, но меняется (уменьшается от 800 до 40 мс с шагом 1 мс) в каждой серии экспериментов. Внутри одной серии экспериментов с одинаковыми значениями периодов стимуляции на первой и второй стадиях установим различные интервалы сцепления  $ИС$  и тем самым изменим начальные условия на втором этапе стимуляции.

При достаточно больших значениях периода стимуляции, например,  $PC(S2) = 900, 700, 400$  мс, изменение интервала сцепления не влияет на результат второго этапа стимуляции, и последовательность потенциалов действия сходится к одному и тому же состоянию с единственным устойчивым значением длительности потенциала действия  $ДПД_{\infty}$ .

При малых значениях периода стимуляции, например, при  $PC(S2) = 235$  мс картина качественно меняется (рис. 3). Как видно на рис. 3, при  $IC = 400$  мс в результате второго этапа стимуляции последовательность потенциалов действия сходится к устойчивому ритму 2:1, тогда как при  $IC = 280$  мс устанавливается устойчивый ритм 1:1. Таким образом, при данном значении периода стимуляции  $PC(S2) = 235$  мс проявляется свойство мультистабильности, когда два различных режима — 1:1 и 2:1 — сосуществуют, но каждый из двух режимов реализован из различных начальных условий, которые были установлены разными интервалами сцепления —  $IC = 400$  и  $280$  мс.

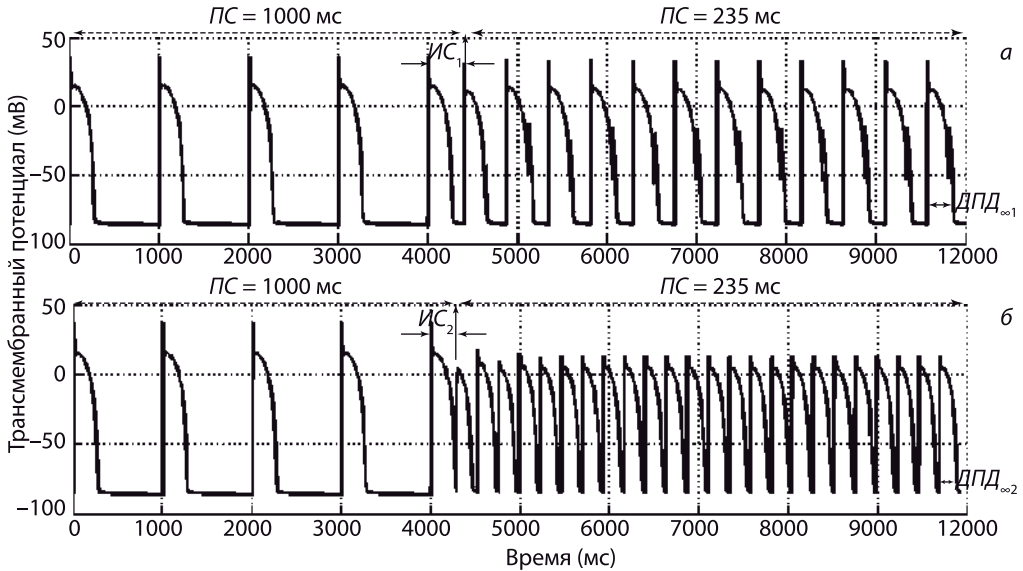
Сосуществующие устойчивые режимы могут переключаться с одного на другой в том случае, если интервал сцепления попадет в ту зону начальных значений, которая притягивает последовательность потенциалов действия к другому режиму. Иллюстрацией такого переключения служит рис. 4.

Рассмотренный выше пример мультистабильности на последовательности потенциалов действия, полученной для единственного значения периода стимуляции  $PC(S2) = 235$  мс, но с разными интервалами сцепления, представляет собой одну серию экспериментов. В данной серии установлено, что значению  $PC(S2) = 235$  мс соответствуют два устойчивых значения длительности потенциала действия  $ДПД_{\infty 1} = 274$  мс и  $ДПД_{\infty 2} = 187,4$  мс.

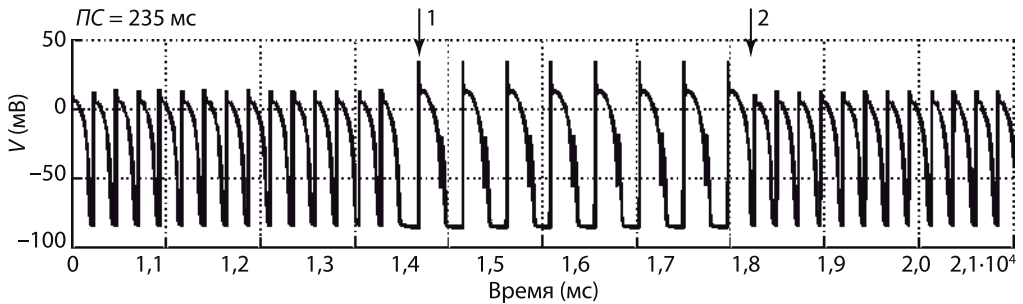
Проведем аналогичные серии экспериментов для разных значений периодов стимуляции  $PC(S2)$  и зафиксируем установившиеся значения  $ДПД_{\infty}$ . Результаты всех проведенных серий экспериментов поместим на один график зависимости  $ДПД_{\infty}$  от  $PC(S2)$ . Полученный график, называемый бифуркационной диаграммой, представлен на рис. 5.

Основная цель построения бифуркационной диаграммы состоит в том, чтобы определить устойчивые режимы и критические точки, в которых происходит смена устойчивых режимов, так называемые точки бифуркации. Будем рассматривать две бифуркационные диаграммы, соответствующие тем же двум интервалам сцепления —  $IC = 400$  мс и  $IC = 280$  мс, которые были рассмотрены в предыдущих примерах.

Как видно из графиков, независимо от интервала сцепления ( $IC = 400$  мс или  $IC = 280$  мс) при переходе от периода стимуляции  $PC(S1) = 1000$  мс к любому  $PC(S2) > 245$  мс последовательность потенциалов действия всегда сходится к единственному значению  $ДПД_{\infty}$ , т. е. к установившемуся ритму 1:1. Поэтому в области периодов стимуляции  $PC(S2) > 245$  мс бифуркационные диаграммы для разных интервалов сцепления ( $IC$ ) совпадают, и устойчивые значения  $ДПД_{\infty}$  для каждого  $PC(S2)$  выстраиваются в единственную ветвь, которая является нисходящей в силу известного свойства потенциала действия — при уменьшении периода стимуляции длительность потенциала действия  $ДПД$  сокращается.

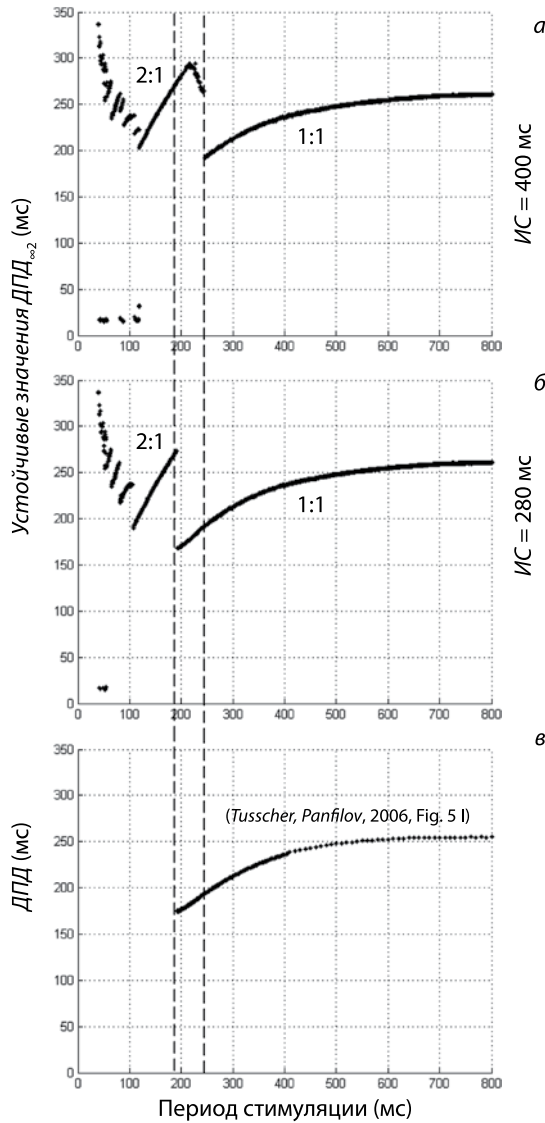


**Рис. 3.** Проявление мультистабильности в желудочковом кардиомиоците человека (модель Тен Тушер и Панфилова, *Ten Tusscher, Panfilov*, 2006). Имитируется внезапное изменение сердечного ритма:  $PC(S1) = 1000$  мс,  $PC(S2) = 235$  мс, амплитуда стимуляции  $I_{stim} = 38$  мкА/см<sup>2</sup>. Величина интервала сцепления  $IC$  по существу определяет начальные условия для второго этапа стимуляции:  $IC_1 = 400$  мс (а),  $IC_2 = 280$  мс (б). В результате применения описанных протоколов на рисунке а устанавливается ритм 2:1 с устойчивым значением  $DПД_{\infty 1}$ , а на рисунке б — ритм 1:1 с устойчивым значением  $DПД_{\infty 2}$



**Рис. 4.** Пример переключения ритма 1:1 в ритм 2:2 и обратно в ритм 1:1 при постоянной частоте стимуляции  $PC = 235$  мс. Ритм 1:1 переключается в ритм 2:1 за счет запаздывающего стимула, помеченного стрелкой 1, а обратное переключение из ритма 2:1 в ритм 1:1 происходит за счет запаздывающего стимула, помеченного стрелкой 2





**Рис. 5.** Мультистабильность в динамике желудочкового миоцита человека (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006*): *а, б* — бифуркационные диаграммы ТТ06-модели, показывающие устойчивые значения  $ДПД_{\infty}$ , соответствующие периоду стимуляции  $ПС$ , где значения  $ДПД_{\infty}$  получены при использовании протокола стимуляции с фиксированным интервалом сцепления  $ИС$  (*Surovyatkina et al., 2007; Surovyatkina et al., 2010*) —  $ИС=400$  мс (*а*) и  $ИС=280$  мс (*б*); область мультистабильности обозначена штриховыми линиями; *в* — динамическая кривая восстановления, построенная с использованием традиционного протокола — dynamic restitution protocol (*Koeller et al., 1998*); этот график, воспроизводящий результат, полученный авторами данной модели в работе (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006, Fig. 5 I*), показывает, что традиционный подход, используемый для получения кривой восстановления, не позволяет выявить мультистабильность в системе

В диапазоне значений  $192 < PC(S2) < 245$  мс, в зависимости от интервала сцепления, последовательность потенциалов действия сходится к одному из двух возможных установившихся ритмов: 2:1 (см. рис. 5а) или 1:1 (см. рис. 5б). При этом на бифуркационной диаграмме (см. рис. 5а), соответствующей  $IC=400$  мс при значении  $PC(S2)=245$  мс, происходит резкая смена режима — гладкая центральная ветвь прерывается и возникает верхняя ветвь, что отражает резкий переход из ритма 1:1 в ритм 2:1, тогда как на бифуркационной диаграмме (см. рис. 5б), соответствующей другому значению интервала сцепления,  $IC=280$  мс, имеет место плавное продолжение нисходящей центральной ветви вплоть до значений  $PC(S2)=192$  мс, что означает существование установившегося ритма 1:1. Таким образом, бифуркационные диаграммы позволяют определить интервал значений периодов стимуляции ( $PC$ ), в котором два ритма (1:1 и 2:1) могут сосуществовать, т. е. интервал мультистабильности.

При значениях  $PC(S2) < 192$  мс бифуркационные диаграммы в основном совпадают опять (за исключением коротких островков мультистабильности, не выделенных на рисунке). Однако теперь, при любых интервалах сцепления, последовательность потенциалов действия сначала сходится к единственному режиму 2:1, который соответствует верхней ветви бифуркационной диаграммы, а при дальнейшем уменьшении  $PC(S2)$  реализуется каскад сложных режимов (3:1, 6:2 и т. д.). Однако эта область коротких периодов стимуляции выходит за рамки физиологических реалий и в данной работе обсуждаться не будет.

Необходимо отметить, что авторы (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006*), разработавшие модель желудочкового миоцита, не обнаружили в ней свойства мультистабильности, представленного в настоящей работе, в силу того, что использовали традиционный протокол стимуляции (dynamic restitution protocol (*Koeller et al., 1998*)) для поиска альтернанса (нестабильности). Результат применения “dynamic restitution protocol” к модели ТТ06 представлен на рис. 5 в. Полученный график полностью аналогичен результату, представленному в работе (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006, Fig. 5 I*). Как видно на рисунке, при использовании данного протокола вместо двух ветвей бифуркационной диаграммы выявляется только одна ветвь, т. е. зона мультистабильности остается не обнаруженной. Вопреки выводам авторов работы (*Ten Tusscher, Panfilov, 2006*) о том, что в исследованной области периодов стимуляции не обнаружено, результаты, представленные в настоящей работе, показывают, что в той же исследованной области при  $IC = 400$  мс и  $IC = 280$  мс в интервале периодов стимуляции от 245 до 192 мс (т. е. на протяжении 53 мс) существует зона мультистабильности, где два типа ритмов (2:1 и 1:1) могут сосуществовать и переключаться из одного в другой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе показывается, что свойство мультистабильности присуще электрическим процессам не только в сердечных клетках животных, как это было известно ранее, но и характерно для электрической ак-

тивности желудочковых кардиомиоцитов человека. В частности, показано, как в результате запаздывающего или предварительного импульса ритм 1:1 при малых периодах стимуляции, соответствующий желудочковой тахикардии, может переключаться в ритм 2:1, соответствующий блоку проведения электрического импульса в сердце, и наоборот. Полученный результат численного моделирования может пролить свет на проблему внезапного возникновения аритмий вообще и рассматривается как один из возможных спусковых механизмов развития опасных для жизни аритмий.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bassingthwaighe J., Hunter P., Noble D.* (2009) The Cardiac Physiome: Perspectives for the Future // *Experimental Physiology*. 2009. V. 94(5). P. 597–605.
- Clancy C. E., Rudy Y.* (1999) Linking a Genetic Defect to its Cellular Phenotype in a Cardiac Arrhythmia // *Nature*. 1999. V. 400. P. 566–569.
- Garfinkel A., Kim Y.-H., Voroshilovsky O., Qu Z., Kil J. R., Lee M.-H., Karaguezian H. S., Weiss J. N., Chen P.-S.* (2000) // *Proc. Nat. Acad. of Sciences. USA*. 2000. V. 97(11). P. 6061–6066.
- Gray R. A., Pertsov A. M., Jalife J.* (1998) Spatial and Temporal Organization During Cardiac Fibrillation // *Nature*. 1998. V. 392(6671). P. 75–78.
- Guevara M. R.* (1984) Chaotic Cardiac Dynamics: Doctoral thesis. Montreal: McGill University, 1984.
- Hall G. M., Bahar S., Gauthier D. J.* (1999) Prevalence of Rate-Dependent Behaviors in Cardiac Muscle // *Physical Rev. Letters*. 1999. V. 82. P. 2995–2998.
- Hodgkin A., Huxley A.* (1952) A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve // *J. Experimental Physiology*. 1952. V. 117. P. 500–544.
- Karma A., Gilmour R. F.* (2007) Nonlinear Dynamics of Heart Rhythm Disorders // *Physics Today*. Mar. 2007. P. 51–57.
- Kleber A. G., Rudy Y.* (2004) Basic Mechanisms of Cardiac Impulse Propagation and Associated Arrhythmias // *Physiological Rev.* 2004. V. 84. P. 431–488.
- Koeller M. L., Riccio M. K., Gilmour R. F. Jr.* (1998) Dynamic Restitution of Action Potential Duration During Electrical Alternans and Ventricular Fibrillation // *American J. Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 1998. V. 275. P. 1635–1642.
- Lewis T. J., Guevara M. R.* (1990) Chaotic Dynamics in an Ionic Model of the Propagated Cardiac Action Potential // *J. Theoretical Biology*. 1990. V. 146. P. 407–432.
- Mines G. R.* (1913) On Dynamic Equilibrium in the Heart // *J. Physiology (London)*. 1913. V. 46. P. 349–383.
- Noble D.* (1962) A Modification of the Hodgkin-Huxley Equations Applicable to Purkinje Fibre Action and Pace-Maker Potentials // *J. Physiology*. 1962. V. 160. P. 317–352.
- Noble D.* (2008) Computational Models of the Heart and Their use in Assessing the Actions of Drugs // *J. Pharmacological Sciences*. 2008. V. 107(2). P. 107–117.
- Rubart M., Zipes D. P.* (2005) Mechanisms of Sudden Cardiac Death // *J. Clinical Investigation*. 2005. V. 115(9). P. 2305–2315.
- Surovyatkina E., Egorchenkov R., Ivanov G.* (2007) Multistability as Intrinsic Property of a Single Cardiac Cell: a Simulation Study // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Proc. Conf.* 1-4244-0788-5/07. 2007. P. 927–930.

- Surovyatkina E., Noble D., Gavaghan D., Sher A.* (2010) Multistability Property in Cardiac Ionic Models of Mammalian and Human Ventricular Cells. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. DOI:10.1016 / *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. Feb. 2010.
- Ten Tusscher K. H. W. J., Panfilov A. V.* (2006) Alternans and Spiral Breakup in a Human Ventricular Tissue Model // *American J. Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 2006. V. 291. P. H1088–H1100.
- Winslow R. L., Scollan D. F., Homes A., Yung C. K., Zhang J., Jafri M. S.* (2000) Electrophysiological Modelling of Cardiac Ventricular Function: From Cell to Organ // *Annu. Rev. Biomedical Engineering*. 2000. V. 2. P. 119–155.
- Yehia A. R., Jeandupeux D., Alonso F., Guevara M. R.* (1999) Hysteresis and Bistability in the Direct Transition from 1:1 to 2:2 Rhythm in Periodically Driven Single Ventricular Cells // *Chaos*. 1999. V. 9(4). P. 916–931.
- Zemlin Ch., Storch E., Herzog H.* (2002) Alternans and 2:1 Rhythms in an Ionic Model of Heart Cells // *BioSystems*. 2002. V. 66. P. 1–10.

## MULTISTABILITY PHENOMENON IN DYNAMICS OF ELECTRICAL ACTIVITY OF HUMAN CARDIAC CELL

**E. D. Surovyatkina**

*Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow*

New insight into the classical electrophysiological problem of the sudden change in heart rhythm is provided. Multistability phenomenon is considered as a key mechanism provided the sudden switch in heart rhythm from one regime to another. Using numerical simulation of human ventricular myocyte model it is shown that a premature or a delayed stimulus at short period of stimulation may suddenly convert the 1:1 rhythm, in particular, into the 2:1 rhythm or *vice versa*. The multistability phenomenon makes it possible to give explanation of sudden triggering and disappearing of ventricular tachyarrhythmia and other dangerous arrhythmias that can lead to sudden cardiac death.

## НОВЫЕ МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Г. Г. Иванов<sup>1</sup>, А. Эльгаили<sup>2</sup>, М. Ахмед<sup>2</sup>, А. М. Каждан<sup>2</sup>, М. Ю. Орквасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии  
(НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН),  
кафедра госпитальной терапии, Москва

В работе обозначены новые и перспективные пути развития ЭКГ-систем. Подчеркивается клиническая необходимость и экономическая целесообразность решения этих проблем. Одним из значимых путей является анализ микроколебаний в ЭКГ-сигнале.

Важнейшей тенденцией современного этапа развития ЭКГ-диагностики является расширение круга диагностических задач, которые могут решаться с использованием новых методов. Они разрабатываются на основе последних достижений электрофизиологии, биофизики, информатики, математического моделирования и компьютерных технологий. В настоящее время в клинике анализируется только часть существующей электрофизиологической информации, получаемой по данным ЭКГ 12 стандартных отведений и базирующейся на описании контурного анализа и оценке нарушений ритма. Современная электрокардиография далеко ушла от традиционного клинического анализа электрокардиограммы и располагает новыми технологиями, позволяющими, на основе применения специальных методов анализа ЭКГ-сигнала, судить об энергетических и обменных процессах в миокарде на молекулярно-клеточном уровне. Разработка новых методов исследования электрической нестабильности миокарда и неинвазивной оценки его электрофизиологических свойств позволит снизить число случаев внезапной сердечной смерти и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время в компьютерных электрокардиографических системах реализуется более строго биофизически обоснованный подход к параметризации кардиоэлектрического потенциала, требующий специального преобразования измеренных сигналов отведений на основе дополнительных сведений о физической структуре сердца и тела. Используются математические модели с интеграцией известных принципов врачебной логики и биофизических данных в единой алгоритмической схеме.

Регистрируемый с поверхностных электродов ЭКГ-сигнал, отражая функцию или дисфункцию специфических ионных каналов и являясь интеграцией

электрофизиологического феномена миллионов миоцитов, содержит важную дополнительную информацию, не видимую на стандартной ЭКГ и не доступную для анализа стандартными технологиями анализа ЭКГ-сигнала.

В здоровом сердце при де- и реполяризации миокарда при каждом сокращении имеются небольшие колебания амплитуды и длительности ЭКГ-сигнала, которые могут быть обусловлены различными физиологическими факторами, как, например, ротацией сердца и дыханием, изменениями частоты сердечных сокращений и длительностью предшествующего диастолического интервала, колебаниями системной и внутриволостной гемодинамики, инотропными и/или вегетативными влияниями и др. При патологии миокарда появляются дополнительные факторы, ассоциирующиеся с ишемией и нарушениями локальных электрических процессов в миокарде. Существует ряд новых технологий, которые не только являются многообещающими для будущего, но уже сегодня находят свое применение в повседневной клинической практике для диагностики ишемии миокарда и оценки нарушений электрических свойств миокарда. При анализе ЭКГ-сигнала, кроме выявления аритмий и измерения смещения сегмента *ST*, могут быть измерены и другие электрофизиологические переменные. К методам анализа таких переменных относятся: альтернация *T*-зубца — *TWA* (*T-Wave Alternans*), дисперсия интервалов *Q-T*, *QRS* и *T*-зубца, сигнал — усредненный анализ, метод дисперсионного картирования (ДК), турбулентности сердечного ритма и др.

Электрическая нестабильность миокарда и электрическая негетогенность миокарда предсердий и желудочков может быть оценена при использовании новых электрокардиографических технологий. Имеются аргументированные данные об информативности их использования для диагностики ишемии и нарушений электрических свойств миокарда. Обоснованность данных подходов базируется на представлении о том, что электрофизиологическая альтернация клеток и их мембран ассоциируется с ремоделированием после эпизода ишемии или перенесенного инфаркта миокарда, участвует в аритмогенезе, а также развитии «электромеханического несоответствия» в зонах миокардиальной дисфункции. Отражая электрическое ремоделирование, новые методы являются «чувствительным» индикатором происходящих на уровне клеточных мембран патологических процессов. Поэтому, если контролировать характеристики, обусловленные микроколебаниями ЭКГ, можно получить информацию о развитии патологического процесса с упреждением, т. е. на ранних стадиях.

Адекватная неинвазивная оценка, включающая электрокардиографические методы диагностики ишемических изменений и энергетического метаболизма миокарда, является клинически обоснованной необходимостью. Комплексный анализ показателей изменений электрофизиологических свойств миокарда представляется важным аспектом нового методологического подхода для оценки тяжести ишемического повреждения миокарда, прогноза течения ишемической болезни сердца, определения показаний для превентивной «агрессивной» терапии и оценки ее эффективности у больных с ишемической болезнью сердца, электрической нестабильности миокарда.

**NEW METHODS OF ECG DIAGNOSTICS:  
STATE-OF-THE-ART AND DEVELOPMENT TRENDS**

**G. G. Ivanov<sup>1</sup>, A. Ael-Gaili<sup>2</sup>, M. Ahmed<sup>2</sup>, A. M. Kazhdan<sup>2</sup>, M. Ju. Orkvasov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

<sup>2</sup> *Moscow Peoples' Friendship University of Russia*

In work new and perspective ways of development ECG-systems are designated. Clinical necessity and economic feasibility of the decision of these problems are emphasized. One of significant ways is the analysis of micro-alternance in the ECG-signals.

## АНАЛИЗ БАЛАНСА ВОДНЫХ СЕКТОРОВ МЕТОДОМ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С. Н. Кислая<sup>2</sup>, М. Ю. Орквасов<sup>2</sup>, Т. В. Павлюк<sup>2</sup>, Г. Г. Иванов<sup>1</sup>, А. М. Каждан<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии  
(НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН),  
кафедра госпитальной терапии, Москва

Работа посвящена изучению возможностей клинического применения метода биоимпедансометрии для оценки динамики содержания воды, начальных нарушений водного баланса у больных с гипертонической болезнью, не имеющих явных клинических признаков изменения водного баланса. Выявлены клинически не выраженные изменения состояния водного баланса у больных гипертонической болезнью. Более чувствительными к изменениям оказались показатели реально измеренного импеданса, преимущественно импеданса конечностей на низких частотах.

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одним из самых распространенных заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста. Часть лекарственных средств, применяемых для ее лечения, реализуют свой антигипертензивный эффект, воздействуя на водный баланс организма. Речь идет, прежде всего, о диуретиках, которые продолжают занимать важное место в лечении артериальной гипертензии. Также широко используется группа так называемых периферических вазодилататоров, оказывающих гипотензивное действие путем расширения резистивных сосудов с последующим перераспределением жидкости в пользу периферии. Так как среди больных гипертонической болезнью преобладают пациенты в возрасте от 40 лет и старше, у них нередко имеются различные сопутствующие заболевания, в связи с которыми они могут получать и другие группы препаратов, способных оказывать влияние на водный баланс (нестероидные противовоспалительные средства, препараты теофиллина и др.). Кроме того, в стационаре пациентам с ГБ терапия нередко назначается парентерально, в виде внутривенных инфузий растворов препаратов.

У части больных описанная терапия может вызвать нарушения водного баланса в виде гипер- или гипогидратации. В случае гипогидратации возникает опасность электролитных нарушений, которые могут способствовать возникновению сердечных аритмий, в особенности при развитии ремоделирования миокарда у больных ГБ. Гипергидратация также нежелательна для больных ГБ, так как может способствовать повышению артериального давления (АД).

Представляется важной оценка состояния водного баланса у больных ГБ на фоне лечения. В этой связи заслуживает внимания метод сегментарной мульти-



частотной биоимпедансометрии, который позволяет определить водный баланс организма (Николаев и др., 2004а; Иванов и др., 2006). Биоимпедансометрия, или биоимпедансный анализ (БИА), в настоящее время применяется в различных областях медицины для оценки степени гидратации организма, состава тела, распределения жидкости между вне- и внутриклеточными секторами и между основными регионами (сегментами) тела (Мартиросов и др., 2006; Николаев и др., 2004б; Николаев, Пушкин, 2005а, б; Николаев и др., 2006).

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей клинического применения метода мультимчастотной биоимпедансометрии для оценки динамики содержания воды, начальных нарушений водного баланса у больных с ГБ, не имеющих явных клинических признаков изменения водного баланса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 пациентов, из них 50 человек — пациенты с ГБ, не имеющие клинических признаков недостаточности кровообращения и отеочного синдрома любого происхождения. 40 человек составили контрольную группу. В нее вошли пациенты, не имеющие клинически и анамнестически заболеваний сердечно-сосудистой системы (исключение составлял атеросклеротический кардиосклероз у пожилых пациентов, не являющийся причиной недостаточности кровообращения — НК и нарушений сердечного ритма), признаков отеочного синдрома. Из исследования исключались спортсмены, а также пациенты с заболеваниями и патологическими состояниями, сопровождающимися возможным изменением водного баланса организма (заболевания почек, эндокринной системы, острые воспалительные заболевания), заболеваниями периферических сосудов (синдром Рейно и др.), патологическими вариантами нарушения сердечного ритма и проводимости (по данным стандартной ЭКГ).

Всем включенным в исследование лицам проводили регистрацию мультимчастотной сегментарной биоимпедансометрии с использованием четырех пар электродов, накладываемых на запястья и лодыжки пациента. Для проведения исследования использовался анализатор водных секторов организма «АВС-01 Медасс» (научно-технический центр «Медасс», г. Москва); обработка и визуализация результатов измерений осуществлялась при помощи ПЭВМ компьютерной программой «Анализ состава тела и водного баланса по регионам — АВС 01-043». Оценивались показатели сопротивлений всего тела (общий импеданс), туловища, верхних и нижних конечностей (значения импеданса правой и левой конечности совмещались) на низких частотах (НЧ 20 кГц) и высоких частотах (ВЧ 500 кГц). На их основании программа рассчитывала показатели баланса водных секторов организма (клеточного и внеклеточного), а также отдельно интерстициальной жидкости (ИЖ) и общей воды организма (ОВО). Обследование больных проводилось в два этапа: 1-й — в 1-е сутки с момента поступления, 2-й — через 7...8 дней после 1-го при наличии положительной динамики в течении ГБ.

Анализ полученных данных проведен с помощью программ Microsoft Office Excel 2003, SPSS 11.5 for Windows и Primer of Biostatistics 4.03 (Stanton A. Glantz, McGraw Hill, 1998). Проводился дисперсионный анализ, *t*-тест Стьюдента для связанных и несвязанных выборок и выборок с одинаковыми и разными дисперсиями, *U*-тест по методу Манна-Уитни; в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони (все используемые тесты были двусторонними). Принятый уровень значимости  $\alpha=0,05$ . Для определения границ условной нормы вычислялся 95%-й доверительный интервал для среднего значения каждого нормально распределенного признака в контрольной группе, равный «среднее  $\pm 2$  стандартных отклонения» (данные в таблицах представлены в форме «среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение»).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группа больных ГБ достоверно не отличалась от контрольной группы по полу, возрасту, безжировой массе тела (рассчитанной по импедансу), соотношению жировой (ЖМ) и безжировой (БЖМ) массы тела (по импедансу), а также по типу распределения жира, оцененного по индексу талия/бедр. Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных групп

Клиническая характеристика групп больных		Контрольная группа	Группа больных ГБ
Количество пациентов		40	50
М:Ж		18:22	25:25
Средний возраст (годы)		51 $\pm$ 17	56 $\pm$ 14
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м <sup>2</sup> )		27,1 $\pm$ 4,6	28,7 $\pm$ 5,9
БЖМ (кг)		51 $\pm$ 9	50 $\pm$ 8,4
ЖМ/БЖМ (%)		51 $\pm$ 22	58 $\pm$ 26
Тип распределения жира (кол-во чел.)	геноидный	1 (2 %)	3 (8 %)
	промежуточный	14 (28 %)	11 (28 %)
	андроидный	35 (70 %)	26 (65 %)

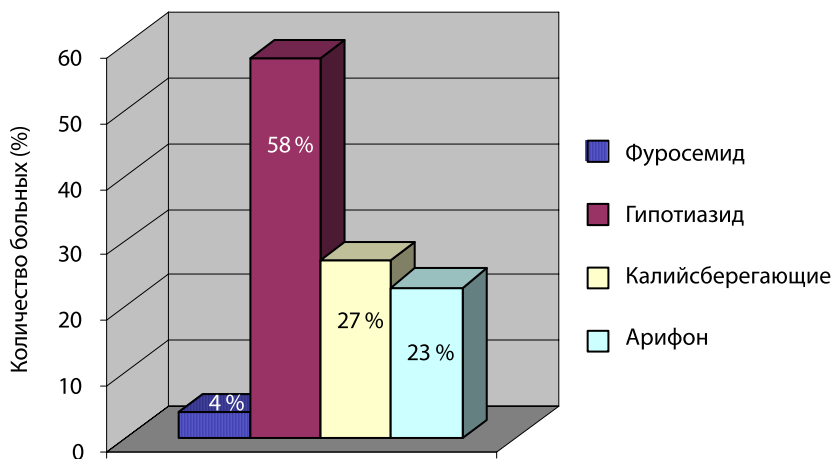
В контрольную группу вошли 40 человек (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 24 до 78 лет (средний возраст 51 $\pm$ 17 лет). К группе больных ГБ относилось 25 мужчин и 25 женщин (средний возраст 56 $\pm$ 14 лет) с гипертонической болезнью I–III стадии. Получаемая больными этой группы терапия описана в табл. 2.

В отдельный раздел выделена терапия, способная повлиять на водный баланс организма. К ней отнесены, прежде всего, диуретики, внутривенная (в/в) инфузионная терапия (с целью парентерального введения растворов лекарственных средств для нее использовались 0,9%-е растворы хлорида натрия или 5%-й раствор глюкозы), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — а именно диклофенак, индометацин. Также учтен прием перифе-

рических вазодилататоров различных групп. Учитывались те виды терапии, которые применялись в течение трех и более дней с использованием терапевтических доз препаратов. Диуретики получали 26 больных ГБ (52 %). Чаще других назначалась тиазидная группа, представленная гипотиазидом: его получали 15 человек из 26-ти (58 %). Частота назначения диуретиков различных групп представлена на рис. 1.

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных ГБ ( $n = 50$ )

Клиническая характеристика больных		Количество больных ( $k$ )	Частота встречаемости, $k/n$ (%)
Стадия ГБ	I	6	12
	II	20	40
	III	24	48
Наличие гипертонического криза при поступлении		24	48
Наличие ИБС	стенокардия	9	18
	острый инфаркт миокарда	9	18
	постинфарктный кардиосклероз	3	6
Наличие терапии, влияющей на водный баланс	диуретики	26	52
	в/в инфузии	11	22
	периферические вазодилататоры	26	52
	нестероидные противовоспалительные препараты	3	6
Прочая сердечно-сосудистая терапия	бета-блокаторы	37	74
	ингибиторы АПФ	46	92



**Рис. 1.** Диуретическая терапия в группах больных ГБ в период исследования (с указанием процента от количества больных в группе, получавших диуретики) (из калийсберегающих диуретиков назначались триампур и верошпирон)

26 больных ГБ (52 %) получали периферические вазодилататоры, которые были представлены нитратами, блокаторами кальциевых каналов группы фенигидина и группы амлодипина, раствором дисульфата магния (магnezия).

Результаты биоимпедансного анализа показателей в группе больных ГБ и контрольной группе отражены в табл. 3–5. Группа больных ГБ достоверно не отличалась от контрольной группы по значениям импедансов и расчетной воды (исключение составляет импеданс рук, значения которого были ниже, чем в контрольной группе). При этом ко 2-му этапу исследования отмечалось достоверное снижение значений импеданса на НЧ по всем сегментам, кроме торса, и увеличение значений показателей внеклеточной и интерстициальной жидкости.

Таким образом, в целом по группе больных гипертонической болезнью на фоне лечения в стационаре отмечается увеличение среднего содержания жидкости преимущественно во внеклеточном секторе, что соответствует снижению импеданса на низкой частоте. Содержание внеклеточной жидкости увеличивается у 61 % больных, а интерстициальной жидкости — у 66 % больных, тогда как содержание общей воды организма увеличивается у 55 %, а клеточной жидкости — у 47 % больных. Среднее значение абсолютного содержания внеклеточной жидкости (в литрах) достоверно увеличивается на 2,6 % от исходного. Увеличение содержания общей воды организма и клеточной жидкости недостоверно и составляет соответственно 0,7 и 0,6 % относительно исходного уровня.

Всего на двух этапах исследования в группе больных ГБ было выявлено восемь человек (16 %) с признаками гипергидратации по какому-либо из показателей расчетной воды или показателей общего импеданса; два человека (4 %) имели гипогидратацию (сравнение значений импеданса и содержания расчетной воды для группы больных гипертонической болезнью проводилось со значениями 95%-го доверительного интервала соответствующих показателей в группе контроля). Из пациентов, имеющих гипергидратацию, у трех человек отмечалась ИБС (два человека в остром периоде — ОИМ), стационар, у трех человек был гипертонический криз при поступлении в стационар. Диуретическую терапию из них получали только пять человек.

Больные с гипогидратацией имели ИБС, инфаркт миокарда левого желудочка не Q-типа; один из них при поступлении имел гипертонический криз, в связи с чем была назначена большая доза диуретиков.

Нарушения водного баланса у части больных выявлялись на обоих этапах исследования или появлялись ко 2-му этапу, что может свидетельствовать о несоответствии проводимой пациентам терапии состоянию их водного баланса.

В ходе дальнейшего анализа больные ГБ были подразделены на подгруппы, которые различались по клиническим особенностям и проводимой терапии, влияющей на водный баланс. По количеству пациентов, получающих ИАПФ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) и бета-блокаторы, достоверных различий между подгруппами не выявлялось. Так, больные ГБ были разделены на подгруппы больных, имеющих и не имеющих ИБС.

**Таблица 3.** Значения импеданса ( $Z$ ) на низких (НЧ) и высоких (ВЧ) частотах по регионам тела в группах обследованных больных

Группы / этап	$Z_{\text{горса}}, \text{ Ом}$		$Z_{\text{совм.рук}}, \text{ (Ом)}$		$Z_{\text{совм.лог}}, \text{ (Ом)}$		$Z_{\text{общ}}, \text{ (Ом)}$	
	НЧ	ВЧ	НЧ	ВЧ	НЧ	ВЧ	НЧ	ВЧ
Больные ГБ	1-й	23,6±5,0	227,3±30,9*~	194,4±36,6~	206,2±28,5*	172,1±31,5	241,6±27,8*	203,2±30,7
	2-й	24,8±3,9	22,9±5,1	222,5±30,1*~	196,7±28,7~	200,3±28,7*	171,2±29	235,8±27,2*
Контрольная группа	23,6±4,7	22,3±6,4	243,1±45,1	215±47,7	206,7±30,6	180,5±31,3	248,3±36,7	218,8±37,5

Примечание. \* — различия между двумя этапами достоверны,  $p < 0,01$ ; ~ — различия с группой контроля достоверны,  $p < 0,01$ .

**Таблица 4.** Абсолютные значения расчетной воды (в литрах) по секторам тела у больных ГБ и в контрольной группе

Группы / этап	Общая вода организма (ОВО), по $Z$ (л)		Клеточная вода (КВ) по $Z$ (л)		Внеклеточная вода (ВКВ) по $Z$ (л)		Интерстициальная жидкость (ИЖ) по $Z$ (л)			
	Больные ГБ	1-й	33,3±6,7	22,8±5,6	10,2±1,5*	5,7±1,2*	2-й	33,5±6,1	23±5,2	10,4±1,4*
Контрольная группа	32,5±6,6		22±5,3	10,5±1,5	6,1±1,2					

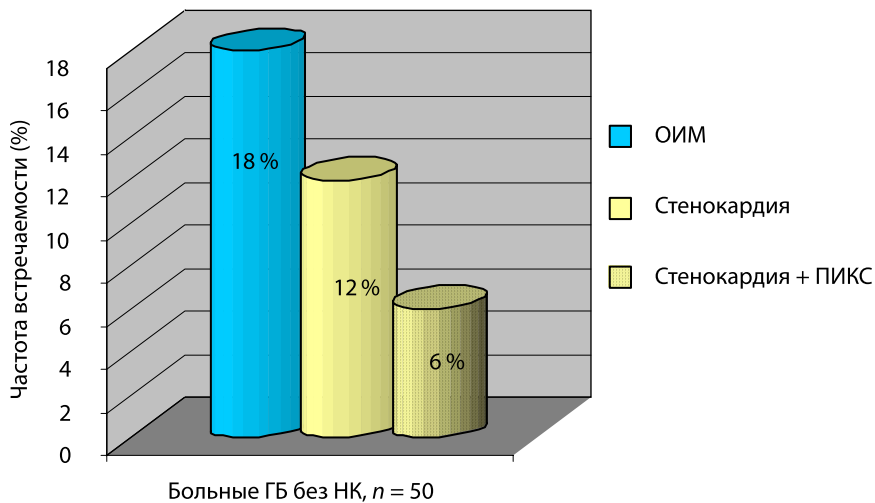
Примечание. \* — различия между двумя этапами достоверны,  $p < 0,01$ .

**Таблица 5.** Значения расчетной воды относительно БЖМ у больных ГБ и в контрольной группе

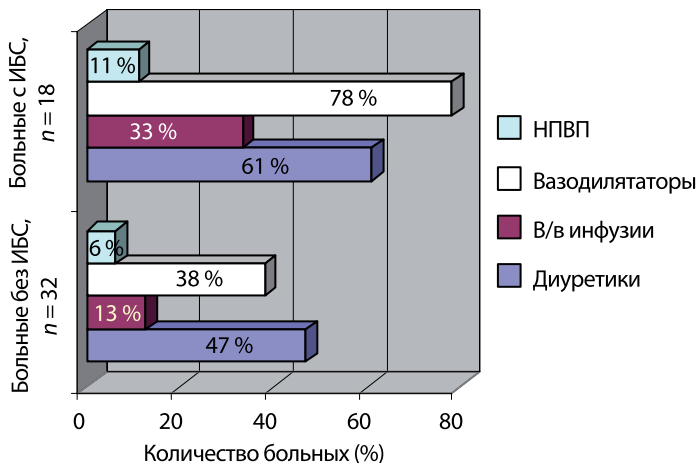
Группы / этап	ОВО по $Z$ (% от БЖМ)		КВ по $Z$ (% от БЖМ)		ВКВ по $Z$ (% от БЖМ)		ИЖ по $Z$ (% от БЖМ)			
	Больные ГБ	1-й	64,4±6,5	43,8±6,1	20,6±2,5*	11,5±2*	2-й	64,9±8,9	43,4±6,1	21±2,6*
Контрольная группа	62,6±6		42,7±5,3	20,8±2,6	12±2					

Примечание. \* — различия между двумя этапами достоверны,  $p < 0,01$ .

Ишемическая болезнь сердца отмечалась у 18 больных ГБ (10 мужчин и 8 женщин, средний возраст  $65 \pm 9$  лет). Она была представлена стабильной стенокардией напряжения 2-3-го функционального класса, инфарктом миокарда левого желудочка в остром и подостром периоде, постинфарктным кардиосклерозом (рис. 2).



**Рис. 2.** Частота встречаемости различных форм ИБС в группе больных ГБ: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; НК — недостаточность кровообращения



**Рис. 3.** Частота назначения диуретиков, периферических вазодилаторов, в/в инфузий и НПВП в подгруппах больных ГБ с ИБС и без ИБС (различие между группами по количеству больных, получающих периферические вазодилаторы, достоверно,  $p < 0,01$ )

Подгруппа больных, не имеющих ИБС, состояла из 32 человек (15 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $51 \pm 14$  лет). Различия по возрасту были достоверны ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий по полу и антропометрическим характеристикам не наблюдалось. В группе больных с ИБС периферические вазодилататоры назначались достоверно чаще, их получали 14 больных из 18 (78 %), тогда как в группе без ИБС — 12 из 21 (38 %),  $p = 0,006$ . В группе с ИБС это были чаще нитраты (12 из 14 чел. — 86 %), в группе без ИБС — чаще блокаторы кальциевых каналов группы нифедипина (получали 9 из 12 чел. — 75 %). Также подгруппы больных с ИБС и без ИБС различались по количеству больных, получавших в период исследования диуретическую терапию и терапию, увеличивающую содержание жидкости в организме, однако эти различия не были достоверны (рис. 3).

В ходе анализа результатов биоимпедансометрического исследования выявлено, что показатели больных с ИБС и без ИБС на обоих этапах исследования достоверно не отличались друг от друга по параметрам содержания жидкости, однако имелось достоверное различие по импедансу ног на НЧ на 2-м этапе исследования: в группе с ИБС значения были больше. Показатели импеданса ко 2-му этапу уменьшались (достоверно по значениям импеданса на НЧ на конечностях), содержание жидкости имело тенденцию к увеличению (табл. 6).

**Таблица 6.** Показатели импеданса  $Z$  на НЧ у больных с ИБС и без ИБС на двух этапах исследования

Группы больных / этап		$Z_{\text{торса}}$ (Ом)	$Z_{\text{совм.рук}}$ (Ом)	$Z_{\text{совм.ног}}$ (Ом)	$Z_{\text{общ}}$ (Ом)
Больные с ИБС, $n = 18$	1-й	$25,1 \pm 3,8$	$221,1 \pm 28,6$	$202,4 \pm 29,2^*$	$236,6 \pm 28,5$
	2-й	$24,6 \pm 4,3$	$220,1 \pm 27,6$	$193,7 \pm 26,8^* \wedge$	$231,7 \pm 26,2$
Больные без ИБС, $n = 32$	1-й	$25,5 \pm 4$	$230,8 \pm 31,8^*$	$208,3 \pm 28,1$	$244,3 \pm 27,5$
	2-й	$24,9 \pm 3,8$	$223,9 \pm 31,5^*$	$204,1 \pm 29,2^{\wedge}$	$238,1 \pm 28$

Примечание. \* — различия между двумя этапами достоверны,  $p < 0,01$ ;  $\wedge$  — различия между группами больных достоверны,  $p < 0,01$ .

Таким образом, в группе больных с ИБС, в которой с большей частотой назначались периферические вазодилататоры, среднее значение импеданса ног на НЧ уменьшалось и становилось достоверно меньше соответствующего значения в группе, в которой периферические вазодилататоры назначались реже. Такой вывод не противоречит логике. Отсутствие достоверной динамики внеклеточной жидкости в этом случае также можно объяснить меньшей чувствительностью расчетных показателей воды по сравнению с показателями биоимпеданса. По-видимому, динамика значений импеданса «опережает» динамику расчетных показателей содержания воды.

В группе больных ГБ был также проведен анализ данных обследования больных, имеющих при поступлении гипертонический криз, в сравнении с больными, у которых он при поступлении отсутствовал. В группе больных

ГБ гипертонический криз при поступлении имели 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $54 \pm 15$  лет). У остальных 26 пациентов (14 мужчин, 12 женщин, средний возраст  $59 \pm 13$  лет) гипертонического криза при поступлении не отмечалось. Подгруппы больных достоверно не различались по полу и возрасту, а также по другим исследуемым антропометрическим характеристикам. В каждой из подгрупп относительное количество больных, получавших диуретики, было примерно одинаково ( $13/24 = 54\%$  в группе больных с кризом и  $13/26 = 50\%$  в группе больных, не имеющих гипертонического криза при поступлении). Не было достоверных различий и по классам получаемых диуретиков. В то же время в подгруппе без гипертонического криза количество пациентов, получавших инфузии и НПВП, достоверно меньше и составляет 16 из 26 (61%) по сравнению с 3 из 24 (13%) в группе больных с кризом,  $p < 0,001$ . Также в группе больных без гипертонического криза достоверно большее количество больных получало периферические вазодилататоры: в группе с кризом получали 11 человек из 24 (46%), в группе без криза — 15 человек из 26 (58%),  $p = 0,001$  (рис. 4).

Подгруппы пациентов с гипертоническим кризом и без него не различались по частоте назначения различных групп препаратов периферических вазодилататоров (рис. 5).

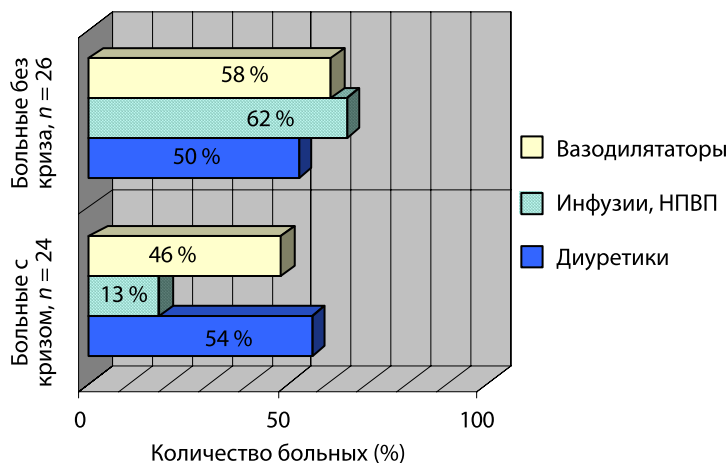
В ходе анализа показателей импеданса и расчетной воды достоверных различий между подгруппами пациентов «с кризом» и «без криза» не выявлялось. В подгруппе больных, не имевших при поступлении гипертонического криза, где большинство из них получало периферические вазодилататоры, НПВП, инфузионную терапию, имелось достоверное снижение значений импеданса на НЧ на конечностях (и, соответственно, общего импеданса), увеличение содержания внеклеточной и интерстициальной жидкости при относительно неизменном содержании ОВО и тенденции к уменьшению содержания клеточной жидкости. Описанная динамика укладывается в представление о перераспределении жидкости, обусловленном периферической вазодилатацией. При этом в подгруппе больных с гипертоническим кризом клинически и статистически значимые различия в показателях импеданса и содержания воды между 1-м и 2-м этапами отсутствуют (табл. 7, 8).

Таким образом, в большинстве случаев динамика показателей могла быть обусловлена качественными различиями в проводимой терапии. Увеличение жидкости и соответствующее уменьшение значений импедансов соответствовало преобладанию терапии, увеличивающей содержание жидкости (в/в инфузии и медикаменты). Относительное увеличение содержания жидкости в одном из секторов тела (без изменения ОВО) и уменьшение значений импеданса конечностей (и общего импеданса) соответствовало более частому назначению препаратов — периферических вазодилататоров. Хотя фактор влияния клинических особенностей подгрупп больных на динамику показателей импеданса и водного баланса нельзя игнорировать, в данном случае это влияние не очевидно, так как следовало бы ожидать более выраженных различий между подгруппами больных с ИБС / без ИБС, с кризом или без криза и, предположительно,

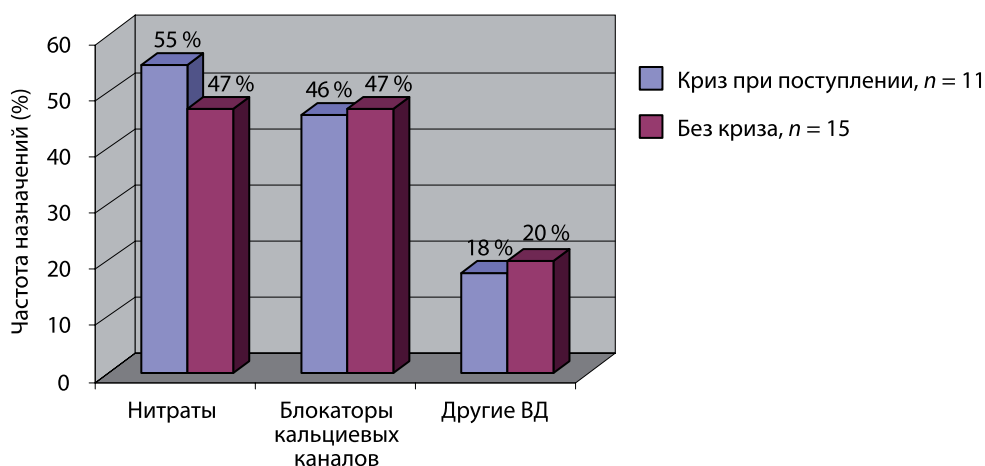


более выраженной динамики в подгруппах больных с ИБС и с гипертоническим кризом.

Методика биоимпедансного анализа позволила в данном исследовании выявить клинически не выраженные изменения состояния водного баланса у больных гипертонической болезнью. При этом более чувствительными к изменениям оказались показатели реально измеренного импеданса, преимущественно импеданса конечностей на НЧ.



**Рис. 4.** Частота назначения различных видов терапии, влияющей на водный баланс, в подгруппах больных с гипертоническим кризом и без него (различия по количеству больных, получающих периферические вазодилаторы, и по количеству больных, получающих НПВП, инфузионную терапию, достоверны,  $p < 0,01$ )



**Рис. 5.** Частота назначений различных групп препаратов периферических вазодилаторов в подгруппах больных ГБ с гипертоническим кризом при поступлении и без него

**Таблица 7.** Значения импеданса  $Z$  на НЧ у больных с гипертоническим кризом при поступлении и без него

Группы / этап		$Z_{\text{тора}}$ НЧ (Ом)	$Z_{\text{совм.рук}}$ НЧ (Ом)	$Z_{\text{совм.ног}}$ НЧ (Ом)	$Z_{\text{общий}}$ НЧ (Ом)
Больные без криза	1-й	25,4±3,4	227±30*	207,7±31,1*	241,8±28*
	2-й	24,4±3,9	220,8±27,5*	199,7±30,6*	234±26,2*
Больные с кризом	1-й	25,3±4,5	227,6±32,1	204,7±25,6	241,3±28,2
	2-й	25,3±4,1	224,3±32,9	200,9±26,7	237,7±28,7

Примечание. \* — различия между двумя этапами в группе достоверны,  $p < 0,01$ .

**Таблица 8.** Расчетные показатели абсолютного содержания воды (в литрах) по секторам тела у больных с гипертоническим кризом и без него

Группы / этап		Общая вода по $Z$	Клеточная вода по $Z$	Внеклеточная вода по $Z$	Объем циркулирующей крови по $Z$
Больные без криза	1-й	34±8,2	23,7±7	9,9±1,5*	4,5±0,4
	2-й	34±7,2	23,6±6	10,3±1,5*	4,6±0,4
Больные с кризом	1-й	32,8±5,4	22,2±4,3	10,4±1,4	4,5±0,4
	2-й	33,2±5,4	22,5±4,7	10,6±1,3	4,5±0,4

Примечание. \* — различия между двумя этапами в группе достоверны,  $p < 0,01$ .

Как свидетельствуют результаты анализа, в большинстве случаев происходит изменение водного баланса в пользу гипергидратации, а значит, пациентам в отдельных случаях следовало бы назначить или усилить диуретическую терапию. Продемонстрированные данные свидетельствуют о необходимости контроля показателей водного баланса на фоне лечения. Мультичастотная полисегментарная биоимпедансометрия может стать удобным и неинвазивным методом для скринингового обследования таких больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Иванов Г. Г., Котлярова Л. В., Грибанов А. Н., Дворников В. Е. (2006) Оценка водных секторов организма методом биоимпедансной спектроскопии и зависимость от пола, возраста и антропометрических данных // Тр. 8-й Научно-практич. конф. Гл. клинич. госпиталь МВД России. 2006. М., 2006. С. 95–106.
- Мартыросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. (2006) // Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. С. 102–128.
- Николаев Д. В., Пушкин С. В. (2005а) Биоимпедансная спектроскопия: разработка методик скрининга новообразований. Обзор материалов зарубежных публикаций // Тр. 7-й Научно-практич. конф. Гл. клинич. госпиталь МВД России, 23 марта 2005. М., 2005. С. 123–129.
- Николаев Д. В., Пушкин С. В. (2005б) Применение БИА для оценки состояния органов при трансплантации. Обзор по материалам зарубежных публикаций // Тр. 7-й Научно-практич. конф. Гл. клинич. госпиталь МВД России, 23 марта 2005. М., 2005. С. 113–120.

- Николаев Д. В., Смирнов А. В., Носков В. Б. (2004а) Методические вопросы биоимпедансного анализа состава тела и баланса водных секторов // Тр. 6-й Научно-практич. конф. Гл. клинич. госпиталь МВД России, 24 марта 2004. М., 2004. С. 105–114.*
- Николаев Д. В., Пушкин С. В., Гвоздикова Е. А., Смирнов А. В. (2004б) Полисегментные методы в БИА. Обзор по материалам зарубежных публикаций // Тр. 6-й Научно-практич. конф. Гл. клинич. госпиталь МВД России, 24 марта 2004. М., 2004. С. 115–127.*
- Николаев Д. В., Пушкин С. В., Смирнов А. В., Чедия Е. С., Гаврик М. В., Семенов М. М., Романова Т. Ф. (2006) Анализ погрешностей, возникающих при нарушении процедуры исследований состава тела биоимпедансным методом // Тр. 8-й Научно-практич. конф. М., 2006. С. 151–155.*

### **BIOIMPEDANCE ANALYSIS OF WATER SECTORS BALANCE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

**S. N. Kislaja<sup>2</sup>, M. Ju. Orkvasov<sup>2</sup>, T. V. Pavluk<sup>2</sup>, G. G. Ivanov<sup>1</sup>, A. M. Kazhdan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

<sup>2</sup> *Moscow Peoples' Friendship University of Russia*

Work is devoted to studying of opportunities of clinical application the method bioimpedance for an estimation of dynamics of the maintenance of water of initial infringements of water balance at patients with hypertonic illness of not having obvious clinical attributes of change of water balance. Clinically not expressed changes of a condition of water balance at patients with hypertonic illness are revealed. More sensitive to changes there were parameters of really measured impedance, mainly an impedance of finitenesses on low frequencies.

## ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ, ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ

А. Эльгаили<sup>2</sup>, М. Ахмед<sup>2</sup>, А. М. Каждан<sup>2</sup>, Т. В. Павлюк<sup>2</sup>,  
М. Ю. Орквасов<sup>2</sup>, Г. Г. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии  
(НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН),  
кафедра госпитальной терапии, Москва

Проведен анализ динамики показателей дисперсионного картирования и ЭКГ высокого разрешения у 92 больных с острым коронарным синдромом. Исследована зависимость динамики показателей от течения заболевания и его исхода на протяжении одного года. Установлены особенности изменений этих показателей в зависимости от тяжести заболевания, длительности догоспитального периода.

Среди новых ЭКГ-методов, которые в настоящее время все шире используются в научных исследованиях и повседневной клинической практике для диагностики ишемии миокарда и оценки нарушений электрических свойств миокарда, можно отметить ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР), анализ различных фрагментов ЭКГ-сигнала на основании принципа анализа «от цикла к циклу» (“*beat-to-beat*”), дисперсионные характеристики *T*-зубца — *TWA* (*T-Wave Alternans*) и другие показатели дисперсии и альтернации, преобразование *WT* (“*wavelet transformation — WT*”) и спектрально-временной анализ (Электрокардиография..., 2003). Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ появился недавно и активно изучается: показано, что в настоящее время он может использоваться в качестве тестирования при скрининге (Иванов и др., 2006; Сула и др., 2003).

Целью настоящего исследования явился анализ динамики показателей ДК ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от его течения и отдаленного исхода.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дисперсионные характеристики, соответствующие отдельной группе отклонений, имеют вид функций времени, представляющих собой усредненные амплитудные вариации на определенных участках кардиоцикла. Для разработки количественных критериев изменений флуктуаций показателей *G1–G6* при

остром инфаркте миокарда нами были проанализированы следующие сформированные параметры:

- суммарные значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при деполяризации правого и левого предсердий ( $DisP_{RV} + DisP_{LV}$ ), т. е. ( $G1 + G2$ );
- суммарные значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при завершении деполяризации правого и левого желудочков ( $QRS_{END} - RV + QRS_{END}LV$ ) и их реполяризации ( $DisT_{RV} + DisT_{LV}$ ), т. е. ( $G3 + G4$ ) и ( $G5 + G6$ );
- суммарные значения амплитуды максимальных положительных (+) и отрицательных (–) показателей (“*peak-to-peak*”) дисперсии де- и реполяризации для правого и левого желудочков.

Анализировали наличие поздних потенциалов предсердий (ППП) и желудочков (ППЖ), а также отдельные показатели ЭКГ ВР. Для регистрации ЭКГ ВР использовали технические и программные средства, разработанные ТОО «Медицинские компьютерные системы» “*KARDi*” (г. Зеленоград).

В исследование были включены данные обследования 92 больных с острым коронарным синдромом в 1-е, 5–7-е сутки заболевания (средний возраст —  $54,5 \pm 3,6$  лет). Первая группа представлена 22 больными, у которых динамика наблюдения не выявила данных за острый инфаркт миокарда (ОИМ). Во 2-ю группу включено 14 больных с исходом в не *Q*-тип ИМ и в 3-ю группу — 56 больных с развитием *Q*-типа ИМ. Контрольную группу составили 47 условно здоровых лиц без каких-либо анамнестических и ЭКГ-признаков заболеваний сердца (средний возраст —  $38,3 \pm 1,8$  лет). Анализировали конечные точки исследования через 3, 6, 12 месяцев наблюдения: летальные исходы и повторные госпитализации по поводу обострения течения ИБС. К настоящему времени прослежены результаты у 65 человек. Из них: летальный исход был в 14 случаях, повторные госпитализации — в 17 случаях, без госпитализаций — 34 человека.

Анализ полученных данных проведен с помощью методов статистики в программах Microsoft Excel 2000; Primer of Biostatistics 4.03. Оценивался *t*-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Для оценки значимости различий между данными исследования в разных группах больных использован *t*-критерий Стьюдента с коэффициентом Уайта и без него. Все данные представлены в форме «среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка». Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Можно отметить, что средние значения суммарных показателей площади дисперсионных отклонений для комплекса *QRS* ( $QRS_{END} - RV + QRS_{END}LV$ ), а также реполяризации миокарда желудочков — *T*-зубца ( $DisT_{RV} + DisT_{LV}$ ) в группе здоровых были ниже таковых показателей в обследованных трех груп-

пах больных на всех этапах обследования. Выявлено увеличение показателей дисперсионных отклонений комплекса  $QRS$  ( $G3 + G4$ ) в группе с  $Q$ -типом ИМ по сравнению со 2-й и 3-й группами. Наиболее низкие показатели дисперсионных колебаний зубца  $T$  ( $G5 + G6$ ) в 1-е сутки были в 1-й группе больных и увеличивались во 2-й и 3-й группах. К 5–7-м суткам заболевания наблюдалось снижение показателей площади деполяризационных отклонений предсердий ( $G1 + G2$ ) в 1-й и 2-й группах и реполяризационных показателей желудочков ( $G5 + G6$ ) во всех трех группах. Средние значения показателей ( $G5 + G6$ ) в 3-й группе увеличивались к 5-м суткам и к 20-м снижались до значений ниже исходных.

Проведенный анализ показателей ЭКГ ВР, выполненный в обследованных группах одновременно с проведением ДК ЭКГ, показал, что значения амплитуды  $QRS$  комплекса и его конечной части ( $TotQRS$ ,  $RMS40$ ) в 1-е сутки были наиболее низкими в группе с  $Q$ -типом ИМ ( $74,4 \pm 4,4$  и  $31,4 \pm 3,3$  мкВ соответственно). При этом амплитуда дисперсионных отклонений в этой группе, как отмечено ранее, была максимальной ( $521,4 \pm 44,3$  мкВ·мс). К 5-м суткам, по данным ЭКГ ВР, сохранялось обратное соотношение: амплитудные характеристики комплекса  $QRS$  снижались от 1-й к 3-й группе (с  $85,8 \pm 4,8$  до  $73,9 \pm 3,4$  мкВ), а показателей ДК ЭКГ — повышались (с  $205,5 \pm 18,7$  до  $521,4 \pm 44,3$  мкВ·мс). В 1-е сутки показатели амплитуды зубца  $P$  были сходными во всех трех группах, но к 5-м суткам отмечено достоверное снижение средних значений показателя  $TotP$  у больных с ИМ. Снижение в 1-й и 2-й группах было недостоверным. Важно отметить, что одновременно выявлено повышение амплитудных показателей ( $G3 + G4$ ) по данным ДК ЭКГ.

Полученные данные показали, что у больных с нестабильной стенокардией (НС) и ИМ выявлены различия в 1-е сутки наблюдения по показателям средних значений площади и амплитуды дисперсионных отклонений  $P$ -зубца, комплекса  $QRS$  и  $T$ -зубца. Степень выявленного увеличения коррелировала с тяжестью последующего течения заболевания — с исходом в стабильную стенокардию, не  $Q$ -тип ИМ и  $Q$ -тип ИМ. В первых двух группах к 5–7-м суткам заболевания показатели  $QRS$  и  $T$  снижались, как и площади дисперсионных отклонений зубца  $P$ . В группе с  $Q$ -типом ИМ динамика изменений в комплексе  $QRS$  и зубце  $T$  носила противоположный характер: к 5–7-м суткам средние значения дисперсионных отклонений ( $G3 + G4$ ) — повышались, а ( $G5 + G6$ ) — снижались.

Анализ корреляционных связей показал, что индекс «Миокард» при обострении течения ИБС имеет достоверную прямую корреляционную связь с показателями  $LAS40$  и обратную — с  $RMS40$ ,  $PQ$  и  $FiP$ . При стабилизации состояния появляется отрицательная корреляционная связь с амплитудными параметрами  $P$ -зубца ( $TotP$ ,  $RMS20$ ). Показатели  $G3$  и  $G4$  имеют достоверную отрицательную корреляционную связь с амплитудными характеристиками  $QRS$  ( $RMS40$ ,  $TotQRS$ ). К 5–7-м суткам заболевания степень корреляционной связи снижалась. Временные характеристики  $QRS$  коррелируют с показателем  $G8$ .

Неблагоприятный прогноз через 6 месяцев по данным зубца  $P$  также ассоциировался со снижением спектра  $P$  к 5-м суткам, но при исходно более

низких значениях *TotP* и *RMS20*. Показано, что в группе умерших показатель «Миокард» был выше в исходе и ниже к 5-м суткам наблюдения по сравнению с группой выживших. Значительные различия при оценке отдаленных результатов выявлены при анализе в зависимости от значений площади дисперсионных отклонений. Так, в группе с неблагоприятным исходом в 1-е сутки заболевания выявлены максимальные значения суммы показателей *G3* и *G4*, *G5* и *G6*. В то же время к 5-м суткам значения этих показателей при благоприятном исходе заболевания были выше.

В представленной выборке обследованных больных наибольшая частота неблагоприятных событий (повторная госпитализация, летальный исход) отмечена к 3-му месяцу наблюдения (выделена полужирным шрифтом) (таблица).

**Таблица.** Частота регистрации конечных точек исследования в выделенных подгруппах больных ОКС, разделённых в зависимости от исхода заболевания

Конечные точки исследования	Больные ОКС ( <i>n</i> = 65)				
	До 1 месяца	3-й месяц	6-й месяц	12-й месяц	Итого
Повторная госпитализация	0	6	8	3	17
Летальный исход	5	7	2	0	14
Итого (проценты)	5 (16 %)	<b>13 (42 %)</b>	10 (30 %)	3 (10 %)	31

Важно отметить, что частота летальных исходов почти в два раза выше в группе с коротким периодом обострения ИБС перед госпитализацией. Одной из причин этого явления могут быть различно изменяющиеся электрофизиологические свойства «гибернарованного» миокарда при хронической ишемии и «оглушенного» миокарда после преходящей ишемии. Кальтер и Шварц впервые описали электрическую альтернацию поверхностной ЭКГ в 1948 г. как вариации альтернации сокращений по направлению, амплитуде и длительности ЭКГ-компонентов (*P*, *PR*, *QRS*, *R-R*, *ST*, *T*, *U*) (*Kalter, Schwartz, 1948*)[4]. Выделено три патофизиологических механизма: 1) альтернация реполяризации (*ST-*, *T-*, *U-alternans*), 2) нарушение проведения и рефрактерности (*P-*, *PR-*, *QRS-alternans*) и 3) альтернация положения. Альтернация реполяризации (*T*-зубец) ассоциировалась с быстрыми изменениями ЧСС или удлинением *QT*-интервала, а *ST*-сегмента — с ишемией миокарда.

Большой интерес для ранней диагностики нарушений электрофизиологических свойств и ишемии миокарда представляет анализ незначительных изменений электрической активности сердца “*beat-to-beat*” (анализ изменений амплитуды и длительности электрокардиограммы от цикла к циклу) при анализе различных фрагментов ЭКГ. Это стало возможным благодаря применению современных методов анализа ЭКГ, которые предполагают использование компьютерных технологий и оценку изменений на уровне оценки микровольт и миллисекунд. Наиболее информативными в этом плане показали себя характеристики *TWA* (*Narayan, 2006; Bloomfield et al., 2006; Burri et al., 2006; Hohnloser et al., 2003; Haigney et al., 2004*). В зарубежной литературе вопросу электрической

альтернации с использованием анализа “beat-to-beat” посвящено достаточно большое количество работ, в том числе направленных на выявление лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти из-за возможности возникновения у них потенциально опасных для жизни аритмий. Повышение значений электрической альтернации предшествует желудочковой фибрилляции, что определяет возможность выявления лиц с высоким риском ее развития среди пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, при стенокардии Принцметала, синдроме удлинённого QT, остром инфаркте миокарда, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии и др. (Moriyama et al., 1997; Kitamura et al., 2002; Nearing, Verrier, 2002; Hennersdorf et al., 2001; Berger et al., 1997). Имеются данные об изменениях при анализе “beat-to-beat” и в группе лиц, умерших вследствие внезапной сердечной смерти (с документированной фибрилляцией желудочков) без выявленных признаков структурного поражения миокарда и коронарных артерий, синдрома удлинённого QT (Burri et al., 2006).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Иванов Г. Г., Ткаченко С. Б., Баевский Р. М., Кудашова И. А. (2006) Диагностические возможности характеристик дисперсии ЭКГ-сигнала при инфаркте миокарда (по данным ЭКГ-анализатора «КардиоВизор-06сИ») // Функциональная диагностика. 2006. № 2. С. 23–30.
- Сула А. С., Рябыкина Г. В., Гришин В. Г. (2003) ЭКГ-анализатор «КардиоВизор-06с»: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике // Функциональная диагностика. 2003. № 2. С. 69–77.
- Электрокардиография высокого разрешения (2003) / Под ред. Г. Г. Иванова, С. В. Грачева, А. Л. Сыркина. М.: Триада-Х, 2003. 312 с.
- Berger R. D., Kasper E. K., Baughman K. L. et al. (1997) Beat-to-Beat QT Interval Variability: Novel Evidence for Repolarization Lability in Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy // Circulation. 1997. V. 96. P. 1557–1565.
- Bloomfield D. M., Bigger J. T., Steinman R. C. et al. (2006) Microvolt T-Wave Alternans and the Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients with Left Ventricular Dysfunction // J. American College of Cardiology (JACC). 2006. V. 47. P. 456–463.
- Burri H., Chevalier P., Fayn J. et al. (2006) Beat-to-beat variation of the electrocardiogram in survivors of sudden death without structural heart disease // J. Electrocardiology. 2006. V. 39. Nr. 3. P. 310–314.
- Haigney M. C., Zareba W., Gentlesk P. J. et al. (2004) The MADIT II Investigators. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients // J. American College of Cardiology (JACC). 2004. V. 44. Nr. 7. P. 1481–1487.
- Hennersdorf M. G., Niebch V., Perings C., Strauer B.-E. (2001) T-Wave Alternans and Ventricular Arrhythmias in Arterial Hypertension // Hypertension. 2001. V. 37. P. 199–203.
- Hohnloser S. H., Klinglehen T., Bloomfield D. et al. (2003) Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated



- cardiomyopathy: results from a prospective observational study // *J. American College of Cardiology (JACC)*. 2003. V. 41. P. 2220–2224.
- Kalter H. H., Schwartz M. L.* (1948) Electrical alternans // *New York State J. Medicine*. 1948. V. 1. P. 1164–66.
- Kitamura H., Ohnishi Y., Okajima K.* et al. (2002) Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy // *J. American College of Cardiology (JACC)*. 2002. V. 39. Nr. 2. P. 295–300.
- Momiyama Y., Hartikainen J., Nagayoshi H.* et al. (1997) Exercise-Induced T-Wave Alternans as a Marker of High Risk in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy // *Japanese Circulation J.* 1997. V. 61. P. 650–656.
- Narayan S. M.* (2006) T-Wave Alternans and the Susceptibility to Ventricular Arrhythmias // *J. American College of Cardiology (JACC)*. 2006. V. 47. Nr. 2. P. 269–281.
- Nearing B. D., Verrier R. L.* (2002) Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy // *J. Applied Physiology*. 2002. V. 92. P. 541–549.

**ESTIMATION OF CURRENT DISEASE SEVERITY  
AND LONG TERM PROGNOSIS OF THE ACUTE CORONARY  
SYNDROME USING THE METHOD OF DISPERSION MAPPING  
OF HIGH RESOLUTION ELECTROCARDIOGRAM**

**A. Ael-Gaili<sup>2</sup>, M. Ahmed<sup>2</sup>, A. M. Kazhdan<sup>2</sup>, T. V. Pavluk<sup>2</sup>, M. Ju. Orkvasov<sup>2</sup>, G. G. Ivanov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

<sup>2</sup> *Moscow Peoples' Friendship University of Russia*

The analysis of dynamics of dispersion mapping indices and high resolution ECG in 92 patients with a sharp coronary syndrome is carried out. Relations between clinical parameters and subsequent outcome during one year are evaluated. The features in index dynamics depended on severity of disease and duration of the pre-hospital period are established.

## ПОКАЗАТЕЛИ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭКГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ

А. Эльгаили<sup>2</sup>, М. Ахмед<sup>2</sup>, Т. В. Павлюк<sup>2</sup>, Ю. Н. Стрельникова<sup>2</sup>,  
Н. А. Зенова<sup>2</sup>, М. Ю. Орквасов<sup>2</sup>, Г. Г. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии  
(НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН),  
кафедра госпитальной терапии, Москва

Изучена возможность применения метода дисперсионного картирования у здоровых лиц для анализа электрофизиологических свойств миокарда при проведении нагрузочных тестов. Кроме того, эти показатели исследованы в группе больных с сердечно-сосудистой патологией и оценено влияние проводимой терапии. Проведенное исследование показало, что, помимо задач скрининга, метод дисперсионного картирования в настоящее время может использоваться и в качестве оценочного теста для выявления изменений реполяризационных свойств миокарда, что имеет значение в диагностике ишемических изменений и анализе электрической нестабильности миокарда.

Среди новых ЭКГ-методов, которые в настоящее время все шире используются в научных исследованиях и повседневной клинической практике для оценки нарушений электрических свойств миокарда, можно отметить метод дисперсионного картирования (ДК). Принцип действия прибора основан на новом методе анализа случайных низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала. Дисперсионные характеристики при возникновении и развитии патологии миокарда начинают изменяться раньше, чем зубцы стандартной ЭКГ. Поэтому их контроль позволяет получить информацию о развитии патологического процесса с упреждением, т. е. на ранних стадиях.

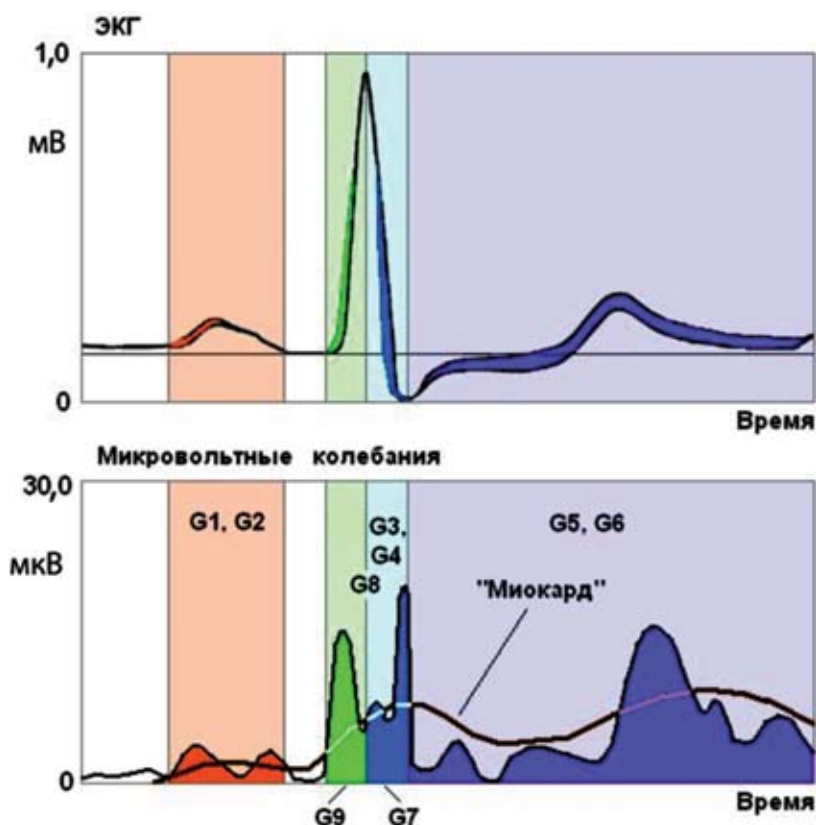
Адекватная неинвазивная оценка, включающая электрокардиографические методы диагностики ишемических изменений и энергетического метаболизма миокарда, является клинически обоснованной необходимостью. Показано, что в настоящее время метод ДК может использоваться в качестве тестирования при скрининге для выявления изменений де- и реполяризационных свойств миокарда, хотя реальные возможности прибора и метода, несомненно, шире.

Особый интерес представляет исследование возможностей метода ДК в оценке тонких изменений электрофизиологических свойств миокарда под воздействием препаратов, уменьшающих неблагоприятные электрофизиологические изменения при ишемии, при стрессовых и физических нагрузках. Влияние приема коэнзима Q10 на электрофизиологические свойства миокарда не изучалось у практически здоровых лиц со значительными психоэмоциональными нагрузками в условиях повседневной деятельности.

Целью исследования явилось изучение возможности использования метода дисперсионного картирования для анализа электрофизиологических свойств миокарда у практически здоровых лиц при проведении нагрузочных тестов и в группе больных с сердечно-сосудистой патологией, влияния проводимой терапии.

### МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ (ДК)

Дисперсионные характеристики в приборе «Кардиовизор», реализующем метод ДК ЭКГ, рассчитываются по девяти анализируемым группам отклонений (рисунок). В группах G1–G9 анализируются дисперсии, отражающие степень выраженности и локализацию электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков в фазах де- и реполяризации. Используются ранговые (интервальные) критерии изменений флуктуаций показателей *PQRST*, которые представлены следующими параметрами: значения площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при деполяризации правого ( $DisP_{RV}$ ) и левого предсердия ( $DisP_{LV}$ ), т. е. (G1 и G2); площади дисперсионных



Исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд микроколебаний ЭКГ-сигнала по индексам G1–G9 в методе ДК ЭКГ

отклонений ЭКГ-сигнала при завершении деполяризации правого и левого желудочков — ПЖ и ЛЖ ( $QRS_{END} - RV$ ) и ( $QRS_{END} - LV$ ), т. е. ( $G3$  и  $G4$ ), их реполяризации ( $DisT_{RV}$ ) и ( $DisT_{LV}$ ), т. е. ( $G5$  и  $G6$ ), показатели симметрии деполяризации в средней части комплекса QRS ( $QRS_{MEAN} - RV-LV$ ) —  $G7$ : показатель нарушения внутрижелудочкового проведения —  $G8$ , показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS ( $QRS_{BEG} - RV-LV$ ) —  $G9$ .

Группа  $G9$  является наиболее чувствительным индикатором компенсаторных и патологических реакций миокарда желудочков при возникновении электрофизиологических отклонений от нормы. Чем больше показатель  $G9$  ( $QRS_{BEG} - RV-LV$ ), тем больше асимметрия возбуждения желудочков в начале деполяризации. Если этот показатель в динамике обследования имеет стабильно увеличенные значения — это признак устойчивых нарушений процесса деполяризации миокарда. Такая ситуация может наблюдаться как при гипертрофии, так и при ишемии миокарда ЛЖ. При этом, даже в случае отсутствия ЭхоКГ-признаков гипертрофии ЛЖ, устойчиво увеличенный показатель  $G9$  часто является ранним ЭКГ-признаком ее проявлений. Кроме того, показатель  $G9$  отражает динамику компенсаторных реакций, например, при проведении нагрузочных тестов, т. е. позволяет наблюдать процесс восстановления метаболизма и перфузии миокарда после нагрузки. С точки зрения стандартной электрокардиографии показатель  $G9$  отражает вариации микроамплитудных колебаний скоростных характеристик начального фронта активации.

При отсутствии отклонений от диапазона нормальных значений дисперсионная кривая располагается между их границами. При наличии патологических изменений соответствующие фрагменты дисперсионной линии пациента выходят за верхние или нижние границы нормы. Степень выраженности отклонений оценивается площадью области выхода за границы. Величина этой площади, т. е. фактически выраженность отклонений, оценивается интегральным показателем, который получил наименование «Миокард». Индекс микроальтернатив «Миокард» (ИММ) изменяется в диапазоне от 0 до 100 % и является относительным показателем величины отклонения от нормы. Индекс «Миокард», равный 0 %, соответствует полному отсутствию каких-либо значимых отклонений, т. е. положению всех дисперсионных линий внутри границ нормы (см. рисунок на с. 43). Чем больше значение индекса, тем больше отклонение от нормы. В случаях, если нет значимых отклонений регистрируемых средних амплитуд микроколебаний ЭКГ-сигнала от нормы, ИММ меньше 15 % и градации  $G1-G9$  близки к нулю. Если ИММ имеет пограничные значения (15...17 %), а градации  $G1-G9$  — небольшие колебания, это свидетельствует о возможности переходного процесса, который может быть как началом патологических изменений, так и следствием преходящих метаболических отклонений. Наконец, повышенные значения и ИММ, и показателей  $G1-G9$  являются свидетельством значимых электрофизиологических отклонений. Причем структура изменений  $G1-G9$  позволяет выдвигать клинические гипотезы интерпретации выявленных изменений для последующего проведения полного диагностического обследования.

Таким образом, при анализе индексов детализации  $G3-G9$  в приборе «Кардиовизор» наиболее динамичный индекс  $G9$  можно сопоставить с начальным временем деполяризации  $\sim 0...40$  с.  $G9$  — это разностный сигнал несинхронности нарастания фронта деполяризации ЛЖ-ПЖ. Синхронность, характерная для физиологической нормы, принимается, по определению, за нулевой отсчет  $G9=0$ . Индексы  $G3$ ,  $G4$  сопоставимы со средним и финальным временем деполяризации  $\sim 60...90$  мс. При расчете этих индексов рассматриваются отдельные линии  $R_{\text{лев}}$  ( $G4$ ) и  $R_{\text{прав}}$  ( $G3$ ), так как на этом интервале сигналы ЛЖ и ПЖ хорошо разделяются. Наконец,  $G7$  сопоставимо с серединой процесса, и с некоторым страхующим «перехлестом» в конце деполяризации можно считать соответствующий интервал равным  $\sim 40...90$  мс.  $G8$  — вспомогательный интегральный признак, рассчитываемый по  $QRS$  в целом без деления ЛЖ и ПЖ.

В 1-ю серию исследований были включены данные обследования 71 человека (105 тестов у условно здоровых лиц, средний возраст —  $48,3 \pm 4,8$  лет) без каких-либо анамнестических, ЭКГ-признаков заболеваний сердца и данных других клинико-инструментальных методов. У 8 человек отмечена мягкая артериальная гипертония и у 11 человек имела место суправентрикулярная и узловая экстрасистолия. Функциональную пробу (тредмил-тест) проводили по протоколу, рекомендованному при проведении тестирования альтернации  $T$ -зубца ( $TWA$ ) на тредмил-тесте фирмы SHILLER. Обследование с функциональной пробой проводили на двух этапах: 1-й — в исходе и 2-й — после месячного курса коэнзима Q10 в дозе 120 мг в сутки.

### ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В исходе выполнялось обследование в положении лежа. Далее проводилась нагрузка с увеличением в соответствии с рекомендациями (Cambridge Heart Description, синхронная запись). При достижении ЧСС  $\sim 100$  ударов в минуту нагрузка варьировала с ее удержанием от 100 до 120 ударов в минуту в течение 4 мин. При наличии противопоказаний к продолжению тестирования проба прекращалась. При обратном прохождении значения ЧСС  $\sim 100$  ударов в минуту (при уменьшении нагрузки) выполнялись подряд еще два обследования. Первое обследование по уровню ЧСС проводилось в диапазоне 100...95 ударов в минуту. Через 4...5 мин после остановки дорожки выполнялось последнее обследование.

Во 2-ю серию исследования были включены данные пяти групп больных с сердечно-сосудистой патологией ( $n=76$ ) и результаты 34 проб с интервалом 1 месяц у 20 условно здоровых лиц (средний возраст —  $34,5 \pm 8,6$  лет), у которых проводилась тензорная проба с изометрическим сокращением (испытываемый сжимает динамометр с усилием 30 % от максимального на протяжении трех минут).

Анализ полученных данных проведен с помощью методов статистики в программах Microsoft Excel 2000; Primer of Biostatistics 4.03. Оценивался  $t$ -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Для оценки значимости различий между данными исследования в разных группах больных использован

*t*-критерий Стьюдента с учетом коэффициента Уайта и без него. Все данные в таблицах представлены в форме «среднее значение ± стандартная ошибка». Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные показателей дисперсионного картирования в разных возрастных группах. Индекс микроальтернаций «Миокард» достоверно увеличивался и был максимальным ( $14,5 \pm 1,1$ ) в группе 51...70 лет.

**Таблица 1.** Изменения индекса «Миокард» и показателя «Ритм» в зависимости от возраста обследуемых ( $n = 71$ )

Показатель	Возраст, годы			
	20...30 ( $n = 12$ )	31...40 ( $n = 17$ )	41...50 ( $n = 20$ )	51...70 ( $n = 22$ )
«Миокард» (%)	$12,8 \pm 1,4$	$13,3 \pm 1,9$	$13,7 \pm 1,1$	$14,5 \pm 1,1^*$
«Ритм» (%)	$23,3 \pm 3,7$	$24,5 \pm 3,6$	$24,3 \pm 3,1$	$26,5 \pm 3,4$

Примечание. \* — достоверность различий по сравнению с данными группы 20...30 лет,  $p < 0,05$ .

Анализ результатов динамики изменений индекса микроальтернаций «Миокард» в контрольной группе (табл. 2) показал, что в возрастном диапазоне от 20 до 40 лет исходные значения индекса были меньше, и достоверного увеличения в ближайшем восстановительном периоде после тредмил-теста в этой группе не выявлено. В то же время в более старшей возрастной группе (40...60 лет), сразу после нагрузки (30 с), отмечены увеличение индекса до  $17,0 \pm 0,4$  % и сохраняющиеся достаточно высокие его значения к 4-5-й мин. Кроме того, в старшей возрастной группе отмечены более высокие значения ЧСС после окончания проведения нагрузочного тестирования (см. табл. 2).

**Таблица 2.** Индекс «Миокард» и показатели ЧСС в обследованной контрольной группе в исходе и в динамике после тредмил-теста

Контрольная группа	Показатели			
	исход	после нагрузки		
		30-я с	1-я мин	4-5-я мин
	<i>Индекс «Миокард» (%)</i>			
20...40 лет ( $n = 29$ )	$13,1 \pm 0,3$	$13,8 \pm 0,4$	$13,6 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,3$
40...60 лет ( $n = 42$ )	$14,2 \pm 0,3^{\wedge}$	$17,0 \pm 0,41^{* \wedge}$	$14,9 \pm 0,4^{\wedge}$	$15,1 \pm 0,4^{\wedge}$
	<i>Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)</i>			
20...40 лет ( $n = 29$ )	$69,2 \pm 1,5$	$77,9 \pm 1,7^*$	$72,6 \pm 1,6$	$70,6 \pm 1,9$
40...60 лет ( $n = 42$ )	$69,3 \pm 1,4$	$81,0 \pm 2,2^*$	$74,8 \pm 2,0$	$72,6 \pm 2,2$

Примечание. \* — достоверность различий с исходными данными;  $\wedge$  — то же по сравнению с данными группы 20...40 лет,  $p < 0,05$ .

В табл. 3 представлены результаты средних значений индекса микроальтернаций «Миокард» в исходе и после месячного курса приема коэнзима Q10. Следует отметить его достоверное снижение на 2-м этапе до проведения пробы с нагрузкой (с  $14,1 \pm 0,4$  до  $13,6 \pm 0,5$  %,  $p < 0,05$ ). Кроме того, если на 1-м этапе реакция на нагрузку характеризовалась повышением ИММ, то через месяц приема коэнзима Q10 достоверных изменений (повышения) индекса при проведении физической нагрузки не выявлено, хотя тенденция к увеличению сохранялась. При этом на 2-м этапе средние значения ИММ при обследовании после нагрузки были наиболее низкими. Таким образом, показано, что индекс изменяется на фоне двухмесячного курса коэнзима Q10 как в исходном состоянии, так и при проведении тредмил-теста.

**Таблица 3.** Индекс микроальтернаций «Миокард» в обследованной группе условно здоровых лиц в исходе и после приема коэнзима Q10 при проведении тредмил-теста

Этап	Индекс «Миокард» (%)			
	исход	после нагрузки		
		30-я с	1-я мин	4–5-я мин
1-й	$14,1 \pm 0,4$	<b><math>17,1 \pm 0,4</math><sup>^</sup></b>	<b><math>17,4 \pm 0,5</math><sup>^</sup></b>	$15,5 \pm 0,3$
2-й	$13,6 \pm 0,5^*$	$15,0 \pm 0,4^*$	$14,0 \pm 0,5^*$	$14,1 \pm 0,4$
3-й	$14,3 \pm 0,3^*$	<b><math>16,7 \pm 0,4</math><sup>^</sup></b>	<b><math>15,4 \pm 0,4</math><sup>*</sup></b>	$16,1 \pm 0,3$

Примечание. \* — достоверность различий с данными 1-го этапа; ^ — то же по сравнению с исходными данными,  $p < 0,05$ . Здесь и далее полужирным шрифтом выделены наиболее значимые показатели.

Важно отметить, что динамика колебаний ИММ *при непрерывном мониторинге в течение 5 мин* (длительность каждого измерения — 30 с) в восстановительном периоде после нагрузки выявила три варианта колебаний. В большинстве случаев (75 %) колебания абсолютных значений индекса «Миокард» были в пределах 7...9 % и не превышали диапазон средних значений в 15 % для здоровых лиц. В 22 % случаев колебания от измерения к измерению (через 30 с) были большими — от 10 до 17 %. И в двух случаях (3 %) колебания абсолютных значений превышали 20 %.

Полученные результаты при проведении тензорной пробы в группе больных с сердечно-сосудистой патологией представлены в табл. 4.

Как следует из данных, приведенных в табл. 4, показатели индекса «Миокард» были максимальными в исходе в группах 3, 4 и 5. На фоне тензорной пробы наибольшее увеличение индекса выявлено в группе с пароксизмом мерцательной аритмии (ПМА), в то время как в группах 3 и 4 значимых изменений не отмечено. Обращает на себя внимание снижение индекса «Миокард» в 5-й группе, как на фоне пробы, так и после ее прекращения. В 4-й группе также наблюдалось замедление восстановления индекса «Миокард» на 2–3-й мин. С учетом полученных данных можно предположить, что в генезе динамики интегрального показателя «Миокард» большую роль играет характер ответа на активацию симпато-адреналовой системы и состояние бета-рецепторного

аппарата. Это видно по реакции повышения индекса «Миокард» у больных с ПМА и снижению ответа в группе с хронической сердечной недостаточностью постинфарктного и алкогольного генеза, что может означать нарушение механизма симпатического обеспечения.

**Таблица 4.** Индекс микроальтернаций «Миокард» в обследованных группах больных в динамике проведения тензорной пробы

Группа	Индекс «Миокард» (%)			
	исход	тензорная проба	1-я мин после нагрузки	2–3-я мин после нагрузки
Контрольная ( $n = 114$ )	13,9±0,6	13,6±0,7	13,3±0,6	12,7±0,5
1. Артериальная гипертензия (АГ) ( $n = 16$ )	14,4±0,6	<b>17,0±0,6*</b> ^	16,3±0,5* ^	15,1±0,7
2. Пароксизм мерцательной аритмии (ПМА) ( $n = 20$ )	<b>20,8±0,7*</b>	<b>32,5±1,6*</b> ^	22,1±0,9*	22,2±0,9*
3. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) без аритмии с НК II-III ФК ( $n = 14$ )	<b>21,3±0,9*</b>	22,8±1,1*	21,6±0,7*	21,7±0,7*
4. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) с желудочковой аритмией (ЖА) ( $n = 13$ )	<b>29,6±0,7*</b>	31,3±1,4*	25,5±1,8* ^	26,8±0,9*
5. Кардиомиопатия ( $n = 13$ )	<b>26,7±2,0*</b>	<b>17,9±1,9*</b> ^	22,2±1,2*	17,0±0,8* ^

Примечание. \* — достоверность различий с данными контрольной группы; ^ — то же по сравнению с исходными данными,  $p < 0,05$ .

**Таблица 5.** Альтернация T-зубца в обследованной группе здоровых лиц ( $n = 105$ ) при проведении тредмил-теста

Группа	Период обследования			
	исход	после нагрузки		
		30-я с	1-я мин	4–5-я мин
<i>Начало T-зубца (<math>t_{нач}</math>, мкВ)</i>				
20...40 лет	3,3±0,4	3,1±0,4	4,0±0,5	3,1±0,3
40...70 лет	<b>7,0±0,5*</b>	<b>8,3±0,4*</b>	<b>6,2±0,5*</b>	<b>9,1±0,4*</b> ^
<i>Альтернация T-зубца (<math>t_{макс}</math>, мкВ)</i>				
20...40 лет	6,7±0,4	7,9±0,4^	7,4±0,5^	6,4±0,3
40...70 лет	<b>8,9±0,5*</b>	<b>12,5±0,6*</b>	<b>9,6±0,6*</b>	<b>11,7±0,7*</b> ^
<i>Окончание T-зубца (<math>t_{кон}</math>, мкВ)</i>				
20...40 лет	6,7±0,4	6,9±0,4^	6,7±0,5	6,3±0,3
40...70 лет	6,4±0,5	<b>11,3±0,4*</b> ^	7,4±0,5	<b>10,0±0,4*</b> ^

Примечание. \* — достоверность различий с данными группы 20...40 лет; ^ — то же по сравнению с исходными данными,  $p < 0,05$ .



Показатели альтернации *T*-зубца в трех его точках, полученные при обследовании двух возрастных групп здоровых лиц при проведении тредмил-теста, представлены в табл. 5.

Данные альтернации *T*-зубца в трех его точках ( $t_{нач}$ ,  $t_{макс}$ ,  $t_{кон}$ ) в обследованных группах больных на этапах тензорной пробы представлены в табл. 6.

**Таблица 6.** Динамика показателей микроальтернации *T*-зубца в трех точках при проведении функциональной пробы в трех из обследованных групп больных

Группа	Период обследования			
	исход	тензорная проба	после пробы	
			1-я мин	2–3-я мин
<i>Начало T-зубца (<math>t_{нач}</math>, мкВ)</i>				
Контрольная ( $n = 34$ )	5,7±0,5	7,5±0,8	8,1±0,8*	6,4±0,8
1. Пароксизм мерцательной аритмии ( $n = 20$ )	9,4±0,6^	19,7±1,3* ^	10,2±1,2	12,4±1,1^
2. Постинфарктный кардиосклероз + желудочковая аритмия ( $n = 13$ )	10,2±0,7^	13,3±1,1^	8,9±0,7	14,8±1,3* ^
3. Постинфарктный кардиосклероз + недостаточность кровообращения ( $n = 14$ )	11,0±0,8^	6,9±0,7*	11,9±1,6	13,3±1,8^
<i>Альтернация T-зубца (<math>t_{макс}</math>, мкВ)</i>				
Контрольная ( $n = 34$ )	9,3±0,9	12,8±1,4	12,9±1,5^	9,4±1,0
1. Пароксизм мерцательной аритмии ( $n = 20$ )	14,6±1,5^	<b>26,4±0,7* ^</b>	15,0±1,7	14,4±1,4^
2. Постинфарктный кардиосклероз + желудочковая аритмия ( $n = 13$ )	<b>20,2±2,3^</b>	24,3±2,4^	19,4±1,8^	23,3±2,9^
3. Постинфарктный кардиосклероз + недостаточность кровообращения ( $n = 14$ )	17,9±1,9^	18,3±2,0^	17,6±1,9	18,1±2,0^
<i>Окончание T-зубца (<math>t_{кон}</math>, мкВ)</i>				
Контрольная ( $n = 34$ )	9,9±0,8	11,8±1,4	10,4±1,4	8,0±0,9
1. Пароксизм мерцательной аритмии ( $n = 20$ )	12,4±1,5	18,4±1,9* ^	10,9±1,7	9,4±0,9
2. Постинфарктный кардиосклероз + желудочковая аритмия ( $n = 13$ )	16,0±1,8^	20,8±2,1* ^	16,1±1,9^	21,6±2,1* ^
3. Постинфарктный кардиосклероз + недостаточность кровообращения ( $n = 14$ )	14,4±1,9^	16,9±2,4^	14,0±1,8	11,9±1,3

Примечание. \* — достоверность различий с исходными данными; ^ — то же по сравнению с данными контрольной группы,  $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным, показатели альтернации *T*-зубца (начало, максимум и окончание) были достоверно увеличены во всех трех группах

до проведения пробы. Наибольшая реакция альтернации  $T$ -зубца выявлена в группе с пароксизмами МА во всех трех точках ( $t_{\text{нач}}$ ,  $t_{\text{макс}}$ ,  $t_{\text{кон}}$ ), значения которых после окончания нагрузки быстро возвращались к исходным данным. В группах с ПИКС реакция показателей  $t_{\text{макс}}$ ,  $t_{\text{кон}}$  была слабо выраженной (при исходно больших значениях), а значения  $t_{\text{нач}}$  снижались. В группе с ПИКС и ЖА ко 2–3-й минуте после проводимого тестирования с нагрузкой выявлено достоверное повышение показателей  $t_{\text{нач}}$  и  $t_{\text{кон}}$ . Можно предполагать, что указанные изменения обусловлены нарушением симпатической иннервации сердца, бета-рецепторного аппарата и могут являться неблагоприятным прогностическим фактором.

В табл. 7 и 8 представлены результаты анализа дисперсионных показателей  $G5$  и  $G6$ , отражающих микроальтернацию реполяризации желудочков в обследованных группах больных. Как следует из полученных данных, прием коэнзима Q10 вызывал снижение реполяризационных показателей ( $G5$  и  $G6$ ) на 2-м, 3-м этапах при проведении нагрузочного тестирования и умеренно повышал исходные данные (до нагрузки). Значительное повышение депполяризационных показателей  $G3$  и  $G4$  наблюдалось при нагрузке и сохранялось к 4-5-й мин после проведения тредмил-теста.

Максимальное повышение анализируемых показателей до нагрузки выявлено в группе ПИКС с ЖА, а также показателя  $G6$  в 6-й группе. При проведении функциональной пробы максимальное повышение  $G5$ – $G6$  отмечено в группе здоровых лиц. В группе с ПИКС выявлено увеличение показателя  $G6$ , а с ПМА — сохранялась лишь тенденция к увеличению при нагрузке. У больных с кардиомиопатией алкогольного генеза показатель  $G5$  достоверно снижался. Полученные данные показали, что метод ДК позволяет оценивать динамику микроальтернации  $T$ -зубца при проведении тензорной пробы и, вероятно, отражает изменения электрофизиологического статуса миокарда желудочков. Кроме того, представленные результаты ассоциируются с приведенными данными по альтернации  $T$ -зубца в трех его точках.

Можно предполагать, что выявленные изменения показателей дисперсионного картирования характеризуют позитивное влияние коэнзима Q10 на электрофизиологические свойства миокарда в обследованной группе условно здоровых лиц. Снижение показателей индекса микроальтернаций «Миокард» на нагрузке может свидетельствовать о том, что миокард перешел к более эффективному использованию энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот) и более оптимальной метаболической эффективности.

Полученные данные динамики средних значений дисперсионного картирования на фоне терапии коэнзимом Q10 и при тестировании с использованием тредмил-теста позволяют заключить, что метод может применяться для мониторинга начальных нарушений электрофизиологических свойств миокарда до появления значимых клинических проявлений ишемического поражения и электрофизиологического ремоделирования миокарда. Оценка показателей этих диагностических тестов может рассматриваться в качестве нового методологического подхода для раннего выявления указанных нарушений, разработки

показаний для последующего динамического наблюдения и контроля эффективности терапии.

**Таблица 7.** Показатели G3–G6 (мкВ·мс) при проведении тредмил-теста в обследованной группе (n = 105)

Этапы / показатель		Исход	30-я с	1-я мин	4–5-я мин
1-й	G5	8,7±2,5	95,5±16,0 <sup>^</sup>	46,9±8,0 <sup>^</sup>	23,3±5,4 <sup>^</sup>
2-й		16,7±3,6*	50,5±7,1* <sup>^</sup>	42,9±7,0 <sup>^</sup>	23,3±5,3
3-й		18,1±2,9*	22,0±2,2*	20,1±2,7*	13,3±2,0*
1-й	G6	19,7±2,6	101,5±19,0 <sup>^</sup>	42,9±6,2 <sup>^</sup>	27,3±2,7
2-й		21,7±3,9	75,5±9,1* <sup>^</sup>	47,9±6,4 <sup>^</sup>	36,3±3,4*
3-й		30,2±3,5*	61,5±5,7* <sup>^</sup>	36,4±4,7	44,4±5,9

Примечание. \* — достоверность различий с данными 1-го этапа; <sup>^</sup> — то же по сравнению с исходными данными, p < 0,05.

**Таблица 8.** Показатели микроальтернации реполяризации желудочков при проведении функциональной пробы в обследованных группах больных

Группа	Исход	Тензорная проба	После пробы	
			1-я мин	2-3-я мин
<i>Показатель G5</i>				
Контрольная (n = 114)	22±12	<b>129±27*</b>	63±21	27±16
1. Артер. гипертон. (n = 14)	21±11	29±9 <sup>^</sup>	23±15 <sup>^</sup>	26±9
2. Пароксизм МА (n = 28)	67±26 <sup>^</sup>	78±25 <sup>^</sup>	55±23	59±28
3. ПИКС + желудочковая аритмия (n = 13)	116±32 <sup>^</sup>	83±21	<b>75±22</b>	<b>73±21<sup>^</sup></b>
4. ПИКС (n = 14)	42±27	65±29 <sup>^</sup>	39±28	98±28 <sup>^</sup>
5. ПИКС + НК (n = 11)	36±18	30±25	44±29	39±26
6. Кардиомиопатия (n = 10)	<b>108±22<sup>^</sup></b>	<b>54±24<sup>^</sup></b>	<b>43±22*</b>	<b>33±19*</b>
<i>Показатель G6</i>				
Контрольная	18±11	<b>94±28*</b>	44±16	20±14
1. Артериальная гипертония	54±19	56±17	58±19	57±18
2. Пароксизм МА	67±21 <sup>^</sup>	85±24	65±25	80±27 <sup>^</sup>
3. ПИКС + желудочковая аритмия	<b>102±48<sup>^</sup></b>	<b>100±39</b>	<b>101±35<sup>^</sup></b>	<b>116±47<sup>^</sup></b>
4. ПИКС	63±30 <sup>^</sup>	<b>31±16<sup>^</sup></b>	<b>116±28<sup>^</sup></b>	<b>121±26<sup>^</sup></b>
5. ПИКС + НК	55±26	69±26	61±26	73±28
6. Кардиомиопатия	42±24	55±23 <sup>^</sup>	67±35	63±31

Примечание. \* — достоверность различий с исходными данными; <sup>^</sup> — то же по сравнению с данными контрольной группы, p < 0,05.

Таким образом, проведенное исследование показало, что, помимо задач скрининга, метод дисперсионного картирования в настоящее время может использоваться и в качестве оценочного теста для выявления изменений реполяризационных свойств миокарда, что имеет значение в диагностике ишемических изменений и анализе электрической нестабильности миокарда.

#### **DISPERSION MAPPING PARAMETERS OF ELECTROCARDIOGRAMS AT CARRYING OUT LOADING TESTS**

**A. Ael-Gaili<sup>2</sup>, M. Ahmed<sup>2</sup>, T. V. Pavluk<sup>2</sup>, Ju. N. Strelnikova<sup>2</sup>,  
N. A. Zenova<sup>2</sup>, M. Ju. Orkvasov<sup>2</sup>, G. G. Ivanov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

<sup>2</sup> *Moscow Peoples' Friendship University of Russia*

The opportunity of a dispersion mapping method for the analysis of electrophysiology properties of a myocardium at carrying out loading tests of healthy persons is investigated. The analysis of these parameters in the group of patients with a cardiovascular pathology and influence of therapy is conducted. We demonstrate that method dispersion mapping can be used as a solution of screening problems as well as the estimation test for revealing changes of repolarisation properties of myocardium that is important for diagnostics of ischemic changes and the analysis of electrical instability of a myocardium.

## **2. ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИЙ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ С РАЗЛИЧНОЙ ФОРМОЙ ИМПУЛЬСА**



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**В. А. Востриков**

*Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии (НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва*

В обзоре литературы и анализе собственных исследований рассматриваются факторы, влияющие на эффективность и безопасность электроимпульсной терапии (электрическая кардиоверсия) фибрилляции предсердий (ФП). Особое внимание уделено форме электрического импульса (монополярная или биполярная), длительности ФП, функциональному состоянию сердца, расположению электродов на поверхности грудной клетки и методике проведения кардиоверсии.

### ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная и часто встречаемая в клинической практике тахикардия. Наиболее эффективным методом устранения пароксизмальной и хронической ФП является электроимпульсная терапия (электрическая кардиоверсия). 50 лет тому назад в феврале 1959 г. в НИИ хирургии им. Вишневецкого впервые в нашей стране Б. М. Цукерман и С. И. Смеловский импульсным разрядом дефибриллятора (~30 Дж) устранили ФП у 28-летнего больного после операции на открытом сердце (*Вишневецкий* и др., 1959).

**Терминология.** Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) номинально означает процедуру нанесения электрического разряда, синхронизированного с желудочковым *QRS*-комплексом электрокардиограммы. Эта методика обычно не допускает попадания разряда в «уязвимый период»<sup>1</sup> кардиоцикла. После нанесения

<sup>1</sup> «Уязвимый период» соответствует на ЭКГ интервалу ~60 мс до и 20...30 мс после вершины зубца *T*. При попадании импульса в указанный интервал имеется высокий риск развития ФЖ. Обычно при нанесении несинхронизированных разрядов частота развития ФЖ не превышает 0,4...1,4 %. Согласно экспериментальным данным, несинхронизированный биполярный импульс вызывает меньшее количество ФЖ, чем монополярный. В режиме «синхронизация» аппарат обнаруживает зубцы *R* и размещает над или под ними маркёры. При этом необходимо удостовериться, чтобы маркёры были чётко видны на мониторе и появлялись у каждого комплекса *QRS*. Обычно для синхронизации используется стандартный кабель ЭКГ, регистрирующий электрическую активность сердца от конечностей. Вместе с тем у некоторых моделей аппаратов для синхронизации импульса используются электроды дефибриллятора. Однако такой способ не одобряется, так как артефакты, наведённые перемещением пластин электродов, могут имитировать зубцы *R* и осуществлять несвоевременное нанесение разряда. Кроме того, на ЭКГ могут появляться артефакты, связанные с неполным контактом электрод-кожа и после разряда из-за тремора мышц. Перед проведением синхронизированной ЭКВ необходимо убедиться, что сигнал ЭКГ достаточно качественный и отсутствуют артефакты.

разряда синхронизация исчезает, поэтому её необходимо включать для нанесения очередного разряда. Автоматическое отключение синхронизации связано с возможностью развития фибрилляции желудочков (ФЖ) и необходимостью её быстрого устранения в режиме «дефибрилляция» (т. е. нанесение несинхронизированного разряда). Следует помнить, что низкоэнергетические разряды (биполярный импульс  $\leq 50$  и монополярный —  $\leq 100$  Дж), по сравнению с разрядами более высокой энергии, имеют большую вероятность вызывать ФЖ. В связи с этим низкоэнергетические разряды должны быть всегда синхронизированы. В острых ситуациях, при задержке синхронизации или когда она невозможна, следует использовать несинхронизированные разряды более высокой энергии ( $> 50$  и  $> 100$  Дж соответственно).

Эффективность ЭКВ наиболее изучена у стабильных больных с персистирующей и хронической ФП (Востриков и др., 2005; Недоступ и др., 1992; Сыркин и др., 1970; ACC/AHA/ESC Guidelines..., 2001; Ermis et al., 2002; Ewy, 1994; Marinsec et al., 2003; Rashba et al., 2001; Rashba et al., 2004). Данные по эффективности ЭКВ пароксизмальной ФП, приводящей к острой сердечно-сосудистой недостаточности, представлены единичными работами. Прямой успех дефибрилляции предсердий (эффективность разряда) — это появление синусового или атриовентрикулярного узлового ритма, или ритма стимулятора в течение, по крайней мере,  $\leq 30$  с (Ermis et al., 2002; Marinsec et al., 2003; Niebauer et al., 2004); по определению других авторов — появление  $\geq 1$  синусового цикла или двух последовательных зубцов *P*, не прерываемых ФП. Уже через 2,3 мин — 2,3 ч после устранения персистирующей ФП примерно у 10 % больных отмечаются ранние рецидивы и через 2,3 недели — ещё примерно у 30...40 % (ACC/AHA/ESC Guidelines..., 2001; Van Gelder et al., 1991).

Следует отметить, что ЭКВ обычно устраняет только те аритмии, в основе которых лежит электрофизиологический механизм круговой циркуляции волны возбуждения (макро- и микро-ге-entry). Подавление источника патологической автоматии, приводящего к развитию тахиаритмий, возможно, но лишь при использовании чрезмерно сильных разрядов. Поэтому при проведении ЭКВ такие аритмии, включая ФП, обычно не устраняются. Косвенным подтверждением наличия источника автоматии может служить увеличение частоты сердечных сокращений сразу после нанесения неэффективного разряда.

## 1. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗАВИСИМУЮ ОТ ДОЗЫ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЛИ ОБЩИЙ УСПЕХ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ

Ведущими факторами, которые определяют дозозависимую эффективность и общий успех ЭКВ, являются *форма электрического импульса (монополярная или биполярная)* и *длительность* ФП (ACC/AHA/ESC Guidelines..., 2001, 2006;



*Dalzell et al.*, 1991; *Dorian et al.*, 2001; *Elhendy et al.*, 2001; *Page et al.*, 2002; *Ricard et al.*, 1997).

### 1.1. Форма электрического импульса

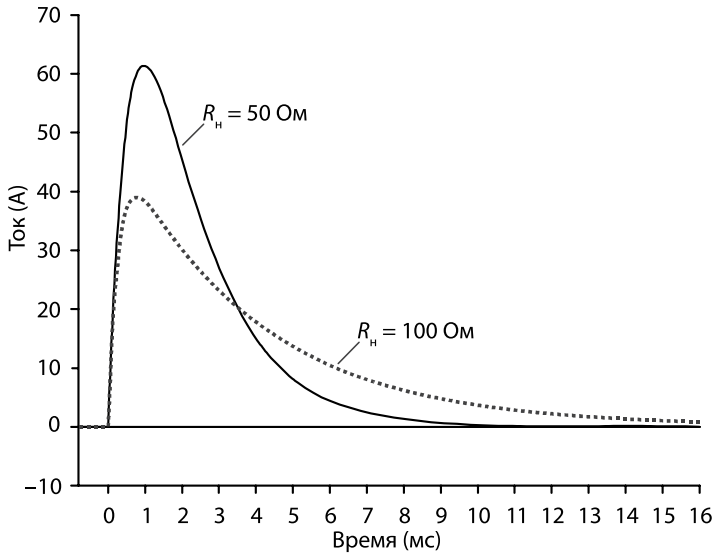
Форма импульса и его параметры являются определяющими при оценке эффективности *низкоэнергетической* кардиоверсии (рис. 1–7). С 1971 г. в нашей стране впервые в мире стали применяться дефибрилляторы, генерирующие биполярный (БП) импульс с параметрами, близкими к оптимальным<sup>1</sup> (импульс Гурвича – Венина, см. рис. 3). Экспериментальные и клинические исследования показали явное преимущество импульсов БП квазисинусоидальной формы по сравнению с монополярным (МП) по критериям как эффективности, так и безопасности (*Востриков* и др., 2005; *Kim et al.*, 2003; *Востриков*, 1993; *Гурвич* и др., 1971; *Mittal et al.*, 2000). Внедрение БП-импульса в клиническую практику позволило уменьшить максимальную энергию, выделяемую на пациента, с ~300...400 до ~135...200 Дж, т. е. примерно в два раза. Но это преимущество относится не ко всем видам БП-импульсов, применяемых в настоящее время в мировой практике. Ряд современных моделей дефибрилляторов выделяют неоптимальные БП-импульсы с максимальной энергией, составляющей номинально 360 Дж; например, отечественные дефибрилляторы ДКИ-Н-04, ДКИ-Н-08 или LIFEPAC 12 (США) (см. рис. 4, 5)<sup>2</sup>. Применение БП-импульсов различных видов, по сравнению с МП-импульсами, привело к увеличению успеха ЭКВ при устранении устойчивой ФП в среднем с ~83 до ~94 % (*Marinsec et al.*, 2003; *Miracapillo et al.*, 2004; *Neal et al.*, 2003; *Reisinger et al.*, 2003; *Walsh et al.*, 2005). Только в одном исследовании при использовании неоптимального БП-импульса успех ЭКВ не превышал 85 % (*Marinsec et al.*, 2003).

Вместе с тем, по данным М. Ниебауера и соавт. (*Niebauer et al.*, 2000), эффективность ЭКВ оптимизированным биполярным импульсом Zoll составила 99,8 %! Данное исследование включало 530 больных; авторы использовали переднезаднее расположение мягких наклеиваемых электродов; номинальную

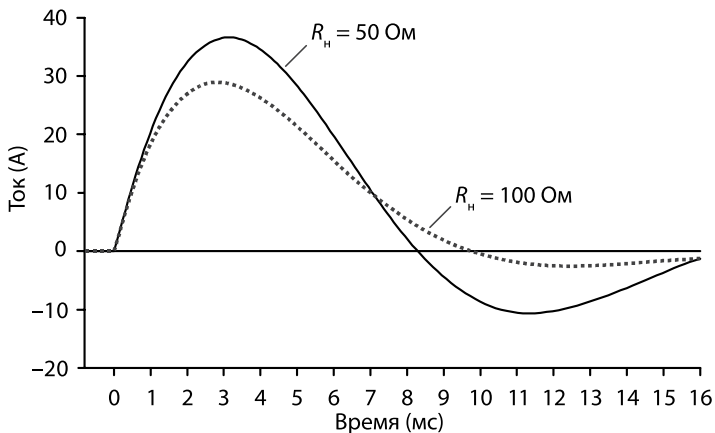
<sup>1</sup> С 1970 по 1987 г. в бывшем СССР разработано и внедрено 13 моделей дефибрилляторов с биполярными асимметричными *квазисинусоидальными* импульсами (импульсы Гурвича-Венина): ДКИ-01, ДИ-03, ДКИ-Н-02, ДКИ-С-05 и др., и с 1991 г. — первый дефибриллятор, генерирующий биполярный нестабильный по длительности *трапецеидальный* импульс (см. рис. 4) с максимальной дозой энергии 360 Дж; масса последнего с монитором и аккумулятором составляет около 8 кг.

<sup>2</sup> С увеличением сопротивления грудной клетки (СГК) от 25 до 100 Ом длительность неоптимальных БП трапецеидальных импульсов увеличивается в  $\geq 2$  раза (от 6...10 до ~20 мс) с резким одновременным снижением амплитуды тока: в ~3 и ~3,5 раза. Поэтому при большом СГК для увеличения эффективной силы тока требуется увеличение энергии заряда дефибриллятора до 300...360 Дж. К БП-импульсам со стабильной (т. е. не зависящей от СГК) оптимальной длительностью (~10 мс) относятся импульсы, представленные на рис. 3, 6 и 7. Стабилизация длительности импульса и оптимального соотношения 1-й и 2-й фаз обеспечивает очень высокую эффективность при энергии разряда, не превышающей 150...200 Дж.

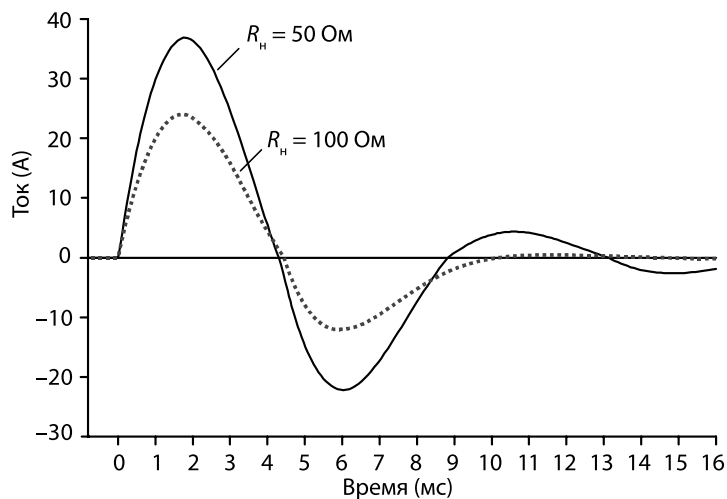
энергию максимального разряда 200 Дж; особенности методики проведения ЭКВ: в случаях, когда максимальный разряд был не эффективным, его повторяли после сильного надавливания на передний наклеиваемый электрод и/или изменения расположения электродов.



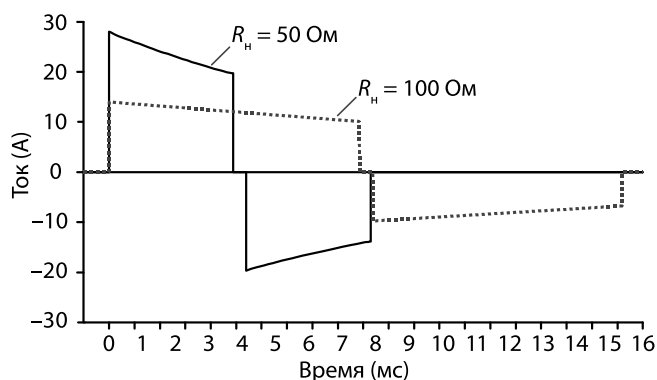
**Рис. 1.** Монополярный импульс дефибрилятора LIFEPAC 7 (импульс Edmark, синусоидальный критически демпфированный разряд конденсатора) — здесь и далее  $R_n$  — сопротивление нагрузки



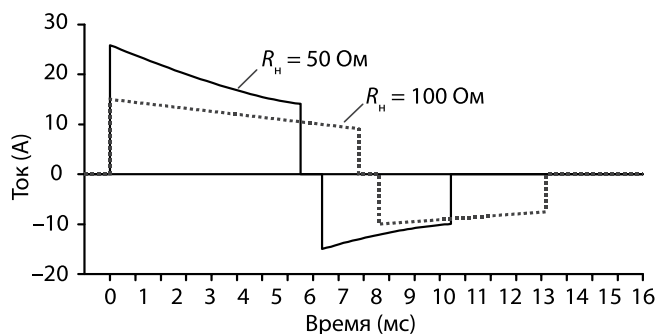
**Рис. 2.** Монополярный импульс дефибрилятора ИД-1-ВЭИ (не критически демпфированный разряд конденсатора; в связи с этим импульс при сопротивлении нагрузки от  $\leq 50$  до  $\sim 70...80$  Ом имеет небольшую отрицательную фазу, составляющую  $\sim 30...15\%$  от амплитуды 1-й фазы)



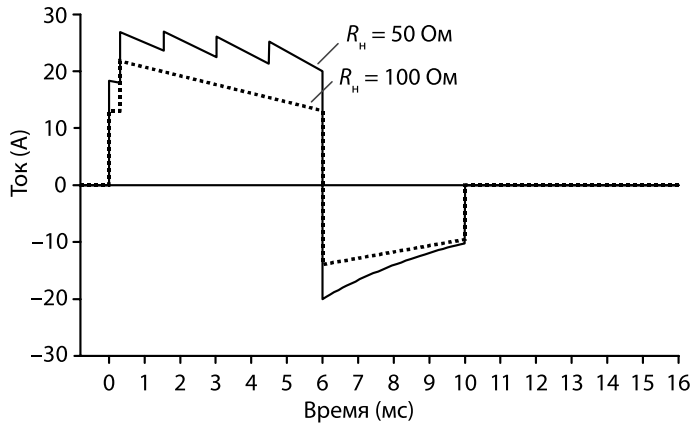
**Рис. 3.** Биполярный квазисинусоидальный импульс Гурвича–Венина; при  $R_H = 50 \dots 100 \text{ Ом}$  амплитуда 2-й фазы составляет 60...50 % от амплитуды 1-й фазы (дефибрилятор ДИ-03)



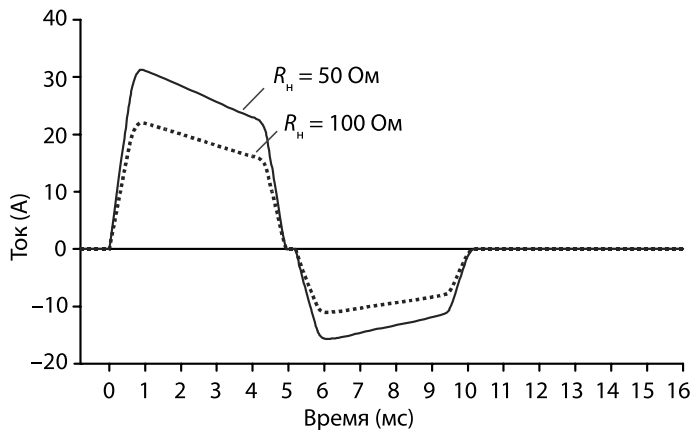
**Рис. 4.** Биполярный трапецидальный импульс дефибриллятора ДКИ-Н-04



**Рис. 5.** Биполярный трапецидальный импульс дефибриллятора LIFEPAK 12



**Рис. 6.** Биполярный *прямоугольный* импульс дефибриллятора Zoll E-Series (при сопротивлении грудной клетки от 75 до 100 Ом максимальная энергия, выделяемая на больного, составляет около 235 Дж)



**Рис. 7.** Биполярный импульс дефибриллятора ДФР-2

Почему для ЭКВ ФП выбирается биполярный импульс с оптимальными параметрами ( $\leq 200$  Дж)? По данным (Koul et al., 2002), при устранении ФП неоптимальным БП-импульсом ( $\leq 360$  Дж) для 13 % больных потребовались разряды более 200 Дж. Анализ данных литературы показал, что для устранения персистирующей ФП БП-импульсами всех видов для  $\sim 90\text{--}99$  % больных достаточно  $\leq 200$  Дж. Применение нестабильного БП-импульса большей энергии **редко** увеличивает успех кардиоверсии (Walsh et al., 2005).

Особый интерес представляет сравнительный успех *низкоэнергетических* разрядов МП- и БП-форм при устранении персистирующей и хронической ФП. Так, оказалось, что МП-разряды около 100 Дж имеют очень низкую эффективность: диапазон от 14 до 30 %. В то же время эффективность БП трапе-

цеидальных импульсов от 70 до 100 Дж была значительно выше: диапазон от 68 до 80 % (ACC/AHA/ESC Guidelines..., 2001; *Ermis et al.*, 2002; *Marinsec et al.*, 2003; *Rashba et al.*, 2001; *Rashba et al.*, 2004; *Niebauer et al.*, 2004; ACC/AHA/ESC Guidelines..., 2006; *Dalzell et al.*, 1991; *Dorian et al.*, 2001; *Elhendy et al.*, 2001; *Page et al.*, 2002; *Ricard et al.*, 1997; *Kim et al.*, 2003; *Mittal et al.*, 2000; *Miracapillo et al.*, 2004; *Neal et al.*, 2003; *Reisinger et al.*, 2003; *Walsh et al.*, 2005). Согласно нашим многолетним исследованиям, эффективность БП-импульсов Гурвича – Венина (см. рис. 3) при устранении устойчивой и хронической ФП разрядами  $\leq 85$  Дж составляла 72...80 % и ФП длительностью до 24 ч — 90 % (диаметр электродов 12 см, переднебоковое расположение) (*Востриков и др.*, 2005; *Востриков и др.*, 2006; *Востриков, Сыркин*, 2008). В табл. 1 представлен зависимый от дозы успех ЭКВ при устранении ФП длительностью до 48 ч БП-импульсами Гурвича-Венина и импульсом МП-формы (см. рис. 3 и 1). В табл. 2 приведено сравнение эффективности указанных импульсов при устранении ФП, развившейся в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ). Как видно из данных (см. табл. 2), суммарная эффективность БП-разрядов 50...200 Дж достигала в нашем исследовании 86 %, а при использовании МП-импульса — только 35 %. Таким образом, 65 % больных в острой стадии ИМ наносили повторные высокоэнергетические разряды 300 и 360 Дж. При этом общий успех ЭКВ после нанесения повторных МП-импульсов 360 Дж составлял 75 %. Следует отметить, что в нашем исследовании примерно такая же эффективность (71 %) была достигнута при нанесении БП-разрядов значительно меньшей величиной: от 40 до 85 Дж. Это, несомненно, играет позитивную роль у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2002 г. М. Вейль и соавт. (*Yamaguchi et al.*, 2002) была сформулирована гипотеза, согласно которой электрический разряд вызывает прямое повреждение миокарда только в условиях его гипоперфузии. В экспериментальных исследованиях на изолированном сердце было установлено, что с увеличением дозы разряда нарастает дисфункция гипоперфузируемого сердца; в то же время при нормальной перфузии статистически значимого ухудшения его сократительной функции не отмечается.

**Таблица 1.** Дозозависимый успех ЭКВ-фибрилляции предсердий длительностью  $\leq 48$  ч после нанесения биполярного квазисинусоидального и монополярного синусоидального импульсов

Доза энергии (Дж)	Биполярный импульс (БП) (%)	Монополярный импульс (МП) (%)	$\Delta$ (%)	<i>p</i>
$\leq 50$	63	11	52	$< 0,001$
$\leq 85/100$	94	53	41	$< 0,001$
$\leq 150$	96,7	61	36	$< 0,002$
$\leq 200$	97,3	78	19,3	$< 0,02$
$\leq 300$	—	86	11,3	$\leq 0,02$
$\leq 360$	—	89	8,3	—

Увеличивают ли наружные разряды дефибриллятора дисфункцию левого желудочка у больных ИБС? По данным К. Штейна и соавт. (Stein et al., 2002), у 11 больных с низкой фракцией выброса ЛЖ (14...37 %) нанесение трёх МП-разрядов (200...200 и 360 Дж) с интервалами в 1 мин статистически значимо не изменяли сердечный выброс (СВ) и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Однако у одного из 11 больных после 3-го разряда СВ снизился с 3,9 до 1 л/мин, а ФВЛЖ — с 24 до 8 %. Таким образом, у отдельных больных с низкой ФВЛЖ нанесение серии МП-разрядов может приводить к резкому снижению насосной функции сердца.

**Таблица 2.** Сравнение дозозависимой эффективности биполярного и монополярного импульсов при устранении ФП в острой стадии ИМ

Форма импульса	Доза энергии (Дж)		
	85	200	360
Биполярный	71 %	86 %	—
Монополярный	—	35 %	75 %

Примечание. Данные для МП-импульса опубликованы в работе (Dalzell et al., 1991), для БП-импульса представлены данные собственных исследований (Востриков и др., 2006). Сравнимые группы сопоставимы.

## 1.2. Влияние длительности ФП на дозозависимую эффективность ЭКВ

При продолжительности ФП в пределах 48 ч общая эффективность низкоэнергетических МП-разрядов  $\leq 100$  Дж значительно выше, чем у больных с персистирующей и постоянной фибрилляцией предсердий (53 и 14...30 % соответственно). При использовании БП-импульса Гурвича – Венина влияние длительности ФП на эффективность разрядов  $\leq 90$  Дж оказалось значительно меньше (94 и 76 % соответственно) (Востриков, 2008). В табл. 3 представлена сравнительная эффективность БП трапецеидального импульса у больных с различной длительностью ФП: от менее 1–2 до более 90 дней (Reisinger et al., 2003).

**Таблица 3.** Дозозависимая эффективность биполярного трапецеидального импульса (в %) в зависимости от длительности ФП

Длительность ФП (дни)	Доза энергии разряда (Дж)				
	1-й разряд	2-й разряд	3-й разряд	4-й разряд	5-й разряд
	50	100	150	200	250
< 2	54	89	92	98	98,6
> 2... < 30	30	80	85	100	—
> 30... < 90	24	71	83	100	—
> 90	24	62	83	97	99

## 2. ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ДОЗОЗАВИСИМУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И/ИЛИ ОБЩИЙ УСПЕХ ЭКВ

### 2.1. Исходное функциональное состояние сердца

Исходное функциональное состояние сердца (в частности, тяжесть острой или хронической сердечной недостаточности (СН)) исследовалось в работах (*Востриков* и др., 2006; *Collins et al.*, 1975). Так, в работе (*Collins et al.*, 1975) выявлена зависимость успеха монополярной ЭКВ от функционального класса СН (класс I–II — 88 %, III — 83 % и IV — 75 %) и длительности ФП (< 1 года — 90 % и > 1 года — 82 %). По данным (*Востриков* и др., 2005; *Востриков* и др., 2006), максимальный успех ЭКВ (97 %) с использованием БП-импульса Гурвича – Венина зарегистрирован у больных ИБС без клинических признаков СН, минимальный (73 %) — с острым альвеолярным отёком лёгких и/или выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения с развитием гидроторакса. Следует отметить, что у трёх из четырёх больных с острым альвеолярным отёком лёгких ЭКВ оказалась не эффективной (*Востриков* и др., 2006). Расчёты В. Лермана и О. Дила (*Lerman, Deale*, 1990), проведённые на резистивной модели грудной клетки, показали, что уменьшение сопротивления грудной клетки на 50 %, вызываемое гидротораксом, в два раза уменьшает фракцию трансторакального тока, протекающего непосредственно через желудочки сердца. В связи с этим дефибрилляция может оказаться не эффективной. Учитывая полученные результаты, мы выдвинули следующую гипотезу: отёк лёгких, так же как и гидроторакс, вызывает уменьшение предсердной фракции трансторакального тока, что может приводить к неэффективной ЭКВ предсердий.

### 2.2. Сопротивление грудной клетки (СГК)

Межэлектродное СГК находится в диапазоне от ~30...40 до  $\geq 150$  Ом. При сопротивлении больше 60...80 Ом (по сравнению с меньшими значениями) снижается эффективность низкоэнергетических МП-разрядов ( $\leq 200$  Дж) и БП (< 65...90 Дж) на 20 и 25...12 % соответственно (*Востриков* и др., 2005; *Marinsec et al.*, 2003; *Dalzell et al.*, 1991). При этом общий успех ЭКВ БП-импульсом Zoll уменьшается только на 9 % (с 100 до 91 %), а МП-импульсом — на 28 % (с 96 до 68 %) (*Rashba et al.*, 2004).

### 2.3. Антиаритмическая терапия (ААТ)

В зависимости от класса препарата, его дозы, способа (в/в или per os) и длительности введения, а также формы импульса и его параметров, ААТ может оказывать разнонаправленное влияние на дозозависимую эффективность и общий успех ЭКВ (от увеличения до несущественных изменений или уменьшения) (*Dalzell et al.*, 1991; *Fogoros et al.*, 1983; *Niebauer et al.*, 2005; *Van Gelder et al.*, 1989).

## 2.4. Масса тела и начальная доза разряда

Для определения начальной дозы как монополярного, так и БП-импульса с максимальной энергией разряда 360 Дж рекомендуют учитывать массу тела (менее или более 90 кг (*Rashba et al.*, 2001; *Rashba et al.*, 2004)). Если масса тела более 90 кг, ряд авторов рекомендует сразу наносить максимальный МП- или БП-разряд 360 Дж. При массе менее 80...90 кг вероятность успешной ЭКВ выше (*Marinsec et al.*, 2003; *Frick et al.*, 2001)<sup>1</sup>. По данным (*Rashba et al.*, 2001), масса тела является детерминантой успеха низкоэнергетических разрядов МП-формы ( $\leq 200$  Дж). Так, если масса тела меньше 70 кг, успех МП-разрядов  $\leq 200$  Дж достигает 78 %, при массе тела 86...100 кг — только 36 %, а у больных массой  $> 100$  кг — 25 %. При использовании оптимизированного БП-импульса Zoll для устранения персистирующей ФП Р. Кулаковский и соавт. (*Górecki et al.*, 2005) рекомендуют определять начальную дозу из расчета 1 Дж/кг массы тела.

## 2.5. Размеры левого предсердия (ЛП)

Данные о влиянии переднезаднего размера ЛП (диапазон 30...58 мм) на дозозависимый успех ЭКВ неоднозначны: от его отсутствия при использовании МП- или БП-импульсов (*Dalzell et al.*, 1991; *Elhendy et al.*, 2001; *Miracapillo et al.*, 2004) до снижения успеха монополярной кардиоверсии при размере ЛП  $\geq 4,5$  см (*Collins, Guiliani*, 1975; *Hausleithner et al.*, 2002; *Van Gelder et al.*, 1999). У больных, которым не удавалось устранить ФП-импульсом МП-формы, размер ЛП составлял  $4,8 \pm 1,1$  см (*Ewy*, 1994). Большинство из перечисленных выше факторов, в зависимости от их значений, могут оказывать как однонаправленное, так и разнонаправленное влияние на дозозависимую эффективность ЭКВ, что может существенно затруднять выбор наилучшей энергии разряда и предсказывать успех кардиоверсии.

## 3. ЭЛЕКТРОДЫ ДЕФИБРИЛЛЯТОРА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОВЕРСИИ

Размер электродов, их вид, расположение и контактный материал — важные переменные, определяющие величину межэлектродного сопротивления и соответственно силу и плотность тока в области предсердий. Оптимальный размер (диаметр) электродов для устранения ФП не установлен. Поэтому в настоящее время применяются электроды, используемые для дефибрилляции желудочков.

### 3.1. Расположение электродов

В первых исследованиях, когда использовался только МП-импульс, при переднезаднем расположении электродов плановая кардиоверсия ФП чаще ока-

<sup>1</sup> Установлена также положительная связь между индексом массы тела, окружностью грудной клетки и успехом низкоэнергетических разрядов МП-формы (50...100 Дж) и БП-формы (50 Дж) (*Elhendy et al.*, 2001; *Neal et al.*, 2003).



зывалась более успешной, чем при переднебоковой позиции (*Вишневецкий* и др., 1968; *Kirchhof et al.*, 2003). Так, по данным (*Kirchhof et al.*, 2003), эффективность монополярной ЭКВ при переднезаднем расположении электродов составляла 95 % и переднебоковым — 70 % (диаметр электродов 8/12 см)<sup>1</sup>. Этот феномен связывали с «лучшим вектором тока» через предсердия при переднезаднем расположении электродов (*Ewy*, 1994; *Lown*, 1967). На основании ряда исследований была выдвинута гипотеза, согласно которой правое переднее — левое заднее расположение электродов более эффективно, если основное заболевание включает поражение обоих предсердий, в то время как при первичном поражении только левого предсердия эффективнее левое переднее — левое заднее расположение электродов (*Lown*, 1967). Вместе с тем было установлено (*Lerman, Deale*, 1990), что при переднем (точнее, переднебоковом) расположении электродов сердечная фракция тока составляет в среднем только 4 %; большая часть (96 %) тока протекает через лёгочную ткань и каркас грудной клетки. Следует отметить, что путь тока при переднезадней позиции электродов не был исследован. По данным работы (*Kerber et al.*, 1981), не было получено статистически значимых различий, свидетельствующих о влиянии расположения электродов на успех монополярной ЭКВ ФП. При использовании импульсов БП-формы влияние расположения электродов на успех ЭКВ оказалось существенно меньшим или отсутствовало (*Walsh et al.*, 2005; *European Resuscitation Council...*, 2005). Согласно результатам последних мультицентровых исследований (*Walsh et al.*, 2005), использование переднего расположения электродов и БП трапецеидального импульса (см. рис. 5) характеризуется тенденцией к более высокому успеху ЭКВ. Наряду с этим переднезаднее расположение электродов у большей части больных ассоциировалось с меньшим СГК. Недостатком переднезадней позиции является большее расстояние и объём легочной ткани между электродами, особенно у больных с эмфиземой или отёком лёгких. Так как при использовании МП-импульсов оптимальная позиция электродов для каждого пациента не известна, в случае отрицательной ЭКВ врач должен подумать об изменении расположения электродов (*European Resuscitation Council...*, 2005). Данная рекомендация актуальна и при использовании БП-импульсов.

<sup>1</sup> Существуют два основных способа расположения электродов: 1) *переднее* или *переднебоковое* (один электрод под правой ключицей, центр второго — слева в 4-м межреберье по средней подмышечной линии, ряд специалистов рекомендуют располагать электрод по передней подмышечной линии); 2) *переднезаднее*, имеющее три варианта: первый вариант (классический, самый распространённый в нашей стране) — передний электрод — под правой ключицей, задний — в области угла левой лопатки; второй вариант расположения — центр переднего электрода — примерно в области проекции предсердий (в 3-м межреберье по левой средней ключичной линии), задний — в области угла *правой* лопатки; третий вариант — передний электрод — в области проекции предсердий, т. е. как и во втором варианте, а задний электрод — в области угла *левой* лопатки (используется значительно реже). Второй и третий способы расположения переднего электрода не рекомендуется использовать у женщин. Молочная железа обладает большим сопротивлением, поэтому возможны ожоги кожи и тепловое повреждение подлежащих тканей.

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о том, какой размер и расположение электродов лучше для проведения успешной ЭКВ у больных с ФП. Следует также отметить, что расположение электродов при устранении предсердных и желудочковых аритмий может различаться. Вместе с тем чётко установлено, что электроды должны быть сильно прижаты к грудной клетке. Для уменьшения межэлектродного сопротивления в качестве контактного материала лучше использовать марлевые салфетки, смоченные гипертоническим раствором NaCl (Разумов, Востриков, 2003). Разряд следует наносить в фазу выдоха. Если у больного имеется имплантированный кардиостимулятор, электроды дефибриллятора, генерирующие МП-импульсы, лучше располагать на расстоянии ~6 см от него. Это связано с тем, что МП-разряд может приводить к временному прекращению кардиостимуляции (от 1...2 до  $\geq 10$  мин), преимущественно из-за увеличения порога стимуляции желудочков (ПСЖ). В то же время импульс БП-формы изменяет его значительно меньше и поэтому электрод можно располагать на расстоянии ~2 см (European Resuscitation Council..., 2005; Guidelines 2000..., 2000). В связи с указанным выше, перед проведением ЭКВ рекомендуется увеличить ПСЖ. Примерно через 1 сутки после кардиоверсии ПСЖ снижается до исходных значений (Loescher et al., 2006).

### 3.2. Контактный материал между электродами и поверхностью грудной клетки

Для этих целей, как указывалось выше, применяют марлевые салфетки (4...6 слоёв), смоченные физиологическим раствором. Использование вместо физиологического раствора гипертонического позволяет уменьшать контактное сопротивление и соответственно увеличивать эффективность первого и последующих разрядов (Разумов, Востриков, 2003). При использовании геля предпочтительно применение марлевых салфеток, пропитанных гелем, а не наложение последнего на металлическую пластину электрода. Так как во время разряда гель поляризуется, то возможно развитие ложной асистолии, если ритм оценивают через электроды дефибриллятора; обычно её длительность от нескольких до 15...60 с; описаны случаи и большей длительности. Если имеется подозрение на ложную асистию, необходимо срочно использовать мониторные отведения ЭКГ<sup>1</sup>. В настоящее время за рубежом широко применяются мягкие наклеиваемые электроды. По данным литературы, при использовании последних появления ложной асистолии не зарегистрированы. **Внимание!** Нельзя применять гель, используемый для регистрации ЭКГ и для Эхо-КГ. Эти гели имеют значительно большее сопротивление.

<sup>1</sup> Наряду с ложной асистолией возможно появление изолинии вследствие оглушения миокарда высокоэнергетическими разрядами, называемое оглушением электрической активности сердца. Обычно её длительность составляет не более 10...20 с.

#### 4. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОВЕРСИИ

Для увеличения эффективности ЭКВ, а также уменьшения количества ранних рецидивов ФП, рекомендуется назначение антиаритмических препаратов (амиодарон, ибутилид, пропafenон, соталол, хинидин и др.) (АСС/АНА/ESC Guidelines..., 2001, 2006). Медикаментозная терапия может быть начата ещё на догоспитальном этапе или в стационаре непосредственно перед ЭКВ. Кардиоверсия (в плановом порядке) обычно осуществляется в первую половину дня, натошак в специализированном отделении. При наличии показаний вводят препараты калия и магния. Перед проведением экстренной/неотложной кардиоверсии длительностью более 48 ч следует ввести гепарин (~5000 ед.) внутривенно (в/в) струйно (если нет противопоказаний) с дальнейшей его инфузией под контролем АЧТВ<sup>1</sup>, которое должно быть увеличено в 1,5...2 раза от исходной величины; затем продолжают антикоагулянтную терапию (АКТ) по методике подготовки и проведения плановой ЭКВ (АСС/АНА/ESC Guidelines..., 2001, 2006; *Недоступ, Сыркин*, 1991). Если длительность ФП меньше 48 ч, экстренную ЭКВ проводят без задержки для предварительного начала АКТ (АСС/АНА/ESC Guidelines..., 2001, 2006).

Для проведения ЭКВ всем больным, находящимся в сознании, необходимо обеспечивать адекватную седацию и анестезию. В настоящее время препаратом первого выбора является пропофол (диприван). Во время нанесения разряда нельзя касаться больного. При использовании кислорода и плохом контакте электродов может возникнуть искра, которая, в свою очередь, может вызвать пожар. В связи с этим все кислородные маски или носовой катетер следует убрать на расстояние не менее 1 м от больного и т. д. (European Resuscitation Council..., 2005). Величина первого разряда зависит от формы импульса, с возможной коррекцией на указанные выше факторы. Если ЭКВ проводят МП синусоидальным импульсом, начальная доза обычно — 200 Дж. Мы не рекомендуем наносить первый разряд меньше 200 Дж, особенно в экстренных ситуациях. При использовании импульсов БП-формы доза первого разряда примерно в 1,5...2 раза меньше: квазисинусоидальный импульс 85...90 Дж, трапецеидальные импульсы: от 100 до 150 Дж<sup>2</sup>, прямоугольный импульс Zoll — 70...120 Дж. Если первый разряд оказался не эффективным, с интервалами ≤ 1 мин наносят второй и затем третий разряды с увеличением дозы до максимальной величины. Если применяется «биполярный» дефибриллятор с максимальной энергией 360 Дж, наносят до четырёх разрядов. Если синусовый ритм восстанавливается на несколько секунд или минут, ФП устраняют той же дозой, которая купировала предыдущий эпизод ФП.

<sup>1</sup> АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

<sup>2</sup> Первый разряд 150 Дж, если применяется дефибрилляторы ДКИ-Н-04, ДКИ-Н-08, ДКИ-Н-10.

#### 4.1. Рефрактерная фибрилляция предсердий<sup>1</sup>

Если ФП не устраняется тремя-четырьмя разрядами, включая разряд максимальной энергии, рекомендуется: а) изменить, если имеется возможность, расположение электродов и/или использовать дефибриллятор с другой формой импульса; б) использовать в качестве контактного материала четырёхслойные марлевые салфетки, смоченные гипертоническим раствором NaCl (~7 %) (Разумов, Востриков, 2003). Если ранее в качестве контактного материала применяли гель, электроды необходимо тщательно протереть водой с мылом; наряду с этим полезно протереть кожу в области наложения электродов спиртом; в) одновременно рекомендуется в/в введение антиаритмического препарата, например, амиодарона 300 мг в течение 20...60 мин, если до ЭКВ не вводили другой антиаритмик (ACC/АНА/ESC 2006 Guidelines..., 2006; Востриков, 2008; Недоступ, Сыркин, 1991). В зависимости от состояния больного на фоне или сразу после введения амиодарона наносят 1–2 разряда максимальной энергии. Введение амиодарона также рекомендуется, если после успешной кардиоверсии ФП быстро рецидивирует и рассматривается повторная ЭКВ.

Для устранения трепетания предсердий (ТП) обычно требуются существенно меньшие значения энергии. При использовании МП-импульса начальная доза составляет от 50 до 100 Дж; успех ЭКВ от ~50 до ~75 % соответственно (Gallagher et al., 2001). При использовании БП квазисинусоидального импульса эффективная энергия примерно в 1,5...2 раза меньше. Вместе с тем мы рекомендуем начальную дозу 50 Дж (эффективность около 85 %). Данные для других видов БП-импульсов ограничены, поэтому энергия первого разряда составляет 70...100 Дж.

### 5. ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИЕЙ

*Прямые осложнения.* Наиболее часто встречаются переходящие нарушения ритма и проводимости: синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия; атриовентрикулярная блокада I-II степени; признаки синдрома слабости синусового узла; асистолия развивается только у 0,3 % больных; при выраженной брадиаритмии в/в вводят атропин; ФЖ развивается в 0,1...1,4 % случаев, как правило, легко устраняется одиночным разрядом; отёк лёгких встречается крайне редко, его купируют общепринятой терапией. Побочные эффекты, связанные с седацией и анестезией, составляют около 0,2 %.

*Осложнения, связанные с восстановлением синусового ритма.* После устранения ФП у больных, не получающих перед ЭКВ антикоагулянтной терапии,

---

<sup>1</sup> Причиной рефрактерной ФП могут быть: а) очень высокий порог дефибрилляции; б) источник эктопии, который не устраняется максимальным разрядом дефибриллятора; в) по нашему опыту, изредка причиной рефрактерности может быть диагностическая ошибка: мультифокусная предсердная тахикардия расценивается как ФП.

в 1...7 % случаев регистрируются тромбозэмболические осложнения (ACC/АНА/ESC 2006 Guidelines..., 2006).

## 6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЭКВ

Абсолютных противопоказаний для проведения ЭКВ нет. К относительным противопоказаниям в первую очередь относят интоксикацию сердечными гликозидами и гипокалиемию (уровень доказательности С, т. е. низший) (ACC/АНА/ESC 2006 Guidelines..., 2006). ЭКВ не рекомендуется проводить больным с частыми рецидивами ФП, которые не сопровождаются острыми нарушениями гемодинамики.

В целом ЭКВ остаётся оптимальным, а нередко и единственно возможным методом восстановления синусового ритма при фибрилляции и трепетании предсердий.

## ЛИТЕРАТУРА

- Вишневецкий А. А., Цукерман Б. М., Смеловский С. Н.* (1959) Устранение мерцательной аритмии методом электрической дефибрилляции предсердий // Клинич. медицина. 1959. Т. 37. № 8. С. 26–29.
- Вишневецкий А. А., Цукерман Б. М., Янушкевичус З. И.* (1968) Инструкция по электроимпульсной терапии нарушений ритма сердца. М.: Медицина, 1968.
- Востриков В. А.* (1993) Функциональное повреждение сердца монополярным и биполярным импульсами тока дефибрилятора // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1993. Т. 116. № 12. С. 654–655.
- Востриков В. А.* (2008) Электроимпульсная терапия предсердных и желудочковых тахикардий (гл. 7) // Руководство по нарушениям ритма / Под ред. акад. РАН и РАМН Е. И. Чазова и проф. С. П. Голицына. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008. С. 245–272.
- Востриков В. А., Разумов К. В., Темиров А. П., Ковальчук С. Е.* (2006) Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с отёком лёгких и острым инфарктом миокарда // Тез. докл. конф. «Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии». Москва, 6–9 нояб. 2006. С. 185–186.
- Востриков В. А., Сыркин А. Л.* (2008) Электроимпульсная терапия фибрилляции предсердий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. Т. 1. № 3. С. 9–14.
- Востриков В. А., Чумакин Ю. В., Рыбаков М. Ю., Халдеев С. П.* (2005) Электрическая кардиоверсия мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца: эффективность биполярного квазисинусоидального импульса // Анналы аритмологии. Приложение. 2005. № 2. С. 125.
- Гурвич Н. Л., Табак В. Я., Богушевич М. С., Макарычев В. А.* (1971) Дефибрилляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике // Кардиология. 1971. № 1. С. 126–130.
- Недоступ А. В., Алексеевская М. А., Лукошевичюте А. И* и др. (1992) Сравнительная оценка двух подходов к электроимпульсной терапии мерцательной аритмии. Сообщение 1. Непосредственные результаты и осложнения // Терапевтич. арх. 1992. № 8. С. 29–33.

- Недоступ А. В., Сыркин А. Л.* (1991) Мерцательная аритмия. Восстановление синусового ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии // Кардиология. 1991. № 5. С. 96–101.
- Разумов К. В., Востриков В. А.* (2003) Способ оптимизации электроимпульсной терапии жизнеопасных аритмий у больных с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. 2003. № 6. С. 45–47.
- Сыркин А. Л., Недоступ А. В., Маевская И. В.* (1970) Электроимпульсное лечение аритмий сердца. М.: Медицина, 1970.
- ACC/AHA/ESC (2001) Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation (2001) // J. American College of Cardiology. 2001. V. 38. P. 1266–1405.
- ACC/AHA/ESC (2006) Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation — Executive Summary // European Heart J. 2006. V. 27. P. 1879–2030.
- Collins R., Guiliani E.* (1975) Atrial Defibrillation in the U.S.: Experience at the Mayo Clinic // Cardiac defibrillation conference. West Lafayette, Indiana, 1975. P. 21–25.
- Dalzell G. W., Anderson J. A., Adgey A. A.* (1991) Factors Determining Success and Energy Requirements for Cardioversion of Atrial Fibrillation: Revised Version // Quarterly J. Medicine. New series. 1991. V. 78. P. 85–95.
- Dorian P., Koster R., Chapman F., Schmitt P.* (2001) A Prospective, Randomized Comparison of Mono- and Biphasic Shocks for External CV of Atrial Fibrillation: Shock Efficacy and Post-Procedure Pain // European Heart J. 2001. V. 22. Abstr. suppl. P. 32.
- Elhendy A., Gentile N., Bailay J. et al.* (2001) Which patient should receive low energy shock for cardioversion in atrial fibrillation? // European Heart J. 2001. V. 22. Abstr. Suppl. P. 557.
- Ermis C., Alan X., Zhu R. et al.* (2002) Efficacy of Biphasic Waveform Cardioversion for Atrial Fibrillation Compared with Conventional Monophasic Waveforms // American J. Cardiology. 2002. V. 90. P. 891–892.
- European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 // Resuscitation. 2005. V. 67. Suppl. 1. P. 7–86.
- Ewy G. A.* (1994) The Optimal Technique for Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation // Clinical Cardiology. 1994. V. 17. P. 79–84.
- Fogoros R., Anderson K., Winkle R. et al.* (1983) Amiodarone Clinical Efficacy and Toxicity in 96 Patients with Recurrent Drug-Refractory Arrhythmias // Circulation. 1983. V. 63. P. 88–94.
- Frick M., Frykman V., Jensen-Urstad M.* (2001) Factors Predicting Success rate and Recurrence of Atrial Fibrillation After First Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation // Clinical Cardiology. 2001. V. 24. Nr. 3. P. 238–244.
- Gallagher M., Guo X., Poloniecki J. et al.* (2001) Initial Energy Setting, Outcome and Efficiency in Direct Current Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter // American College of Cardiology. 2001. V. 38. Nr. 5. P. 1498–1504.
- Górecki A., Stec C., Kulakowski P.* (2005) The factors influencing effectiveness of low energy rectilinear biphasic cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation // European Heart J. (Abstr. Suppl.), 2005. V. 26 P. 732 [P. 4124].
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care — An International Consensus on Science // Resuscitation. 2000. V. 46. P. 1–195.
- Hausleithner I., Domanovits H., Schillinger M. et al.* (2002) External Electrical Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation // Resuscitation. 2002. V. 55. Nr. 1. P. 76.
- Kerber R., Jenson S., Grayzel J. et al.* (1981) Elective Cardioversion: Influence of Paddle-Electrode Location and size on Success Rates and Energy Requirements // New England J. Medicine. 1981. V. 305. P. 658–662.

- Kim S., Kim M., Park D.* et al. (2003) Prospective Randomized Comparison of Rectilinear Biphasic Waveform Shock Versus Truncated Exponential Biphasic Waveform Shock for Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation // *American J. Cardiology*. 2003. V. 41. Nr. 6. Abstr. suppl. A. P. 873–874.
- Kirchhof P., Borggrefe M., Breithardt G.* (2003) Effect of Electrode Position on the Outcome of Cardioversion // *Cardiology Electrophysiology Rev.* 2003. V. 7. Nr. 3. P. 292–296.
- Koul A., Rashba E., Shorofsky S.* et al. (2002) Is 360 Joules Necessary for Biphasic Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation? // *PACE*. 2002. V. 25. Nr. 4. Pt. 2. P. 688. Abstr. Nr. 663.
- Lerman B. B., Deale O. C.* (1990) Relation Between Transcardiac and Transthoracic Current During Defibrillation in Humans // *Circulation Research*. 1990. V. 67. P. 1420–1426.
- Loescher S., Kohlweyer K., Hartman A.* (2006) How safe is external cardioversion on a patient fitted with a cardiac pacemaker? A comparative Study Between the Administration of Mono- and Biphasic Shock // *European Heart J*. 2006. Abstr. suppl. V. 27. Nr. 2871.
- Lown B.* (1967) Electrical Reversion of Cardiac Arrhythmias // *British Heart J*. 1967. V. 29. P. 469–489.
- Marinsec M., Larkin G., Zohar P.* (2003) Efficacy and Impact of Monophasic Versus Biphasic Countershock for Transthoracic Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation // *American J. Cardiology*. 2003. V. 92. P. 988–991.
- Miracapillo G., Costoli F., Addonizio A.* et al. (2004) Predictors of defibrillation threshold in biphasic external cv of atrial fibrillation // *European Heart J*. 2004. V. 25. Abstr. Suppl. P. 90.
- Mittal S., Ayati S., Stein K.* et al. (2000) Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation. Comparison of Rectilinear Biphasic Versus Damped Sine Wave Monophasic Shocks // *Circulation*. 2000. V. 101. P. 1282–1287.
- Neal S., Ngarmucos T., Lessard D., Rosenthal L.* (2003) Comparison of the Efficacy and Safety of two Biphasic Defibrillator Waveforms for the Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm // *American J. Cardiology*. 2003. V. 92. P. 810–814.
- Niebauer M., Brewer J., Jung M.* et al. (2004) Comparison of the Rectilinear Biphasic Waveform with Monophasic Shock Waveform for External Cardioversion of Atrial Fibrillation and Flutter // *American J. Cardiology*. 2004. V. 93. P. 1495–1499.
- Niebauer M., Chung M., Brewer J.* et al. (2005) Reduced Cardioversion Thresholds for Atrial and Flutter Fibrillation Using the Rectilinear Biphasic Waveform // *J. Interventional cardiac electrophysiology*. 2005. V. 13. P. 145–150.
- Niebauer M., Chung M., Wilkoff B., Schweikert R.* et al. (2000) Success Rate of the Rectilinear Biphasic Waveform in Atrial Cardioversion in a Large Cohort of Patients // *Circulation*. 2000. Suppl. 102:II. Abstr. Nr. 2781. P. 574.
- Page R., Kerber R., Russell J.* et al. (2002) Biphasic Versus Monophasic Shock Waveform for Conversion of Atrial Fibrillation // *J. American College of Cardiology*. 2002. V. 39. Nr. 12. P. 1956–1963.
- Rashba E., Bouhouch R., Koshy S.* et al. (2001) A new Algorithm for Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation Based on Body Weight // *American J. Cardiology*. 2001. V. 88. P. 1043–1045.
- Rashba E., Gold M., Crawford F.* et al. (2004) Efficacy of transthoracic cardioversion of atrial fibrillation using a biphasic truncated exponential shock waveform at variable initial shock energies // *Am. J. Cardiol*. 2004. V. 94. P. 1572–1574.
- Reisinger J., Winter T., Zeindhofer K.* et al. (2003) Energy Requirements for Transthoracic Electrical Cardioversion of Atrial Tachyarrhythmia's with Biphasic Shocks // *European Heart J*. 2003. V. 24. Abstr. suppl. P. 366.

- Ricard P., Levy S., Trigano J. et al. (1997) Prospective Assessment of the Minimum Energy Needed for External Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation // *American J. Cardiology*. 1997. V. 79. P. 815–816.
- Stein K., Devereux R., Hahn R. et al. (2002) Do Transthoracic Shocks Impair Left Ventricular Function? // *PACE*. 2002. Pt. 2. V. 25. Nr. 4. P. 596.
- Van Gelder I., Tuinenburg A., Schoonderwoerd B. et al. (1999) Pharmacologic Versus Direct-Current Electrical Cardioversion of Atrial Flutter and Fibrillation // *American J. Cardiology*. 1999. V. 84. P. 147–151.
- Van Gelder I., Crijns H., van Gilst W. et al. (1989) Efficacy and Safety of the Flecainide in the Maintenance of Sinus Rhythm After Electrical Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation of Atrial Flutter // *American J. Cardiology*. 1989. V. 64. P. 1317–1321.
- Van Gelder I., Crijns H., van Gilst W. et al. (1991) Prediction of Uneventful Cardioversion and Maintenance of Sinus Rhythm from Direct-Current Electrical Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation and Flutter // *American J. Cardiology*. 1991. V. 68. P. 41–46.
- Walsh S., Glover D., Adgey J. (2005) The role of Biphasic Shocks for Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation // *Indian Pacing and Electrophysiology J.* 2005. V. 5. Nr. 4. P. 289–295.
- Yamaguchi H., Weil M. X., Tang W. et al. (2002) Myocardial Dysfunction After Electrical Defibrillation // *Resuscitation*. 2002. V. 54. Nr. 3. P. 289–296.

## EFFICACY AND SAFETY OF ELECTRICAL CARDIOVERSION OF ATRIAL FIBRILLATION

V. A. Vostrikov

*Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

The factors influencing the efficacy and safety of electrical cardioversion of atrial fibrillation (AFib) are considered. This article reviews literature related to the problem as well presents new results, specifically, concerning to the form of electrical impulse (biphasic impulse or monophasic impulse), the duration of AFib, functional condition of heart, paddle electrode position on thoracic cage and methods of cardioversion.



## АНАЛИЗ БИПОЛЯРНОГО ИМПУЛЬСА ДЕФИБРИЛЛЯТОРА DEFIGARD 5000

В. А. Востриков<sup>1</sup>, Б. Б. Горбунов<sup>2</sup>, К. А. Мамекин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр Московской медицинской академии  
(НИЦ ММА) им. И. М. Сеченова, отдел кардиологии, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный институт электронной техники  
(технический университет) (МИЭТ), Зеленоград, Москва

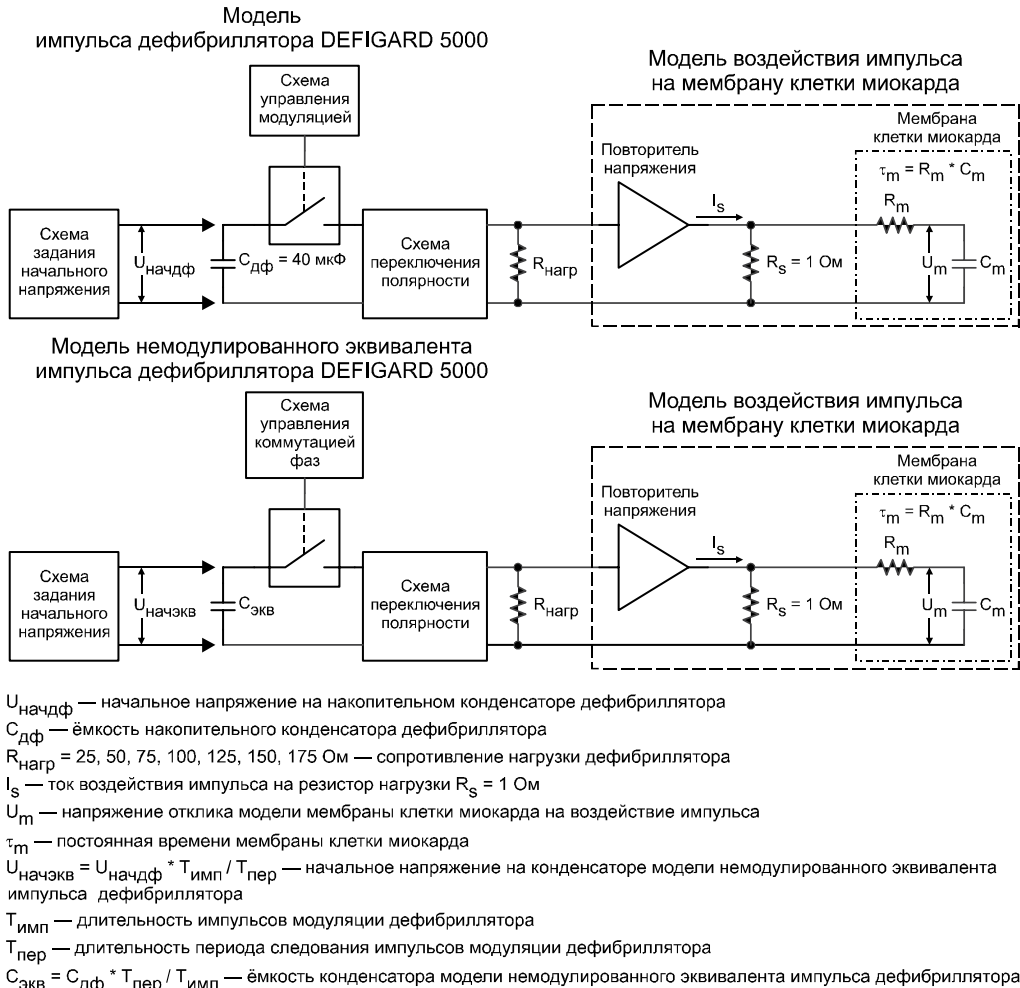
Проанализировано воздействие модулированного биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 на модель мембраны клетки миокарда. Моделированием выявлено, что немодулированный эквивалент импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000, вызывающий идентичный отклик мембраны клетки миокарда, имеет меньшую энергию, чем сам импульс дефибриллятора. Сделано предположение, что применение модуляции при формировании импульса дефибрилляции будет увеличивать пороговую энергию, необходимую для устранения фибрилляции желудочков, т. е. снижать эффективность дефибрилляции. Это предположение подтверждается в экспериментальных исследованиях на животных.

### ВВЕДЕНИЕ

Применяемые в кардиологии и реанимации для восстановления нормального сердечного ритма дефибрилляторы фирмы SCHILLER MEDICAL S.A.S. являются единственными в мире аппаратами, формирующими модулированный биполярный импульс. Желание разобраться в преимуществах или недостатках модуляции импульса дефибрилляции побудило проанализировать импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000, выпускаемого этой фирмой.

### МЕТОД

Форму биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 с серийным номером 101998002275 энергией 150 Дж регистрировали на сопротивлениях нагрузки  $R_{\text{нагр}} = 25, 50, 75, 100, 125, 150$  и  $175$  Ом с помощью цифрового осциллографа. Выбранный ряд значений сопротивлений нагрузки соответствует требованиям (IEC 60601-2-4..., 2002) в части приводимых в техническом описании графиков выдачи энергии, таких как ток – время или напряжение – время. На основании полученных данных строились PSpice-модели (Cadence PSpice A/D...) воздействия на мембрану клетки миокарда импульса дефибриллятора, а также его немодулированного эквивалента, вызывающего аналогичный отклик мембраны клетки миокарда (Krasteva et al., 2000). При построении PSpice-модели импульса учитывалось, что в дефибрилляторе DEFIGARD 5000 в качестве накопителя энергии используется конденсатор ёмкостью  $40$  мкФ (максимальное напряжение  $3100$  В) (DEFIGARD 5000..., 2005a). Функциональные схемы



$U_{начдф}$  — начальное напряжение на накопительном конденсаторе дефибриллятора

$C_{дф}$  — ёмкость накопительного конденсатора дефибриллятора

$R_{нагр} = 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 \text{ Ом}$  — сопротивление нагрузки дефибриллятора

$I_S$  — ток воздействия импульса на резистор нагрузки  $R_S = 1 \text{ Ом}$

$U_m$  — напряжение отклика модели мембраны клетки миокарда на воздействие импульса

$\tau_m$  — постоянная времени мембраны клетки миокарда

$U_{начэвк} = U_{начдф} * T_{имп} / T_{пер}$  — начальное напряжение на конденсаторе модели немодулированного эквивалента импульса дефибриллятора

$T_{имп}$  — длительность импульсов модуляции дефибриллятора

$T_{пер}$  — длительность периода следования импульсов модуляции дефибриллятора

$C_{эвк} = C_{дф} * T_{пер} / T_{имп}$  — ёмкость конденсатора модели немодулированного эквивалента импульса дефибриллятора

**Рис. 1.** Модели импульсов дефибриллятора DEFIGARD 5000, его немодулированного эквивалента и модели воздействия их на мембрану клетки миокарда

этих моделей представлены на рис. 1. Длительность каждой из фаз немодулированного эквивалента импульса дефибриллятора задана равной сумме длительности соответствующей фазы самого импульса и длительности паузы между импульсами модуляции.

Для данных моделей методом характеристической энергии<sup>1</sup> (Горбунов, 2009) вычисляли энергию первой фазы импульса и первой фазы его немодулированного эквивалента при постоянной времени мембраны клетки миокарда  $\tau_m = 3,2 \text{ мс}$ . Это значение  $\tau_m$  было взято для того, чтобы можно было сравнивать

<sup>1</sup> Характеристическая энергия — это энергия импульса, выделяемая на сопротивлении нагрузки  $R_S$  величиной 1 Ом в моделях, представленных на рис. 1, необходимая для получения амплитуды отклика  $U_m$ , равной 1 В.

первую фазу изучаемого импульса с другими видами монополярных импульсов дефибрилляции, представленных в работе (Горбунов, 2009). Первая фаза биполярного импульса была исследована из расчёта, что в ней выделяется около 70 % от полной энергии импульса (Горбунов, 2009).

### ФОРМА ИМПУЛЬСА ДЕФИБРИЛЛЯТОРА DEFIGARD 5000 В ДИАПАЗОНЕ СОПРОТИВЛЕНИЙ НАГРУЗКИ

Значения параметров импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 в зависимости от сопротивления нагрузки представлены в табл. 1. Диапазон изменения значений  $\tau_m$  взят из работы (Kroll, Swerdlow, 2007). На рис. 2–5 представлены формы импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 при сопротивлениях нагрузки  $R_{\text{нагр}} = 25, 50, 100$  и  $150$  Ом соответственно; формы немодулированных эквивалентов этих импульсов и вид откликов мембран клеток миокарда на их воздействие для различных значений  $\tau_m$ . Амплитудой первой фазы импульсов задана величина, равная 1 А.

Как видно на рис. 2–5, модуляция импульса сильно сглаживается на мембранах клеток миокарда во всём диапазоне возможных значений  $\tau_m$ . Это связано с тем, что значение  $\tau_m$  (2...5 мс) намного больше длительности периода частоты импульсов модуляции (0,15...0,55 мс). Поэтому немодулированный эквивалент импульса дефибрилляции вызывает отклик мембраны клеток миокарда, практически идентичный отклику на сам импульс.

Длительность первой и второй фаз исследуемого импульса для сопротивлений нагрузки 25, 50, 75 и 100 Ом составляет соответственно около 4 и 3 мс. Для сопротивлений нагрузки 125, 150 и 175 Ом длительность первой и второй фаз импульса отличается от приведённой на рисунке в разделе “Defibrillation Pulse” документа (DEFIGARD 5000..., 2005б) и составляет 6 и 3,25 мс соответственно. Это объясняется простой физической зависимостью: при высоких сопротивлениях нагрузки без увеличения длительности импульса нельзя получить от накопительного конденсатора, применяемого в данном дефибрилляторе, энергию, равную 180 Дж.

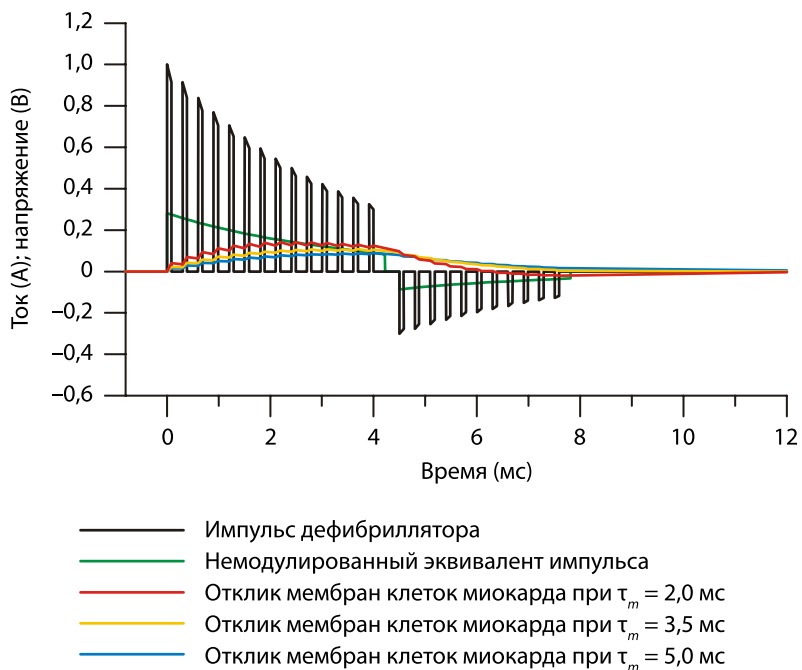
Из данных табл. 1 следует, что при всех значениях сопротивления нагрузки характеристическая энергия первой фазы модулированного импульса превышает характеристическую энергию её немодулированного эквивалента. При этом отношение характеристической энергии первой фазы модулированного импульса к характеристической энергии её немодулированного эквивалента приблизительно равно отношению длительности периода следования импульсов модуляции к длительности импульсов модуляции. Таким образом, модель воздействия импульса дефибрилляции на мембраны клеток миокарда, представленная в работе (Krsteva et al., 2000), выявляет достаточно серьёзные недостатки модулированного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 по сравнению с его немодулированным эквивалентом. Для более наглядного примера в табл. 2 приведены параметры импульса дефибриллятора энергией 150 Дж и его немодулированного эквивалента.

**Таблица 1.** Значения параметров импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 в зависимости от сопротивления нагрузки

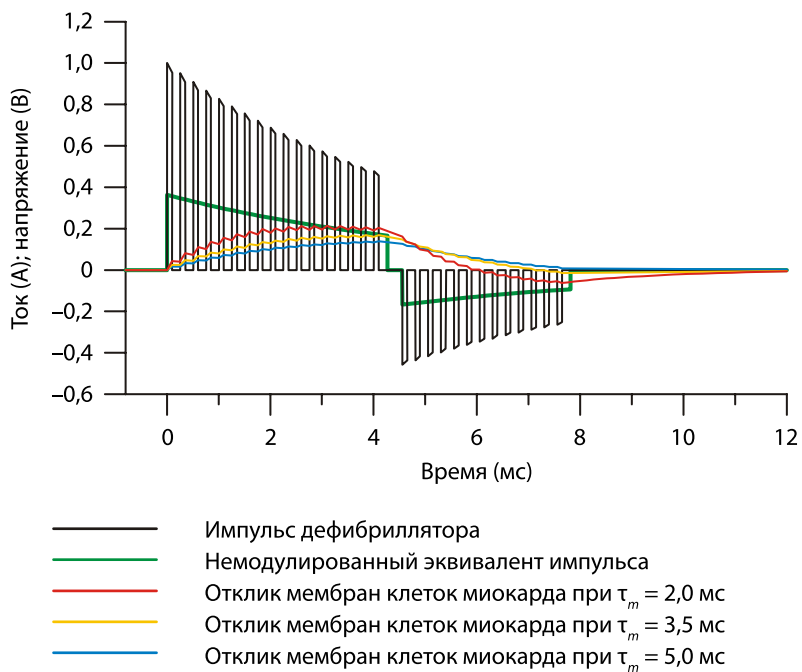
Параметр	Значение параметра при сопротивлении нагрузки (Ом)						
	25	50	75	100	125	150	175
Длительность периода следования импульсов модуляции (мкс)	301	250	150	198	554		
Частота модуляции (кГц)	3,32	4,00	6,67	5,05	1,81		
Длительность импульсов модуляции (мкс)	85	91	91	135	460		
Отношение длительности периода следования импульсов модуляции к длительности импульсов модуляции	3,54	2,75	1,65	1,47	1,20		
Длительность первой фазы импульса (мс)	4,00	4,10	3,85	4,10	6,00		
Длительность паузы между фазами импульса (мс)	0,50	0,45	0,36	0,35	0,40		
Длительность второй фазы импульса (мс)	3,10	3,10	2,95	3,10	3,25		
Количество импульсов модуляции в первой фазе	14	17	26	21	11		
Количество импульсов модуляции во второй фазе	11	13	20	16	6		
Отношение амплитуды второй фазы импульса к первой	0,30	0,46	0,45	0,49	0,36	0,43	0,48
Характеристическая энергия первой фазы импульса при $\tau_m = 3,2$ мс (мДж)	35,2	25,3	15,5	13,6	12,8	12,6	12,3
Характеристическая энергия первой фазы немодулированного эквивалента импульса при $\tau_m = 3,2$ мс (мДж)	10,7	9,8	9,7	9,5	11,0	10,8	10,5
Отношение характеристической энергии первой фазы импульса к характеристической энергии первой фазы его немодулированного эквивалента	3,28	2,59	1,60	1,43	1,17	1,17	1,17

**Таблица 2.** Параметры импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 с энергией 150 Дж и его немодулированного эквивалента в зависимости от сопротивления нагрузки

Параметр	Значение параметра при сопротивлении нагрузки (Ом)						
	25	50	75	100	125	150	175
<i>Импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000 с энергией 150 Дж</i>							
Амплитуда напряжения первой фазы (В)	2760	2830	2830	2860	2800	2850	2900
Амплитуда тока первой фазы (А)	110	57	38	29	22	19	17
<i>Немодулированный эквивалент импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 с энергией 150 Дж</i>							
Амплитуда напряжения первой фазы (В)	780	1030	1710	1950	2330	2360	2410
Амплитуда тока первой фазы (А)	31	21	23	19	19	16	14
Энергия импульса (Дж)	42	55	91	102	125	125	125
Отношение энергии импульса к 150 Дж (%)	28	36	61	68	83	83	83



**Рис. 2.** Импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000 при нагрузке 25 Ом



**Рис. 3.** Импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000 при нагрузке 50 Ом

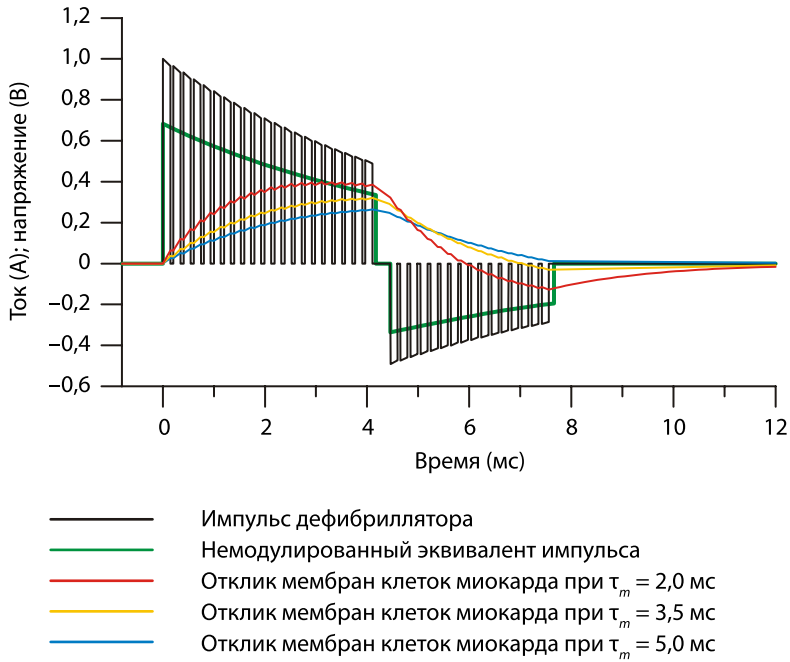


Рис. 4. Импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000 при нагрузке 100 Ом

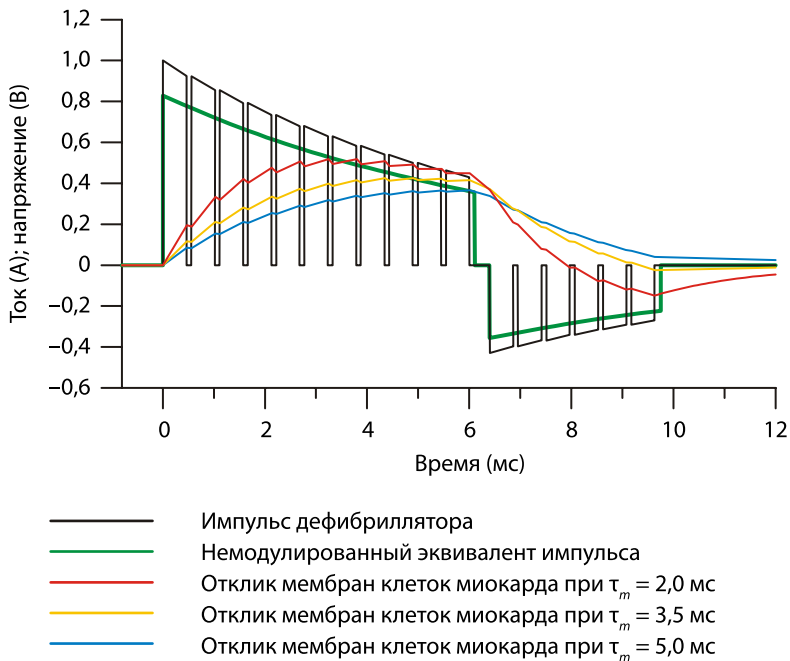


Рис. 5. Импульс дефибриллятора DEFIGARD 5000 при нагрузке 150 Ом

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из результатов, полученных в данной работе, следует, что немодулированный эквивалент импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000, вызывающий идентичный отклик мембраны клетки миокарда, имеет меньшую энергию, чем сам импульс дефибриллятора. При этом отношение энергии модулированного импульса к энергии его немодулированного эквивалента приблизительно равно отношению длительности периода следования импульсов модуляции к их длительности. Следовательно, можно предположить, что применение модуляции при формировании импульса дефибрилляции будет увеличивать пороговую энергию, необходимую для устранения фибрилляции желудочков, т. е. снижать его эффективность. Это предположение подтверждается в экспериментальных исследованиях на животных (*Sullivan et al.*, 2005; *Sullivan et al.*, 2007).

## ЛИТЕРАТУРА

- Горбунов Б. Б.* (2009) Метод характеристической энергии для сравнения эффективности монополярных импульсов дефибрилляции // Мед. техника. 2009. № 2. С. 8–13.
- Cadence PSpice A/D and Advanced Analysis [Электрон. текстовые и графич. дан.] Режим доступа: [http://www.cadence.com/products/orcad/pspice\\_simulation/](http://www.cadence.com/products/orcad/pspice_simulation/)
- IEC 60601-2-4. 2002. Medical electrical equipment. Pt. 2–4: Particular requirements for the safety of cardiac defibrillators [Электрон. текстовые и графич. дан.] Режим доступа: <http://electronics.ihs.com/document/abstract/OLOCFBAAAAAAAAAAAA>.
- Krasteva V., Cansell A., Daskalov I.* (2000) Modelling transthoracic defibrillation waveforms // J. Medical Engineering and Technology. Mar./Apr. 2000. V. 24. Nr. 2. P. 63–67.
- DEFIGARD 5000 (2005a) Defibrillator and Monitor: Service Manual. SCHILLER MEDICAL S.A.S. Pt. 0-48-0065. Ver. 01.00. June 2005.
- DEFIGARD 5000 (2005b) Defibrillator and Monitor: User Guide. SCHILLER MEDICAL S.A.S. Art. no.: 0-48-0060 Rev.: a, 05.12.2005.
- Kroll M. W., Swerdlow C. D.* (2007) Optimizing defibrillation waveforms for ICDs // J. Interventional Cardiac Electrophysiology. 2007. V. 18. P. 247–263.
- Sullivan J. L., Melnick S. B., Chapman F. W., Walcott G. P.* (2007) Porcine defibrillation thresholds with chopped biphasic truncated exponential waveforms // Resuscitation. Aug. 2007. V. 74. Iss. 2. P. 325–331.
- Sullivan J. L., Shmitt P. W., Melnik S., Walcott G. P., Idecker R. E.* (2005) Porcine defibrillation thresholds with chopped biphasic waveforms // Abstr. Scientific Sessions 2005, Dallas Convention Center. Dallas, Texas. Nov. 13–16, 2005; Circulation. Oct. 2005. V. 112. Nr. 17. Suppl. 2. P. II-1115.

## ANALYSIS OF BIPHASIC PULSE OF DEFIGARD 5000 DEFIBRILLATOR

V. A. Vostrikov<sup>1</sup>, B. B. Gorbunov<sup>2</sup>, K. A. Mamekin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Research Center of Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Cardiology*

<sup>2</sup> *Moscow Institute of Electronic Technology (Technical University)  
(MIET), Zelenograd, Moscow*

The analysis of the influence of the modulated bipolar impulse of the defibrillator DEFIGARD 5000 on the model of a myocardium cell membrane is presented. Our simulation results show that not modulated pulse equivalent of defibrillator DEFIGARD 5000 induced identical response of a myocardium cell membrane has smaller energy than defibrillator pulse *per se*. It is suggested that the modulated defibrillation pulse waveform increases the energy threshold required for elimination of ventricular fibrillation, i.e. reduces efficiency of defibrillation. This suggestion has proved to be true in experimental studies in animals.



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОПОЛЯРНЫХ ИМПУЛЬСОВ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ МЕТОДОМ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ЭНЕРГИИ

**Б. Б. Горбунов**

*Московский государственный институт электронной техники  
(технический университет) (МИЭТ), Зеленоград, Москва*

Для теоретического сравнения монополярных импульсов дефибрилляции различных форм и определения оптимальных значений их длительности предлагается метод характеристической энергии, основанный на физической модели воздействия электрического импульса на мембрану клетки миокарда. Метод позволяет определить оптимальную длительность монополярного импульса заданной формы и в первом приближении сравнивать эффективность импульсов различной формы. Для биполярных и многофазных импульсов дефибрилляции этот метод может быть применён к фазам импульса по отдельности. Для импульса треугольной нарастающей формы метод даёт меньшую характеристическую энергию, чем для импульса треугольной спадающей формы, что подтверждается экспериментальными данными. Исследованные с помощью метода импульсы дефибрилляции различной формы по своей эффективности разбиты на четыре группы: высокой, средней, низкой и сверхнизкой эффективности.

### ВВЕДЕНИЕ

Существующие теории предполагают, что для успешной дефибрилляции клеточные мембраны всего или большей части миокарда должны быть поляризованы электрическим импульсом до определённого порогового напряжения (*Kroll, 1993*). Поскольку воздействие электрического тока импульса на ткани организма может привести к их повреждению (особенно при высоком сопротивлении грудной клетки пациента), желательно, чтобы дефибрилляция обеспечивалась при минимальной энергии импульса. Таким образом, критерием оптимальности импульса дефибрилляции может служить минимальная по сравнению с другими импульсами энергия, необходимая для пороговой поляризации клеточных мембран миокарда при прочих равных условиях.

Существует метод оценки эффективности импульсов дефибрилляции, основанный на модели Вейса-Лапика, предложенной в начале XX в. (*Kroll, 1993*). Главным недостатком этой модели является то, что она не делает различий между формами импульсов с одинаковым средним значением тока. Например, из этой модели следует, что импульсы треугольной нарастающей и треугольной спадающей форм при одинаковой длительности должны иметь одинаковую пороговую амплитуду тока дефибрилляции и, соответственно, одинаковую пороговую энергию дефибрилляции. Между тем, экспериментально

установлено, что импульс треугольной нарастающей формы требует меньшей энергии для дефибрилляции (меньшей амплитуды тока), чем импульс треугольной спадающей формы (*Schuder et al.*, 1966; *Qu et al.*, 2005).

Для теоретического сравнения монополярных импульсов дефибрилляции различных форм и определения оптимальных значений длительности импульсов дефибрилляции предлагается метод характеристической энергии импульса дефибрилляции, который выявляет указанные выше различия.

Для биполярных и многофазных импульсов дефибрилляции этот метод может быть применён к фазам импульса по отдельности, причём наибольшее значение имеет эффективность первой фазы импульса. Так, например, в биполярном квазисинусоидальном импульсе, каким является импульс Гурвича–Венина (*Гурвич и др.*, 1971; *Венин и др.*, 1973а; *Венин и др.*, 1973б; *Венин и др.*, 1982), оптимальное соотношение амплитуд первой и второй фазы составляет 1:0,55 (*Востриков, Богушевич*, 2000), поэтому в первой фазе импульса выделяется 77 % энергии всего импульса. Близкие к этому соотношения характерны и для трапецеидальных биполярных импульсов.

Поскольку в настоящее время разработаны технологии, позволяющие синтезировать импульсы дефибрилляции произвольно заданной формы (*Горбунов и др.*, 2000, 2001, 2002, 2004; *Gorbunov et al.*, 2001, 2002; *Антропов и др.*, 2007; *Antropov et al.*, 2008), результаты настоящей работы могут быть использованы для определения оптимальной формы импульса дефибрилляции в экспериментах на животных.

## МЕТОД ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ЭНЕРГИИ

Метод характеристической энергии основан на использовании модели воздействия импульса дефибрилляции на мембрану клетки миокарда (рис. 1) (*Kroll*, 1994; *Krasteva et al.*, 2000). В ней импульс дефибрилляции воздействует на сопротивление грудной клетки пациента  $R_s$  и на модель, описывающую отклик мембраны клетки миокарда на внешнее воздействие, состоящую из последовательно соединённого резистора  $R_m$  и конденсатора  $C_m$ . Величиной,

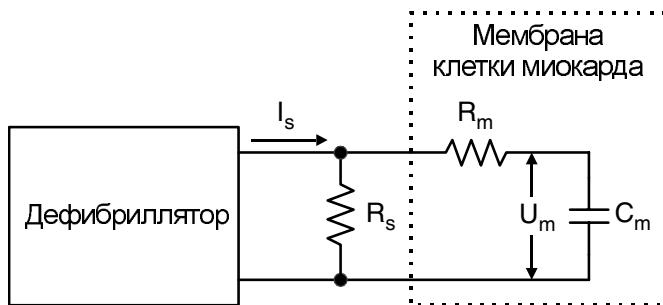


Рис. 1. Модель воздействия импульса дефибрилляции на мембрану клетки миокарда

определяющей реакцию мембраны на импульс дефибрилляции, является постоянная времени  $\tau_m$ :

$$\tau_m = R_m \cdot C_m.$$

Характеристическая энергия — это энергия импульса, выделяемая на сопротивлении нагрузки  $R_s$  величиной 1 Ом в модели, представленной на рис. 1, необходимая для получения амплитуды напряжения отклика  $U_m$ , равной 1 В.

Для определения характеристической энергии моделируется воздействие монополярного импульса дефибрилляции с амплитудой тока  $I_s$ , равной 1 А, на резистор  $R_s$  со значением 1 Ом. В результате моделирования определяется амплитуда отклика мембраны  $U_m$  и энергия импульса  $E_s$ . По полученному значению амплитуды отклика мембраны определяется характеристическая амплитуда импульса дефибрилляции  $I_{dfch}$ , при которой амплитуда отклика мембраны будет равна 1 В:

$$I_{dfch} = 1 \text{ А} \frac{1 \text{ В}}{U_m}.$$

Характеристическая энергия импульса дефибрилляции будет равна

$$E_{sch} = E_s \left( \frac{1 \text{ В}}{U_m} \right)^2.$$

Из двух разных импульсов (или импульса одной формы при разных значениях длительности) более эффективным будет тот, у которого характеристическая энергия меньше.

### ВЫЧИСЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОНОПОЛЯРНОГО ПРЯМОУГОЛЬНОГО ИМПУЛЬСА

Энергия прямоугольного монополярного импульса дефибрилляции с амплитудой 1 А и длительностью  $T_{rect}$  будет составлять:

$$E_s = T_{rect} (1 \text{ А})^2 1 \text{ Ом}.$$

Поскольку при прямоугольном импульсе отклик мембраны нарастает экспоненциально до конца импульса, его амплитуда описывается формулой

$$U_m = 1 \text{ А} \times 1 \text{ Ом} \left( 1 - e^{-T_{rect}/\tau_m} \right).$$

Отсюда характеристическая амплитуда импульса будет равна

$$I_{dfch} = 1 \text{ А} \frac{1}{1 - e^{-T_{rect}/\tau_m}}.$$

Подобная зависимость была предложена Блэром в 1932 г. (*Mouchawar et al.*, 1989).

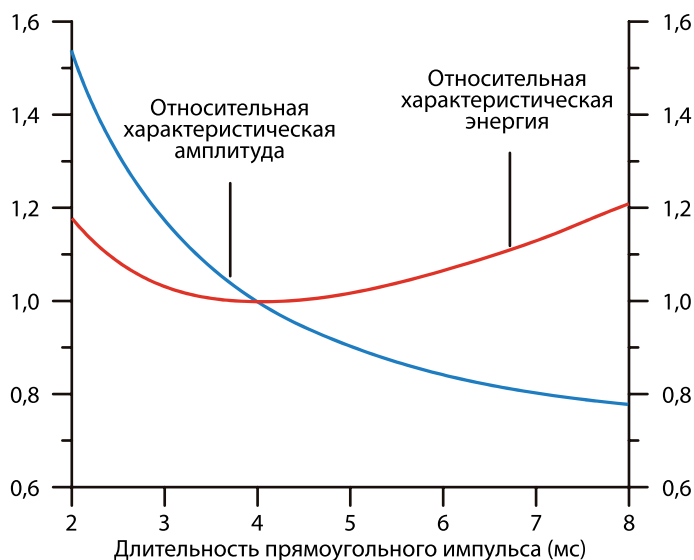
Характеристическая энергия прямоугольного импульса составит

$$E_{sch} = T_{rect} \left( 1 \text{ A} \frac{1}{1 - e^{-T_{rect}/\tau_m}} \right)^2 1 \text{ Ом}.$$

Подставив значение  $\tau_m$ , равное 3,2 мс, и вычислив  $E_{sch}$  для ряда значений  $T_{rect}$ , можно установить, что минимум характеристической энергии прямоугольного монополярного импульса, равный 7,86 мДж, достигается при длительности импульса  $T_{rect}$ , равной 4,0 мс, что подтверждается экспериментальными исследованиями (Cansell, 1998). Результаты вычисления характеристической энергии прямоугольного импульса для значений длительности импульса в диапазоне 2,2...7,4 мс представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Значения характеристических амплитуды и энергии прямоугольного импульса в зависимости от длительности импульса

Длительность импульса $T_{rect}$ (мс)	Характеристическая амплитуда импульса		Характеристическая энергия импульса	
	абсолютная $I_{dch}$ (А)	относительная	абсолютная $E_{sch}$ (мДж)	относительная
2,2	2,011	1,435	8,901	1,1328
2,4	1,895	1,352	8,621	1,0972
2,6	1,798	1,283	8,403	1,0694
2,8	1,715	1,224	8,234	1,0479
3,0	1,644	1,173	8,105	1,0315
3,2	1,582	1,129	8,008	1,0192
3,4	1,528	1,090	7,939	1,0104
3,6	1,481	1,056	7,893	1,0045
3,8	1,439	1,027	7,867	1,0012
4,0	1,402	1,000	7,857	1,0000
4,2	1,368	0,976	7,863	1,0007
4,4	1,338	0,955	7,882	1,0031
4,6	1,312	0,936	7,912	1,0070
4,8	1,287	0,918	7,953	1,0122
5,0	1,265	0,903	8,004	1,0186
5,2	1,245	0,888	8,063	1,0261
5,4	1,227	0,875	8,129	1,0346
5,6	1,210	0,864	8,203	1,0440
5,8	1,195	0,853	8,284	1,0543
6,0	1,181	0,843	8,370	1,0653
6,2	1,168	0,834	8,463	1,0770
6,4	1,157	0,825	8,560	1,0894
6,6	1,146	0,817	8,663	1,1025
6,8	1,136	0,810	8,770	1,1161
7,0	1,126	0,804	8,881	1,1303
7,2	1,118	0,798	8,997	1,1450
7,4	1,110	0,792	9,116	1,1602



**Рис. 2.** Графики характеристических амплитуды и энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции в зависимости от длительности импульса, полученные по методу характеристической энергии

Как видно из табл. 1, характеристическая энергия прямоугольного монополярного импульса дефибрилляции не превышает минимального значения более чем на 10 % в диапазоне длительностей импульса от 2,4 до 6,4 мс. Однако при уменьшении длительности импульса по отношению к оптимальной увеличивается характеристическая амплитуда, а при увеличении длительности по отношению к оптимальной она уменьшается. На рис. 2 представлены графики относительных значений характеристических амплитуды и энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции, полученные по методу характеристической энергии, в зависимости от длительности импульса в диапазоне значений от 2 до 8 мс.

### СРАВНЕНИЕ КРИВЫХ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ – ЭНЕРГИЯ ДЛЯ ПРЯМОУГОЛЬНОГО ИМПУЛЬСА, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ЭНЕРГИИ И МОДЕЛИ ВЕЙСА–ЛАПИКА

Согласно модели Вейса–Лапика (Kroll, 1993) достаточный для электростимуляции средний ток  $I_{ave}$  импульса длительностью  $d$  определяется выражением

$$I_{ave} = I_r \left( 1 + \frac{d_c}{d} \right),$$

где  $I_r$  — постоянный ток, достаточный для электростимуляции (ток реобазы);  $d_c$  — длительность импульса, при которой достаточный для электростимуляции средний ток импульса в два раза больше тока реобазы (хронаксия).

Тогда при хронаксии  $d_c$ , равной 4 мс, минимальное значение энергии прямоугольного импульса с амплитудой, достаточной для электростимуляции, также будет иметь длительность 4 мс. В табл. 2 для сравнения представлены относительные значения пороговой энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции, полученные по методу характеристической энергии и по модели Вейса–Лапика.

**Таблица 2.** Относительные значения пороговой энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции, полученные по методу характеристической энергии и по модели Вейса–Лапика в зависимости от длительности импульса

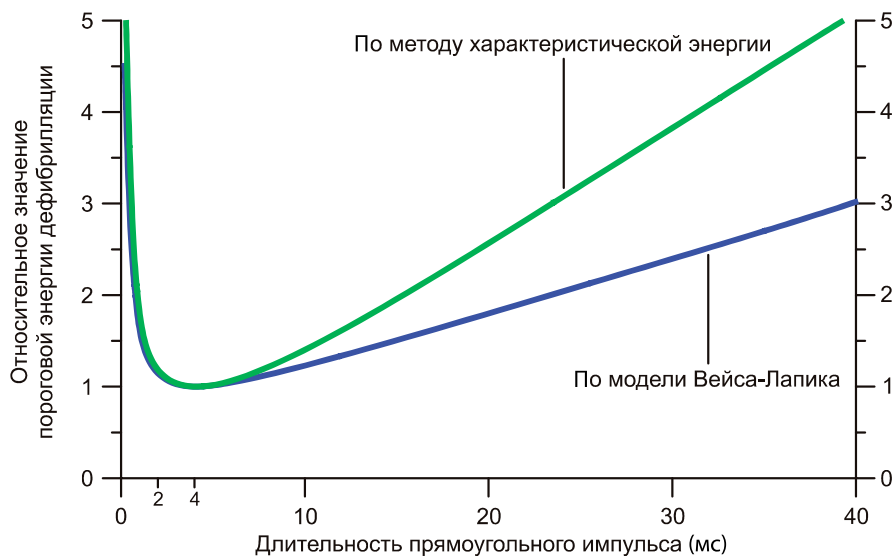
Длительность импульса (мс)	Относительная энергия прямоугольного импульса	
	по методу характеристической энергии	по модели Вейса–Лапика
2,2	1,1328	1,0920
2,4	1,0972	1,0667
2,6	1,0694	1,0471
2,8	1,0479	1,0321
3,0	1,0315	1,0208
3,2	1,0192	1,0125
3,4	1,0104	1,0066
3,6	1,0045	1,0028
3,8	1,0012	1,0007
4,0	1,0000	1,0000
4,2	1,0007	1,0006
4,4	1,0031	1,0023
4,6	1,0070	1,0049
4,8	1,0122	1,0083
5,0	1,0186	1,0125
5,2	1,0261	1,0173
5,4	1,0346	1,0227
5,6	1,0440	1,0286
5,8	1,0543	1,0349
6,0	1,0653	1,0417
6,2	1,0770	1,0488
6,4	1,0894	1,0563
6,6	1,1025	1,0640
6,8	1,1161	1,0721
7,0	1,1303	1,0804
7,2	1,1450	1,0889
7,4	1,1602	1,0976

Как видно из данных табл. 2, метод характеристической энергии при малых значениях длительности импульса даёт хорошее совпадение с результатами, полученными по модели Вейса–Лапика, а при увеличении длительности импульса относительно оптимальной длительности пороговая энергия по методу характеристической энергии увеличивается быстрее. На рис. 3 представлены графики относительных значений пороговой энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции, полученные по методу характеристической энергии и по модели Вейса–Лапика в зависимости от длительности импульса в диапазоне значений от 0,25 до 40 мс.

### ОПТИМАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОНОПОЛЯРНЫХ ИМПУЛЬСОВ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ЭНЕРГИИ

Программа моделирования PSpice (Cadence PSpice A/D...) обеспечивает возможность подсчёта выделяемой на элементах моделируемой схемы энергии, поэтому с её помощью легко рассчитать значение характеристической энергии для монополярного импульса произвольной формы и длительности.

Сравнив характеристические энергии монополярного импульса дефибрилляции одной формы, различающиеся длительностью, можно установить длительность оптимального импульса, имеющего минимальную для данной формы импульса энергию. Исследованные формы импульса в порядке увеличения характеристической энергии при значении  $\tau_m$ , равном 3,2 мс, представлены в табл. 3.



**Рис. 3.** Графики относительных значений пороговой энергии монополярного прямоугольного импульса дефибрилляции в зависимости от длительности импульса, полученные по методу характеристической энергии и по модели Вейса–Лапика

**Таблица 3.** Характеристические параметры оптимальных импульсов дефибрилляции различной формы

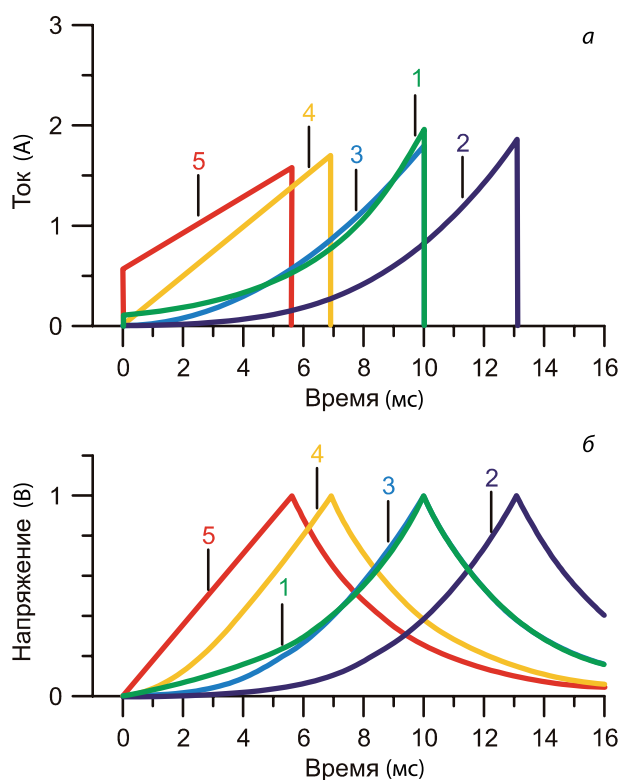
Форма импульса	Характеристические параметры импульса с минимальной энергией			Диапазон длительности импульса для характеристической энергии не более чем 110 % от оптимальной	
	длительность (мс)	амплитуда (А)	энергия (мДж)	нижняя граница (мс)	верхняя граница (мс)
<i>Группа импульсов высокой эффективности</i>					
Экспоненциальная нарастающая (с начальным значением 0,05)	10,0	1,96	6,43	5,4	18,2
Параболическая 3-го порядка	13,1	1,86	6,45	7,3	23,3
Параболическая 2-го порядка	10,0	1,80	6,49	5,6	17,5
Треугольная нарастающая	6,9	1,70	6,62	4,0	11,8
С линейным нарастанием отклика	5,6	1,58	6,90	3,2	10,1
<i>Группа импульсов средней эффективности</i>					
Прямоугольная	4,0	1,40	7,87	2,4	6,5
Колоколообразная	9,4	1,71	8,01	5,2	17,0
Полусинусоидальная	5,9	1,66	8,09	3,3	10,4
Трапецидальная со спадом до 0,7	3,7	1,80	8,53	2,2	5,9
<i>Группа импульсов низкой эффективности</i>					
Трапецидальная со спадом до 0,5	3,4	2,25	9,33	2,1	5,6
Трапецидальная со спадом до 0,35	3,4	2,70	10,38	2,0	7,1
Треугольная спадающая	4,6	2,33	10,48	3,0	11,3
Экспоненциальная (со спадом до 0,05)	9,6	2,72	11,79	4,5	20,4
<i>Группа импульсов сверхнизкой эффективности (первые фазы биполярных импульсов дефибриллятора DEFIGARD 5000)</i>					
На нагрузке 150 Ом (скважность импульсов модуляции 1,20)	6,00	2,27	12,6	—	—
На нагрузке 100 Ом (скважность импульсов модуляции 1,47)	4,10	3,00	13,6	—	—
На нагрузке 50 Ом (скважность импульсов модуляции 2,75)	4,10	5,67	25,3	—	—
На нагрузке 25 Ом (скважность импульсов модуляции 3,54)	4,00	8,82	35,2	—	—

Импульсы, представленные в табл. 3, разбиты на четыре группы: высокой, средней, низкой и сверхнизкой эффективности. Группа импульсов сверхнизкой эффективности представлена первой фазой биполярных импульсов дефибриллятора DEFIGARD 5000 фирмы SCHILLER MEDICAL S.A.S. Биполярные импульсы дефибрилляторов этой фирмы формируются с использованием

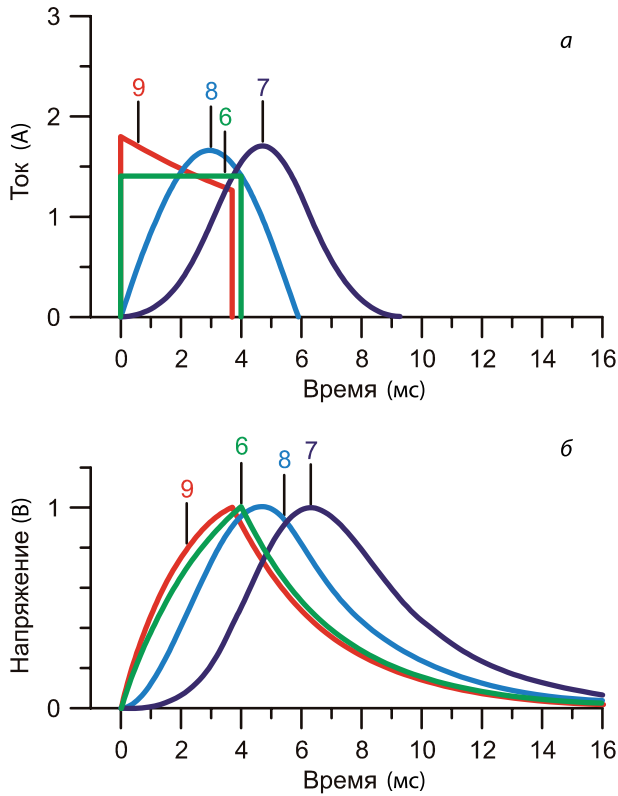


импульсной модуляции частотой 5 кГц по технологии, именуемой Multipulse Biowave®. Сквозность импульсов модуляции зависит от сопротивления нагрузки. По этой же технологии формируются импульсы и в других дефибрилляторах фирмы. Импульс самой низкой эффективности (первая фаза биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 на нагрузке 25 Ом) имеет характеристическую энергию, на 450 % превышающую характеристическую энергию импульса самой высокой эффективности (экспоненциальной нарастающей формы). Если исключить из рассмотрения группу импульсов сверхнизкой эффективности, то самым низкоэффективным импульсом будет импульс экспоненциальной спадающей формы, характеристическая энергия которого превышает характеристическую энергию импульса экспоненциальной нарастающей формы всего на 83 %.

Временные диаграммы группы импульсов высокой, средней, низкой эффективности и откликов на них мембраны клетки миокарда представлены соответственно: на рис. 4, где 1 — экспоненциальная нарастающая форма импульса (с начальным значением 0,05), 2 — параболическая форма импульса 3-го порядка, 3 — параболическая форма импульса 2-го порядка, 4 — треугольная



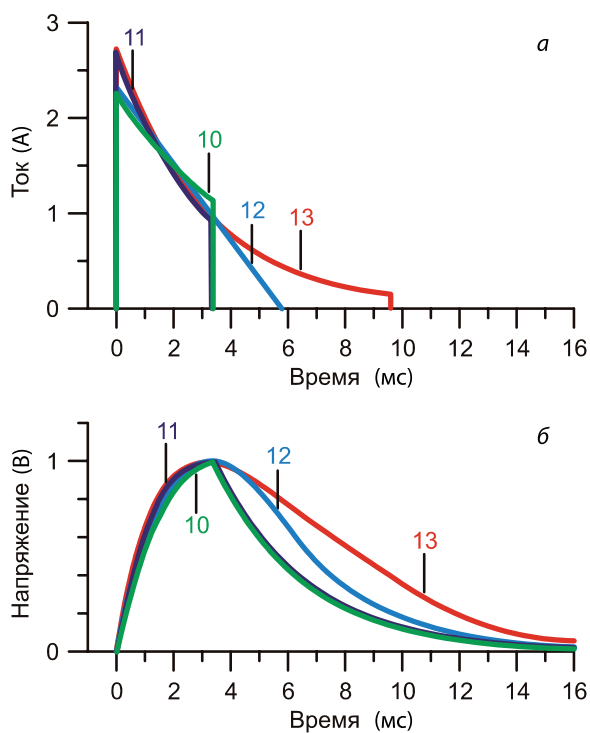
**Рис. 4.** Группа импульсов высокой эффективности: *а* — импульсы дефибрилляции; *б* — отклики мембраны клетки миокарда



**Рис. 5.** Группа импульсов средней эффективности:  
*а* — импульсы дефибрилляции; *б* — отклики мембраны клетки миокарда

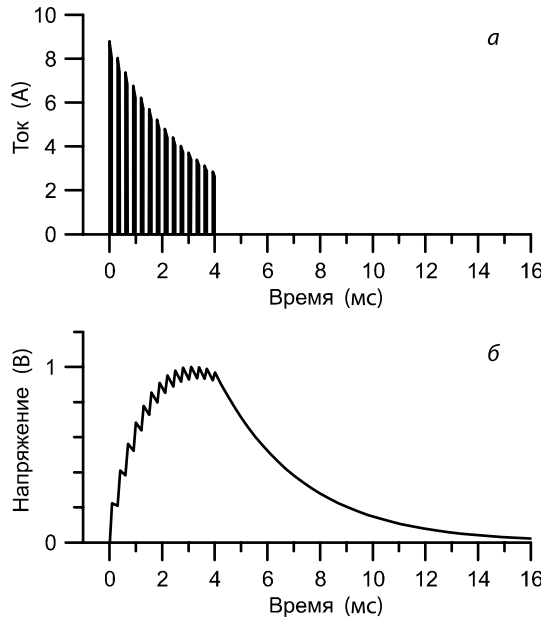
нарастающая форма импульса, 5 — форма импульса с линейным нарастанием отклика); на рис. 5, где 6 — прямоугольная форма импульса, 7 — колоколообразная форма импульса, 8 — полусинусоидальная форма импульса, 9 — трапецеидальная форма импульса со спадом до 0,7; на рис. 6, где 10 — трапецеидальная форма импульса (со спадом до 0,5), 11 — трапецеидальная форма импульса (со спадом до 0,35), 12 — треугольная спадающая форма импульса, 13 — экспоненциальная форма импульса (со спадом до 0,05). Временные диаграммы первой фазы биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 (группа импульсов сверхнизкой эффективности) на нагрузке 25 и 150 Ом и откликов мембраны на неё представлены на рис. 7 и 8 соответственно.

Как видно из рис. 4–8, группа высокой эффективности представлена импульсами нарастающей формы, группа средней эффективности — импульсами симметричной и квазисимметричной формы, группа низкой эффективности — импульсами спадающей формы и группа сверхнизкой эффективности — модулированными импульсами.

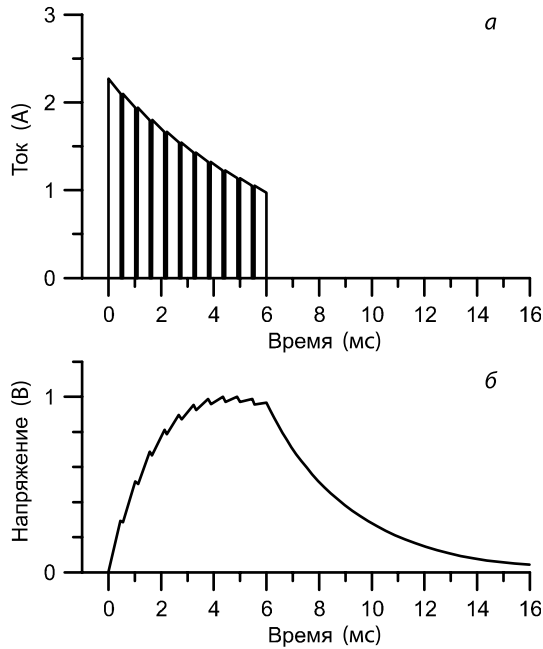


**Рис. 6.** Группа импульсов низкой эффективности: *a* — импульсы дефибрилляции; *б* — отклики мембраны клетки миокарда

В группе высокоэффективных импульсов все импульсы имеют максимальное (амплитудное) значение в конце импульса, что при реализации в дефибриляторе будет негативно сказываться на коэффициенте использования энергии накопительных конденсаторов или потребует увеличения на них начального напряжения. Однако по результатам моделирования в программе PSpice (Cadence PSpice A/D...) импульс с линейным нарастанием отклика имеет наилучшие характеристики для реализации в дефибриляторе. При этом его характеристическая энергия лишь незначительно превышает характеристическую энергию других импульсов группы: на 7,5 % — энергию самого эффективного экспоненциально нарастающего импульса и на 4,4 % — энергию треугольного нарастающего импульса. Подобный импульс (так называемой трапециевидной формы с восходящей вершиной) был исследован в эксперименте (*Веселюнас, Смайлис, 1986*). Пороговая энергия дефибрилляции у него была меньше, чем у монополярных импульсов дефибрилляции прямоугольной формы и трапецеидального (так называемого трапециевидного импульса с нисходящей вершиной). Минимальная пороговая энергия дефибрилляции у него была при длительности 6 мс, что близко к результату, полученному методом характеристической энергии.



**Рис. 7.** Первая фаза биполярного импульса дефибрилятора DEFIGARD 5000 на нагрузке 25 Ом: *а* — импульсы дефибриляции; *б* — отклики мембраны клетки миокарда



**Рис. 8.** Первая фаза биполярного импульса дефибрилятора DEFIGARD 5000 на нагрузке 150 Ом: *а* — импульсы дефибриляции; *б* — отклики мембраны клетки миокарда

Импульсы из группы импульсов средней эффективности имеют характеристическую энергию, всего на 22...25 % превышающую характеристическую энергию импульса самой высокой эффективности, при этом они гораздо более удобны для реализации в дефибриляторе.

К сожалению, наиболее удобны для реализации в дефибриляторе импульсы из группы импульсов низкой эффективности, чья характеристическая энергия превышает характеристическую энергию импульса самой высокой эффективности на 45...83 %.

Данные для группы импульсов сверхнизкой эффективности свидетельствуют о том, что импульсная модуляция серьёзно ухудшает характеристики импульсов дефибрилляции. Этот теоретический результат нашёл подтверждение в экспериментальных исследованиях на животных (*Sullivan et al.*, 2007).

Все рассматриваемые импульсы дефибрилляции имеют достаточно широкий диапазон длительностей, в котором характеристическая энергия не превышает минимального значения более чем на 10 %.

В заключение сравним полученные характеристические параметры импульсов треугольной нарастающей и треугольной спадающей форм. Импульс треугольной нарастающей формы относится к группе высокоэффективных импульсов. При оптимальной длительности 6,9 мс он имеет характеристическую энергию 6,62 мДж. Импульс треугольной спадающей формы относится к группе низкоэффективных импульсов. При оптимальной длительности 4,6 мс он имеет характеристическую энергию 10,48 Дж, в 1,6 раза большую, чем у импульса треугольной нарастающей формы. Такое соотношение соответствует результатам экспериментальных исследований (*Schuder et al.*, 1966; *Qu et al.*, 2005).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод характеристической энергии основан на физической модели воздействия импульса дефибрилляции на мембрану клетки миокарда (*Kroll*, 1994; *Krasteva et al.*, 2000). Он даёт для импульса треугольной нарастающей формы меньшую характеристическую энергию, чем для импульса треугольной спадающей формы, что подтверждается экспериментальными данными (*Schuder et al.*, 1966; *Qu et al.*, 2005). Метод позволяет определить оптимальную длительность монополярного импульса заданной формы и в первом приближении сравнивать эффективность импульсов различной формы. Для биполярных и многофазных импульсов дефибрилляции этот метод может быть применён к фазам импульса по отдельности.

В качестве примера рассмотрим первую фазу импульса дефибрилятора Zoll M Series (США), имеющую длительность 6 мс (*Schönegg et al.*, 2002). По результатам, полученным методом характеристической энергии для прямоугольного импульса (см. табл. 1), энергия первой фазы импульса дефибрилятора Zoll M Series будет на 6,5 % больше оптимальной при амплитуде импульса 84 % от амплитуды оптимального импульса. Таким образом, при незначительном

увеличении энергии импульса по отношению к оптимальной достигается снижение необходимой амплитуды импульса на 16 %.

Ещё один вывод можно сделать относительно фаз широко распространённых трапецеидальных биполярных импульсов: к импульсам группы средней эффективности относятся только импульсы трапецеидальной формы со спадом не более 0,7 от начального значения, по форме приближающиеся к прямоугольному импульсу, а импульсы трапецеидальной формы со спадом не менее 0,5 (применяются в большинстве дефибрилляторов с трапецеидальным биполярным импульсом) относятся уже к группе низкой эффективности (см. табл. 3).

Также с уверенностью можно сказать, что модуляция импульсов дефибрилляции уменьшает их эффективность. Этот вывод подтверждается экспериментальными исследованиями.

### ЛИТЕРАТУРА

- Антропов А. М., Горбунов Б. Б., Гусев А. Н., Селищев С. В.* (2007) Экспериментальный дефибриллятор с программируемой формой импульса // Мед. техника. 2007. № 1. С. 9–13.
- Венин И. В., Гонопольский О. Л., Смердов А. А.* (1982) Исследование разрядного контура дефибриллятора // Новости мед. техники. 1982. Вып. 6. С. 28–32.
- Венин И. В., Гурвич Н. Л., Либерзон А. П., Табак В. Я., Цукерман Б. М., Шерман А. М.* (1973а) Дефибрилляторы ДИ-03 и ДКИ-01 // Новости мед. приборостроения. 1973. Вып. 3. С. 48–53.
- Венин И. В., Гурвич Н. Л., Табак В. Я., Шерман А. М.* (1973б) Схема формирования биполярного дефибриллирующего импульса // Новости мед. приборостроения. 1973. Вып. 3. С. 84–90.
- Веселюнас И. И., Смайлис А. И.* (1986) Сравнительная оценка эффективности дефибриллирующих импульсов различной формы // Кардиология. 1986. № 8. С. 28–32.
- Востриков В. А., Богушевич М. С.* (2000) Влияние амплитуды 2-й фазы биполярного синусоидального импульса на эффективность наружной дефибрилляции желудочков сердца // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. Прил. № 2. 2000. Т. 129. С. 40–41.
- Горбунов Б. Б., Гусев А. Н., Жирин Д. В., Селищев С. В.* (2004) Выбор и реализация биполярной формы импульса для внешних электрических дефибрилляторов // Мед. техника. 2004. № 3. С. 18–22.
- Горбунов Б. Б., Гусев А. Н., Куриков С. Ф., Мамекин К. А., Селищев С. В., Старшинов Н. Н., Хлебников Ю. Б.* (2001) Внешний дефибриллятор-монитор с программируемой формой электрического импульса // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2001. № 12. С. 56–66.
- Горбунов Б. Б., Гусев А. Н., Куриков С. Ф., Мамекин К. А., Селищев С. В., Старшинов Н. Н., Хлебников Ю. Б.* (2002) Внешний дефибриллятор-монитор с формой электрического импульса, не зависящей от изменений сопротивления пациента // Тр. Научно-практич. конф. «Электростимуляция-2002». М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» (НИИ мед. приборостроения РАМН). 2002. С. 104–117.
- Горбунов Б. Б., Гусев А. Н., Куриков С. Ф., Селищев С. В., Старшинов Н. Н., Хлебников Ю. Б.* (2000) Силовой блок внешнего дефибриллятора с задаваемой формой импульса

- са // Тр. Международ. конф. «Биомедприбор-2000». 24–26 окт. 2000. М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», 2000. Т. 1. С. 212–214.
- Гурвич Н. Л., Табак В. Я., Бозушевич М. С., Венин И. В., Макарычев В. А. (1971) Дефибрилляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике // Кардиология. 1971. № 8. С. 126–130.
- Antropov A. M., Bupalov V. A., Gorbunov B. B., Gusev A. N., Mamekin K. A., Nesterenko I. V., Selishchev S. V.* (2008) Real-Time Control of the Defibrillation Waveform with Digital Signal Processor // Proc. 4th Russian-Bavarian Conf. on Biomedical Engineering at Moscow Inst. of Electronic Technology (Technical Univ.). Zelenograd, Moscow, Russia, July 8–9, 2008. P. 241–245.
- Cadence PSpice A/D and Advanced Analysis [Электрон. текстовые и графич. дан.] Режим доступа: [http://www.cadence.com/products/orcad/pspice\\_simulation](http://www.cadence.com/products/orcad/pspice_simulation).
- Cansell A.* (1998) Wirksamkeit und Sicherheit der Impulskurvenformen bei Transthorakaler Defibrillation // Notfall und Rettungsmedizin. Dec. 1998. V. 1. Nr. 6. P. 372–380.
- Gorbunov B. B., Antropov A. M., Gusev A. N., Hlebnikov Yu. B., Kurekov S. F., Selishchev S. V.* (2002) Real-Time Shaping of the Embedded Waveform for External Defibrillation // Proc. 2nd European Medical and Biological Engineering Conf. EMBEC'02. Dec. 04–08, 2002. Vienna, Austria. Pt. 1. P. 728–729.
- Gorbunov B. B., Gusev A. N., Hlebnikov Yu. B., Kurekov S. F., Selishchev S. V.* (2001) Real-time control of the embedded waveform for external defibrillation // Engineering in Medicine and Biology Society, 2001: Proc. 23rd Ann. Intern. Conf. IEEE. Istanbul, Turkey, 2001. V. 1. P. 294–297. ISSN: 1094-687X.
- Krasteva V., Cansell A., Daskalov I.* (2000) Modeling Transthoracic Defibrillation Waveforms // J. Medical Engineering and Technology. Mar./Apr. 2000. V. 24. Nr. 2. P. 63–67.
- Kroll M. W.* (1993) A minimal model of the monophasic defibrillation pulse // Pacing and Clinical Electrophysiology. Apr. 1993. V. 16. Iss. 4. P. 769–777.
- Kroll M. W.* (1994) A Minimal Model of the Single Capacitor Biphasic Defibrillation Waveform // Pacing and Clinical Electrophysiology. Nov. 1994. V. 17. Iss. 11. P. 1782–1792.
- Mouchawar G. A., Geddes L. A., Bourland J. D., Pearce J. A.* (1989) Ability of the Lapicque and Blair Strength-Duration Curves to Fit experimentally Obtained Data from the Dog Heart // IEEE Trans. on Biomedical Engineering. Sept. 1989. V. 36. Iss. 9. P. 971–974.
- Qu F. L. L., Nikolski V. P., Sharma V., Efimov I. R.* (2005) Mechanisms of superiority of ascending ramp waveforms: new insights into mechanisms of shock-induced vulnerability and defibrillation // American J. Physiology — Heart and Circulatory Physiology. 2005. V. 289. P. H569–H577.
- Schönegg M., Schöchlin J., Bolz A.* (2002) Patient-dependent current dosing for semi-automatic external defibrillators (AED) // Biomedizinische Technik. Biomedical engineering. (Berl.). 2002. V. 47. Suppl. 1. P. 302–305.
- Schuder J. C., Rahmoeller G. A., Stoeckle H.* (1966) Transthoracic ventricular defibrillation with triangular and trapezoidal waveforms // Circulation Research. 1966. V. 19. P. 689–694.
- Sullivan J. L., Melnick S. B., Chapman F. W., Walcott G. P.* (2007) Porcine Defibrillation Thresholds with Chopped Biphasic Truncated Exponential Waveforms // Resuscitation. Aug. 2007. V. 74. Iss. 2. P. 325–331.

**EVALUATION OF MONOPOLAR DEFIBRILLATION PULSE  
EFFICIENCY BY CHARACTERISTIC ENERGY METHOD****B. B. Gorbunov***Moscow Institute of Electronic Technology (Technical University)  
(MIET), Zelenograd, Moscow*

New method for theoretical comparison of monopolar defibrillation pulses with different waveforms and determination of optimal values of defibrillation pulse duration is proposed. The method, named as characteristic energy method, is based on a physical model of the effect of electrical pulse on myocardium cell membrane. The method allows determining the optimal pulse duration of monopolar defibrillation pulse of given waveform. It also provides comparative analysis of the efficacy of different waveform pulses. For the case of bipolar and multiphase defibrillation pulses the method may be applied to each pulse phase separately. For the case of triangular ascending pulse the application of the characteristic energy method shows lower characteristic energy than for a triangular descending pulse that is confirmed by experimental data. The defibrillation pulses of various waveforms investigated by proposed method are divided into four groups by efficiency: high, medium, low and ultralow.



**3. СОЛНЕЧНАЯ АКТИВНОСТЬ:  
ОТ ЗАДАЧ КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ  
К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**



## КОСМИЧЕСКАЯ И ЗЕМНАЯ ПОГОДА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ И САМОЧУВСТВИЕ ЛЮДЕЙ

**Т. К. Бреус**

*Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

В данном обзоре работ группы сотрудников из ИКИ РАН и их соисполнителей, работающих в области гелиобиофизики, показано, что погодные условия, связанные как с космической, так и с земной погодой, представляют собой многофакторное воздействие на организм человека, порой, для групп риска, приводящее даже к летальному исходу, несмотря на их малую амплитуду и кажущуюся малозначимость по сравнению с другими факторами, в том числе социальными, вызывающими сильные стрессы в современном мире. Можно сказать, что погодные факторы влияют на всех, больных и здоровых, даже хорошо тренированных людей, таких как космонавты. Однако магнито- и метеочувствительность имеют различные индивидуальные пороги и, соответственно, вызывают или не вызывают ответные реакции.

### ВВЕДЕНИЕ

В целом ряде стран, таких, например, как Россия, Украина, Грузия, Япония, США, Китай, Израиль, Италия, Германия, Дания, Словакия, Чехия, Австрия, Норвегия, Болгария и др., в настоящее время занимаются медико-биологическими проблемами космической погоды.

Имеется международная ассоциация БИОКОС (Биология и Космос), объединяющая более чем 150 членов из различных стран, работающих по координированным программам, обменивающимися исходными банками данных, методами и алгоритмами, помогающих друг другу добывать мониторы давления и другую аппаратуру у компаний подешевле, чем номинальная цена. Уже около 10 лет проводятся регулярные международные совещания, в частности, один раз в два года в Крыму и в Университете дружбы народов в Москве.

Изменился и официальный статус проблемы, появились такие организационные мероприятия, как:

- возглавляемый академиком РАН Г. А. Жеребцовым Научный совет Российской академии наук по проблеме солнечно-земных связей «Солнце — Земля», который имеет в своем составе секцию «Гелиобиофизика»; эта секция проводит ежемесячный семинар и курирует работу по подпрограмме с соответствующим названием в финансируемой программе РАН 16;

- возглавляемая академиком РАН и РАМН А. И. Григорьевым специальная программа РАН 21 «Фундаментальные науки — медицине», в которой также как один из разделов фигурируют космическая и земная погода и их влияние на здоровье людей;
- созданная в ИКИ РАН по инициативе директора Института академика РАН Л. М. Зеленого лаборатория «Космическая погода», в которой проблема разрабатывается в содружестве со многими медицинскими и биологическими учреждениями: более 10 организаций из различных отделений РАН и РАМН, Министерства здравоохранения, Министерства науки и образования, — городскими клиниками и центрами.

### БИОТРОПНЫЕ ФАКТОРЫ ПОГОДЫ

К биотропным факторам погоды относятся:

- атмосферное давление;
- температура;
- качество атмосферного воздуха;
- состояние геомагнитной обстановки.

Влияние факторов *геомагнитной активности* обсуждается несколько десятков лет с известной долей скептицизма, связанного с малыми интенсивностями электромагнитных полей (ЭМП), расхождением теоретических представлений, плохой воспроизводимостью специальных экспериментов, междисциплинарностью исследований.

Многие годы этот скептицизм поддерживался противоречивостью как самих статистических исследований, так и их несоответствием в некоторых случаях клиническим и лабораторным исследованиям. Необходимы были новые подходы к статистическим исследованиям, позволяющие учитывать сложность, нестабильность биологических систем, их реакцию на сигналы уровня шума, которые в условиях нестабильности могут играть самоорганизующую роль в формировании временной структуры биосистем.

В середине 90-х гг. прошлого века была выдвинута гипотеза (*Breus et al.*, 1995; *Комаров* и др., 1985; *Бреус* и др., 2005), согласно которой:

- гелиогеомагнитные ритмы завели «биологические часы», так же как освещенность и температура сформировали циркадианный (суточный) эндогенный ритм;
- гелиогеомагнитные возмущения — «сбой» гелиогеомагнитных ритмов — должны вызывать *реакцию адаптивного стресса* у биологических объектов, в особенности, в состоянии их неустойчивости.

Было выявлено значительное сходство временной структуры биологических ритмов с ритмами геомагнитного поля на всех уровнях биологических систем — от клетки до популяции.

Как можно видеть на рис. 1 и 2, биологические ритмы имеют периоды, соответствующие периоду собственного вращения Солнца и его гармоникам, ~ 28 дней, ~ 14 дней, ~ 7 дней и т. д.

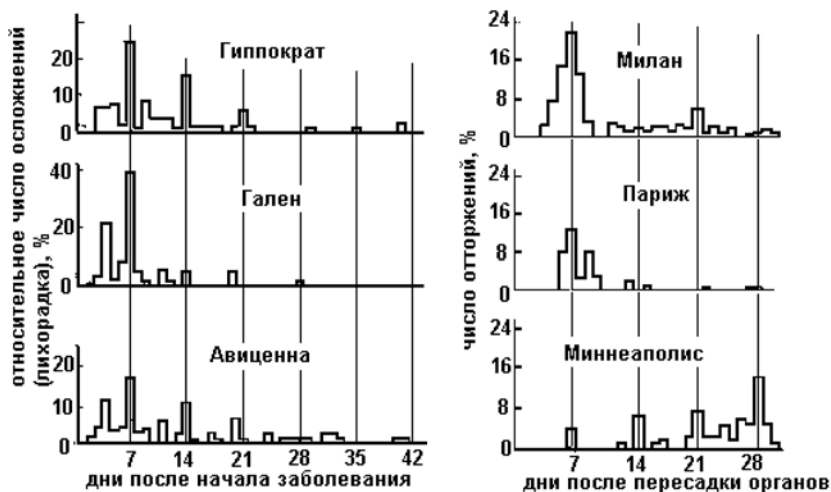


Рис. 1. Спектры обострений заболеваний лихорадкой (записи врачей первичного периода медицины) (слева) и отторжения трансплантатов после операций по пересадке почек и сердца в клиниках различных стран (справа) (Breus et al., 2002)

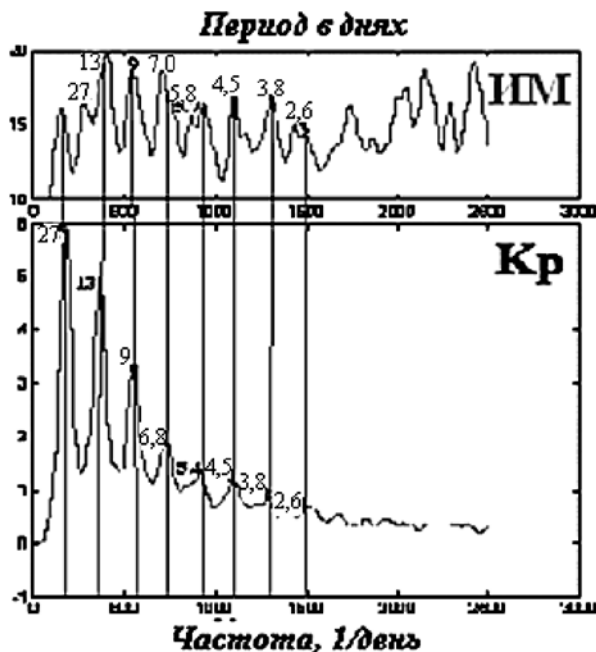


Рис. 2. Сопоставление спектров (спектральной мощности — по оси ординат в произвольных единицах) Kp-индекса геомагнитной активности и заболеваний инфарктом миокарда (ИМ) в Миннесоте (Миннеаполис, США). Отчетливо видно сходство периодов (Breus et al., 2007)

### НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫЕ МИШЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОГОДЫ

В результате многолетних исследований выявлены характерные мишени геомагнитных и метеовоздействий:

- кровеносная система;
- сердечно-сосудистая система;
- вегетативная нервная система;
- легкие.

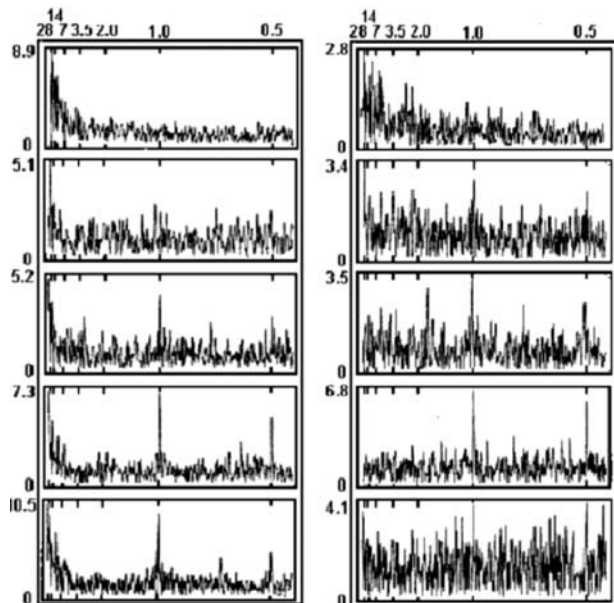
Причем в «группы риска» входят:

I — *больные* с патологией сердечно-сосудистой системы, в особенности, перенесшие инфаркт миокарда;

II — *здоровые люди* с функциональным перенапряжением адаптационной системы (космонавты, летчики трансконтинентальных перелетов, операторы и диспетчеры энергетических станций, аэропортов и т. д.);

III — *дети в период бурного развития* с несформировавшейся адаптационной системой.

**Мониторирование детей раннего возраста** показало наличие в их спектрах всех «солнечных» периодов, причем суточный ритм (наиболее мощный в организме матери) новорожденные младенцы начинают проявлять на 5–10-м месяцах жизни, в то время как в первый месяц у них преобладает 7-дневный ритм (рис. 3). При мониторинговании младенца в течение 26 месяцев в спектрах его



**Рис. 3.** FFT-спектры данных непрерывного мониторинга частоты сердечных сокращений ЧСС (слева) и диастолического кровяного давления ДАД (справа) младенца от момента рождения и до 26 месяцев жизни, разбитые по 4 месяца в каждой серии и усредненные (Breus et al., 2002; Бреус и др., 2002)

жизненно важных показателей очевидно присутствие всех периодов, характерных для периода собственного вращения Солнца, около 28 дней, и его гармоник. Видно, что период 1 сутки начинает проявляться только на 5-м месяце мониторинга.

### РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА НА ГЕОМАГНИТНУЮ АКТИВНОСТЬ

Сбои ритмов внешнего синхронизатора — геомагнитные бури — приводят:

- к адаптационному стрессу типа реакции при сбоях фазы суточного ритма, возникающих при трансконтинентальных перелетах (наблюдаются — стабилизация сердечного ритма, повышение вязкости крови, падение сократительной силы сердца);
- к метеотропным реакциям — изменениям сосудистого тонуса.

Наличие адаптационного стресса проверялось лабораторными исследованиями 17 кетостероидов и стрессорных гормонов — кортизола и мелатонина — у 21 больного ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонией (ГБ) в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, при сопоставлении с данными контрольной группы здоровых волонтеров.

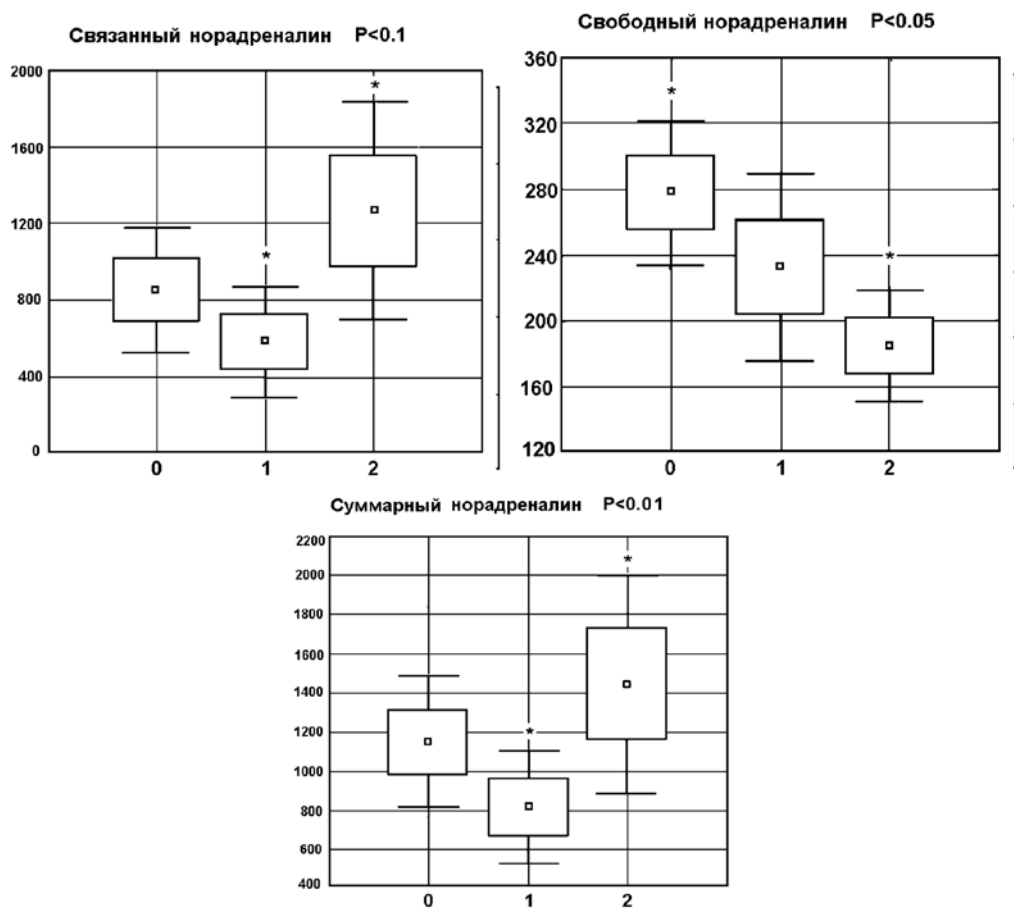
Как показано на примере одного из полученных результатов (рис. 4), во время магнитной бури «2» содержание стрессорных гормонов — свободного, связанного и суммарного норадреналина — в моче больных ИБС и ГБ изменяется. Если симпато-адреналовая система реагировала на геомагнитные возмущения изменениями, близкими к верхнему пределу нормы у здоровых людей, то выход гормона кортизола существенно возрастал во время бури как у здоровых, так и у больных людей.

Проводилось мониторингирование по Холтеру сердечного ритма и артериального давления у больного ИБС (47 лет) (*Бреус, Рапопорт*, 2003) (Российский кардиологический научный центр РАМН, Рогоза, Бреус, 1995 г.). Магнитная буря началась 27.09.1995 около 08:30, главная фаза  $Dst = -100$  наблюдалась в 20:00. Геомагнитные пульсации  $Pc1$ , имеющие диапазон частот, совпадающий с ритмом сердца, наблюдавшиеся во время этой бури в Финляндии в Соданкюле, появились перед началом бури и продолжались до 01:30 (рис. 5 — средний график справа). После окончания  $Pc1$  примерно в 05:00 у больного наблюдались ишемические эпизоды депрессии ST на кардиограмме (рис. 5 — слева подчеркнуты) и подъем АД (справа). Жалобы на боль за грудиной и удушье возникли в 04.40. Приступ продолжался до приема нитратов в 07:00.

На рис. 6 показаны структуры участков клетки кардиомиоцита кролика во время магнитной бури и в спокойных геомагнитных условиях. 240 половозрелых кроликов одной породы исследовали в дни равноденствия и солнцестояния на протяжении четырех лет. В течение трех дней каждый раз каждые три часа исследовалось пять кроликов. В период осеннего равноденствия во время исследований наблюдались две геомагнитные бури, причем дни исследований пришлось на фазу восстановления первой бури и на начальную и главную фазу

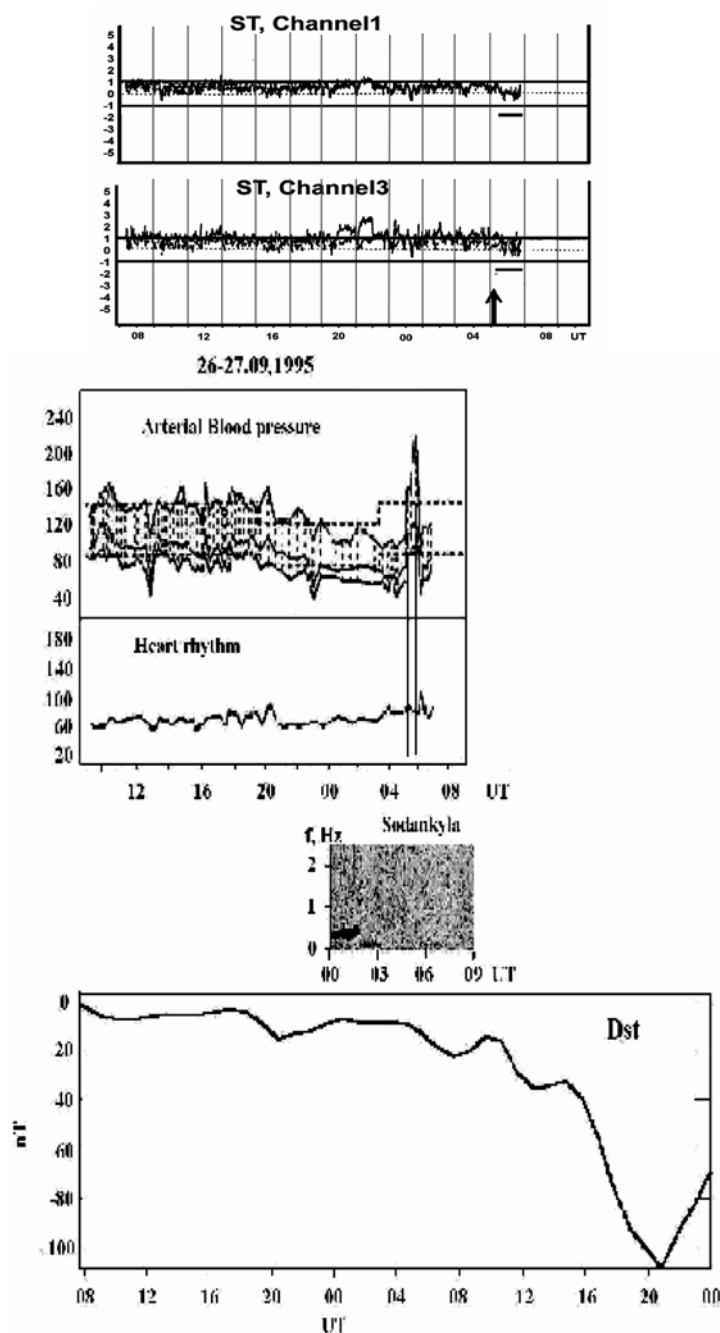
второй бури. Из данных рис. 6 видно, как разрушены структуры клетки (мембраны митохондрий — энергетических «станций» сердца, миофибрилл, появляются включения липосом во время бури (главная фаза)). На рис. 7 показано падение сократительной силы сердца, сопутствующее этим морфологическим функциональным изменениям (в процентах от нормы).

Следует подчеркнуть, что во время бури резко изменяется вязкость крови, происходит замедление капиллярного кровотока и образуются агрегаты эритроцитов (см. статью в настоящем сборнике, с. 111: *Гурфинкель Ю. И., Каце Н. В., Макеева О. В., Михайлов В. М.* Возможности использования неинвазивной компьютерной капилляроскопии в космической медицине и в клинической практик, а также *Гурфинкель и др.*, 2006).

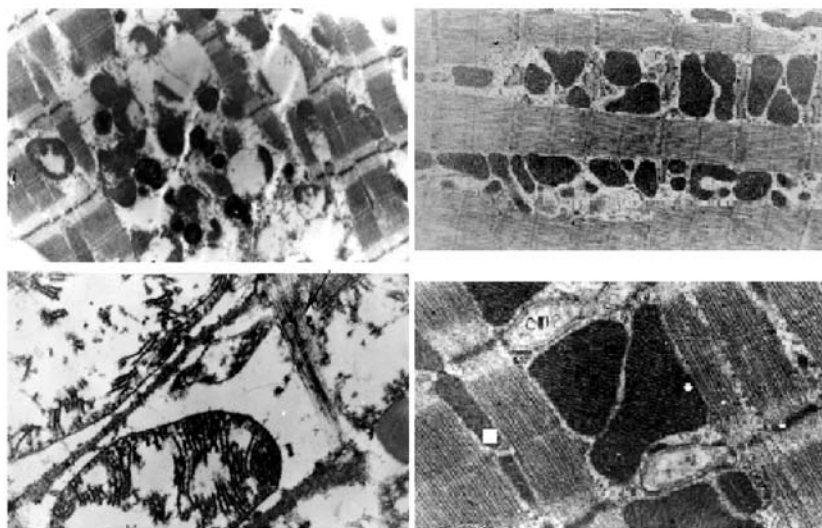


**Рис. 4.** Содержание свободного, связанного и суммарного норадреналина в моче больного при различных условиях геомагнитной активности: 0 — спокойные условия; 1 — геомагнитное возмущение; 2 — магнитная буря. Очевидны вариации стрессорного гормона во время магнитной бури (*Рапопорт и др.*, 1995)





**Рис. 5.** Результаты Холтеровского мониторинга сердечного ритма и мониторингирования артериального давления у больного 47 лет, перенесшего ранее инфаркт миокарда, свидетельствующие об ишемических изменениях во время геомагнитной бури (Бреус, Панопорт, 2003)



**Рис. 6.** Характерный вид кардиомиоцита кролика во время главной фазы геомагнитной бури — справа внизу и вверху показаны различные участки клетки и нормальная ультраструктура кардиомиоцита кролика в период спокойной геомагнитной обстановки (слева — те же участки клетки) (электронный микроскоп, увеличение в 20 000 раз) (Chibisov et al., 2001)



**Рис. 7.** Суточная изменчивость сократительной силы сердца кролика во время двух последовательных магнитных бурь. Заметно нивелируется циркадианный ритм, падает амплитуда ритма вплоть до 12 %. Во время фазы восстановления растет чрезвычайно амплитуда восстанавливающегося ритма (поиск оптимума организмом) (Чибисов и др., 1995)

Исследования космонавтов в полете как одномесячном, так и шестимесячном и при посадке на Землю во время бури свидетельствуют о стабилизации пульса, напряжении сосудистого тонуса, возникновении аритмий (Бреус и др., 2008, 1998).

### ОБЩИЕ ВЫВОДЫ ОБ ЭФФЕКТАХ КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ

К числу известных внешних синхронизаторов, сформировавших эндогенную временную структуру биологических организмов, включая человека, можно отнести ритмы природных электромагнитных полей, индуцированных воздействием Солнца и его активности на Землю и ее магнитосферу и ионосферу. Высказанная в 1990-х гг. эта гипотеза подтвердилась в последующих исследованиях, и было показано, что сбои ритмов ЭМП вызывают *адаптационный стресс, типа реакции при сбоях фазы суточного ритма, возникающих при трансконтинентальных перелетах (стабилизация сердечного ритма, повышение вязкости крови, падение сократительной силы сердца), а также метеотропные реакции — изменение сосудистого тонуса.*

Однако космическая погода не одна является биотропным фактором, влияющим на самочувствие и здоровье людей. Обычно ее влияние происходит в совокупности с влиянием факторов земной погоды, причем, как показано в работе В.А. Ожередова и др. (см. статью в настоящем сборнике, с. 123: *Ожередов В.А., Бреус Т.К., Гурфинкель Ю.И., Ревич Б.А., Митрофанова Т.А.* Линейное и нелинейное распознавание признаков неблагоприятных метео- и геомагнитных условий в отношении заболеваний инфарктом миокарда и гипертонической болезнью), влияние скачков атмосферного давления  $\Delta P$ , температуры  $T$  и скачков геомагнитной активности ( $\Delta K$ -индекса) распределяется следующим образом (Ozheredov et al., 2008; Ожередов, Бреус, 2007):

$$T : \Delta K : \Delta P = 5 : 4 : 7.$$

### ВЛИЯНИЕ ЗЕМНОЙ ПОГОДЫ

В связи с глобальным потеплением и изменением климата на Земле исследования эффектов влияния земной погоды приобретают особую актуальность и требуют пристального изучения. Приведем некоторые сведения об изменениях климата и возрастании смертности, связанной с изменением погодных условий.

#### Изменения климата в Москве

За 1901–2000 гг.:

- годовая температура воздуха возросла на 2,3 °С за 100 лет, причем за холодные сезоны (месячные значения  $T$  в январе) — на 3,2 °С за 100 лет;
- сумма годовых осадков возросла на 50 мм; для месячных значений осадков рост отмечается только зимой (на 5...10 мм за месяц).

За 1991–2002 гг.:

- годовая температура возросла в среднем на 0,8 °С по сравнению с нормой, температура зимы — на 2,2 °С, в том числе за январь — на 3,5 °С (Ревич, Шапошников, 2008).

### Смертность от погодных условий (температуры)

Минимум смертности лежит в диапазоне температур от 18 до 20 °С (средние широты).

Увеличение смертности по сравнению с периодами комфорта во время тепловых волн ( $T > +27$  °С) составляет 23 % во всех возрастах в экстремально жаркие дни и 37 % — в экстремально холодные дни (Ожередов, Бреус, 2007).

Смертность от загрязнения воздуха твердыми частицами в Европе составляет 0,6 % от общей смертности (Kunzli et al., 2000), в США — 0,5 % (Samet et al., 2000).

В России в неблагополучных городах 12 % общей смертности населения обусловлено загрязнением воздуха; в крупных городах с населением более 100 000 чел. умирает по этой причине 29 300 в год (5 % общей смертности в этих городах) (Струкова и др., 2008).

Сопоставим эти смертности, связанные с климатическими и погодными причинами, с теми, которые наблюдаются под воздействием геомагнитных возмущений: во время геомагнитных возмущений происходит возрастание заболеваний и смертности от инфарктов миокарда на 13 % из 80 000 случаев и от инсультов — на 7,5 % из 79 000 (Виллорези и др., 1995; статья в настоящем сборнике, с. 123: Ожередов В. А., Бреус Т. К., Гурфинкель Ю. И., Ревич Б. А., Митрофанова Т. А. Линейное и нелинейное распознавание признаков неблагоприятных метео- и геомагнитных условий в отношении заболеваний инфарктом миокарда и гипертонической болезнью).

### ВЫВОДЫ

Очевидно, что погодные условия, связанные как с космической, так и с земной погодой, оказывают на организм человека многофакторное воздействие, порой для групп риска приводящее даже к летальному исходу, несмотря на их малую амплитуду и кажущуюся малозначимость по сравнению с другими факторами, в том числе социальными, вызывающими сильные стрессы в современном мире. Можно сказать, что погодные факторы влияют на всех, больных и здоровых, даже хорошо тренированных людей, таких как космонавты. Однако магнито- и метеочувствительность имеют различные индивидуальные пороги и, соответственно, вызывают или не вызывают ответные реакции (см. статью в настоящем сборнике, с. 141: Зенченко Т. А., Мерзлый А. М., Бреус Т. К. Характерные типы реакций на действие земной и космической погоды у здоровых людей и больных с артериальной гипертензией). Имеются попытки разработать ряд профилактических мер, для предотвращения негативных последствий космической

и земной погоды (в качестве примера можно сослаться на статью в настоящем сборнике, с. 156: *Заславская Р. М., Лилица Т. В., Щербань Э. А., Логвиненко С. И.* Мелатонин (мелаксен) в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Мелатонин — адаптоген для метеочувствительных больных стенокардией и артериальной гипертензией. В статье показано успешное использование адаптогена и иммуномодулятора — мелатонина для коррекции воздействия погодных условий).

Однако следует предупредить, что прогноз и профилактика эффектов погоды должны быть, по нашему мнению, адресными, и адресоваться, в основном, группам риска, для того чтобы не вызывать излишнего ажиотажа и ложных стрессов у мнительных, но не метео- или магнитоочувствительных людей, и употребления лекарств теми, кто в них не нуждается.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бреус Т. К., Баевский Р. М., Никулина Г. А., Чибисов С. М., Черникова А. Г., Пухляк М., Ораевский В. Н., Халберг Ф., Корнелиссен Ж., Петров В. М.* (1998) Воздействие геомагнитной активности на организм человека, находящегося в экстремальных условиях, и сопоставление с данными лабораторных наблюдений // *Биофизика*. 1998. Т. 43. Вып. 5. С. 811–818.
- Бреус Т. К., Баевский Р. М., Фунтова И. И., Никулина Г. А., Алексеев Е. В., Черникова А. Г.* (2008) Влияние возмущений геомагнитного поля на реакцию адаптивного стресса у космонавтов // *Космич. исслед.* 2008. Т. 46. № 4. С. 378–383.
- Бреус Т. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И.* (2005) Медицинские эффекты магнитных бурь // *Клинич. медицина*. 2005. № 3. С. 4–12.
- Бреус Т. К., Рапопорт С. И.* (2003) Магнитные бури — медико-биологические аспекты. М.: Сов. спорт, 2003. 186 с.
- Бреус Т. К., Чибисов С. М., Баевский Р. М., Шебзухов К. В.* (2002) Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: Полиграф сервис; РУДН, 2002. 232 с.
- Виллорези Дж., Бреус Т. К., Дорман Л. И., Ючи Н., Рапопорт С. И.* (1995) Влияние межпланетных и геомагнитных возмущений на возрастание числа клинически тяжелых медицинских патологий (инфарктов миокарда и инсультов) // *Биофизика*. 1995. Т. 40. Вып. 5. С. 983–994.
- Гурфинкель Ю. И., Митрофанова Т. А., Кукуй Л. М., Трубина М. А., Перов А. Ю., Тедорадзе Р. В., Канониди Х. Д.* (2006) Результаты многоцентровых статистических исследований влияния геомагнитных возмущений на острую сердечно-сосудистую и церебральную патологию // *Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей* / Под ред. Б. А. Ревича. М.: АдамантЪ, 2006. С. 185–196.
- Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Бреус Т. К., Иванова С. В.* (1985) Солнечно-ионосферные связи биоритмов и некоторые вопросы внутренней медицины: методологические аспекты // *Терапевтический архив*. 1985. Т. 57. № 3. С. 149–153.
- Ожередов В. А., Бреус Т. К.* (2007) Анализ синхронизации ритмов макрохарактеристик человеческой популяции и показателей гелиогеомагнитной активности // *Геомагнетизм и аэрономия*. 2007. Т. 6. С. 810–818.
- Рапопорт С. И., Большакова Т. Д., Малиновская Н. К., Бреус Т. К.* (1995) Магнитные бури как стресс // *Биофизика*. 1995. Т. 43. Вып. 4. С. 45.
- Ревич Б. А., Шапошников Д. А.* (2008) Климатические условия, качество атмосферного воздуха и смертность населения Москвы в 2000–2006 гг. // *Климат, качество атмосферного*

- воздуха и здоровье москвичей / Под общ. ред. Б. А. Ревича. М.: ИНП РАН; РРЭЦ; Неправительство. орг. «Защита природы», 2008. С. 102–141.
- Струкова Е. Б., Балбус Дж., Голуб А. А. (2008) Риск для здоровья и экономическая оценка ущерба от загрязнения воздуха в России // Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей / Под общей ред. Б. А. Ревича. М.: ИНП РАН; РРЭЦ; Неправительство. орг. «Защита природы», 2008. С. 141–176.
- Чибисов С. М., Бреус Т. К., Левитин А. Е., Дрогова Г. М. (1995) Биологические эффекты планетарной магнитной бури // Биофизика. 1995. Т. 40. Вып. 5. С. 959–968.
- Breus T., Cornelissen G., Halberg F., Levitin A. E. (1995) Temporal associations of life with solar and geophysical activity // *Annales Geophysicae*. 1995. V. 13. P. 1211–1222.
- Breus T. K., Ozheredov V. A., Syutkina E. V., Rogoza A. N. (2007) Some aspects of the biological effects of space weather // *J. Atmospheric and Solar-Terrestrial Physics*. 2007. Doi:10.1016/j.jastr, 2007, 08.025.
- Breus T. K., Pimenov R. Yu., Cornelissen G., Halberg F., Syutkina E. V., Baevsky R. M., Petrov V. M., Akerstedt K., Otsuka T. et al. (2002) The biological effects of solar activity // *Biomed Pharmacother*. 2002. V. 56. P. 237–283.
- Chibisov S. M., Breus T. K., Illarionova T. S. (2001) Morphological and Functional State of the Heart during Magnetic Storm // *Bull. of Experimental Biology and Medicine*. Dec. 2001. V. 132. Nr. 6. P. 1150–1153.
- Kunzli N., Kaizer R., Medina S. et al. (2000) Public health impact of outdoor and traffic-related air pollution // *European assessment the Lancet*. 2000. V. 356. Iss. 9232. P. 795–801.
- Ozheredov V. A., Breus T. K., Gurfinkel Yu. I. (2008) Application of forecasting procedures to the quest of revealing influence factors hierarchy // *Fundamental Space Research Sunny Beach Bulgaria*. Sept. 2008. С. 21–28.
- Samet J. M., Zeger S. I., Dominici F. et al. (2000) The national Morbidity, Mortality and Air Pollution Study. Pt. 2. Health Effect Institute. 2000. Nr. 94.

## SPACE AND TERRESTRIAL WEATHER AND THEIR INFLUENCE ON HEALTH AND STATE OF HEALTH OF PEOPLE

T. K. Breus

*Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow*

In the given review it is shown that as follows from the researches of scientific team from IKI RAN and their co-authors working in area of heliobiophysics, that the weather conditions connected both with space, and with terrestrial weather, represent multifactoral influence on a human organism, especially for risk groups leading even to a lethal outcome, despite their small amplitude and seeming small effects in comparison with other factors, including social ones, causing strong stresses in the modern world. It is possible to say that weather factors influence everybody — sick and healthy, even well trained people, such as cosmonauts. However individual thresholds magneto- and meteosensitivity exists and, accordingly, cause or do not cause biological responses.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ В КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ И В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**Ю. И. Гурфинкель<sup>1,2</sup>, Н. В. Каце<sup>1</sup>, О. В. Макеева<sup>1</sup>, В. М. Михайлов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Центральная клиническая больница (ЦКБ) № 1 ОАО РЖД, Москва*

<sup>2</sup> *Учреждение Российской академии наук*

*Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

<sup>3</sup> *Учреждение Российской академии наук ГИЦ РФ —*

*Институт медико-биологических проблем РАН (ИМБП РАН), Москва*

Микроциркуляторное русло является тем местом, где реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и тем самым обеспечивается массоперенос и транскапиллярный обмен, направленные на поддержание жизнедеятельности тканей и органов. Метод компьютерной капилляроскопии позволяет с высокой точностью определять как морфологические параметры капилляров ногтевого ложа и окружающих их тканей, так и динамические, в частности, скорость капиллярного кровотока в разных отделах капилляров.

В работе представлены несколько областей медицины, где регулярное исследование капиллярного кровотока в зоне ногтевого ложа позволило существенно расширить представление о функциональных особенностях микроциркуляции в норме и в патологии. В частности, речь идет о многократном исследовании одних и тех же параметров капиллярного кровотока у здоровых людей, находившихся в течение 240 дней в изоляции в рамках проекта SFINCSS-99. Вторая часть работы касается исследования микроциркуляции при воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ) с помощью пневмовакuumного костюма «Чибис» у здоровых и пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

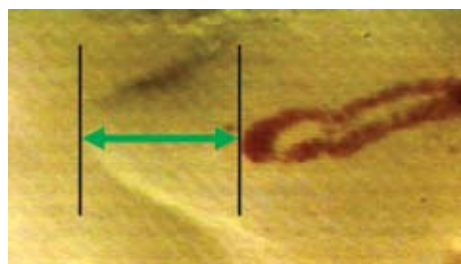
Отдельный раздел публикации посвящен возможности использования компьютерной капилляроскопии в клинической практике. Целью этого фрагмента исследований явилось изучение особенностей микроциркуляции кожи (эпонихия) у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа. Кроме того, были исследованы две группы здоровых добровольцев в возрасте до 39 лет включительно и здоровых от 40 лет и старше, не имеющих сердечно-сосудистой патологии. Проведенное исследование позволило выделить особенности капилляроскопической картины, характерные для указанных видов патологии.

Преобладание среди пациентов с сахарным диабетом лиц с артериальной гипертензией позволяет высказать предположение о том, что ее появление является компенсаторным механизмом, позволяющим повысить интенсивность обмена между циркулирующей кровью и тканями при наличии утолщения базальной мембраны как следствие отложения мукополисахаридов.

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в силу определенных патологических процессов происходит ремоделирование микроциркуляторного русла — артериальные отделы капилляров сужаются, в то время как венозные расширяются. Как показали наши предварительные исследования, у пациентов с артериальной гипертензией отношение венозных отделов капилляров к артериальным существенно выше этих показателей у здоровых, а в ряде случаев превышает цифру 2,0, тогда как у здоровых людей с нормальным артериальным давлением это соотношение составляет не более 1,38 (в группе от 40 лет и старше) и 1,36 (в группе до 39 лет включительно).

Освоение человеком внеземного пространства ставит перед космической медициной ряд новых задач, которые естественным образом переплетаются с задачами медицины практической. Появление качественно новой телевизионной и вычислительной техники дало возможность обработки больших массивов видеоинформации и получения количественных характеристик таких динамично меняющихся процессов, как капиллярный кровоток. Разработанный нами *компьютерный капилляроскоп* (Гурфинкель, 1999, 2007) состоит из осветительной системы, создающей и фокусирующей на ногтевом ложе пальца световое пятно. Специальная оптика передает изображение на ПЗС-матрицу видеокамеры, а затем — в компьютер. Капиллярный кровоток, как правило, исследуется в эпонихии 4-го (безымянного) пальца левой руки, для чего палец помещается в специальное устройство для его фиксации. Кровоснабжение ногтевого ложа напрямую зависит от кровообращения в артериях и венах, которые располагаются по боковым поверхностям пальцев. Поэтому пережатие пальца по ходу сосудисто-нервных пучков в латеральных поверхностях не допускается. В ходе исследования пациент не испытывает какого-либо дискомфорта.

Запись капиллярного кровотока обычно проводится в течение 10...20 с для каждой зоны. Исследование при увеличении в 175 раз позволяет оценить плотность капиллярной сети, наличие разрежения, характерного, например, для артериальной гипертензии. Также можно определить количество и степень извитости капилляров, что характерно для микрососудистой сети пациентов, страдающих сахарным диабетом.



×400

**Рис. 1.** Периваскулярная зона («перпендикулярный» размер в микронах)

Детальное изучение капилляров проводится при увеличении в 400 раз. Рекомендуется записывать не менее 15...20 капилляров, которые следует располагать на экране таким образом, чтобы можно было измерить диаметры капилляров в артериальном, переходном и венозном отделах, периваскулярную зону — ее линейный размер от максимально удаленной точки до наиболее близко стоящей точки переходного отдела капилляра (рис. 1). При этом же



увеличении проводится определение скорости кровотока в артериальном, переходном, венозном отделах капилляров, наличия агрегатов и длительности стаза.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВОТОКА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследования показателей микроциркуляции в ногтевом ложе методом компьютерной капилляроскопии проводились в течение 240 суток у четырех здоровых мужчин (37, 40, 41, 48 лет), в рамках подготовки к длительному пребыванию человека в космосе. Эксперимент получил название SFINCSS-99 (Simulation of Flight of International Crew on Space Station). Начиная с 3 июля 1999 г., регулярно три раза в неделю в интервале от 13:00 до 14:00, в условиях длительной изоляции и относительной гипокинезии испытуемые (трое из них по специальности — врачи) выполняли запись капиллярного кровотока. Из гермокамеры (рис. 2), где находились испытуемые, полученные данные поступали во внешний персональный компьютер сопровождения для архивации на лазерных дисках и последующей обработки с помощью специально разработанного программного обеспечения.

У всех испытуемых наблюдалось волнообразное изменение показателей микроциркуляции в минутном, недельном, месячном диапазонах времени, диаметры артериального, переходного и венозного отделов капилляров в период изоляции были выше, чем в фоновый период. Средние значения скорости капиллярного кровотока в фоновом периоде (т. е. до 240-дневной изоляции) составили  $730,5 \pm 70$  мкм/с и оказались статистически ( $p < 0,001$ ) значительно ниже, чем в период изоляции  $1330,8 \pm 125,5$  мкм/с. Это относится также к размерам периваскулярной зоны: до изоляции —  $96,6 \pm 4,2$  мкм; в период изоляции —  $104,7 \pm 3,4$  мкм. За период изоляции участники эксперимента прибавили в весе в среднем на 2,5 кг.

Перед началом эксперимента с длительной изоляцией группа сотрудников лаборатории магнитосферно-ионосферных связей Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн РАН (ИЗМИРАН) провела измерение магнитных свойств помещения, где предстояло находиться четырем испытуемым. Результаты измерений показали, что постоянные и переменные поля внутри помещения для испытуемых существенно отличаются от нормальных, имеют экранирование постоянных полей от 1,4 до 5,4 раз. Коэффициенты экранирования постоянного магнитного поля на уровне спального места составили 1,66; 1,69; 3,15; 2,0 (табл. 1).



**Рис. 2.** Экспериментальная гермокамера в Институте медико-биологических проблем РАН

**Таблица 1.** Показатели средней скорости капиллярного кровотока у испытуемых 1, 2, 3, 4 в период спокойной геомагнитной обстановки и двух магнитных бурь (МБ)

Показатели	Средняя скорость капиллярного кровотока $V$ (мкм/с)			
	37	40	41	48
Возраст				
Среднее значение $V$ для спокойной геомагнитной обстановки	1276±101	1158±98	1398±115	1491±138
МБ 13/11/99 А-инд 44	923	842	1200	498
МБ 12/02/00 А-инд 42	684	1084	1098	987
Коэффициент экранирования постоянного магнитного поля на уровне спального места	1,66	1,69	3,15	2,0

Данные о скорости капиллярного кровотока каждого из четырех испытуемых были сопоставлены с А-индексом (данные представлены ИЗМИРАН). Результаты исследований показали, что в период высоких значений А-индекса (42 и 44) отмечено существенное снижение скорости капиллярного кровотока у всех испытуемых, кроме 3-го. Коэффициент экранирования постоянного магнитного поля на уровне его спального места составил 3,15. Наибольшее снижение скорости капиллярного кровотока в период двух больших магнитных бурь обнаружено у испытуемого 4, самого старшего в группе. Эти результаты согласуются с данными работы (Бреус и др., 2008), выявившими влияние геомагнитных возмущений на показатели сердечно-сосудистой системы космонавтов при длительном пребывании на орбите.

Полученные результаты дают основания для проведения в условиях невесомости многодневного неинвазивного мониторинга параметров микроциркуляции. Знания о влиянии микрогравитации и геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток могут представлять большой интерес для космической медицины с точки зрения протекания различных физиологических и адаптационных процессов в условиях длительных космических миссий. В частности, речь идет также и об адекватном контроле и компенсации механизмов снижения ортостатической устойчивости во время полета и послеполетном периоде. С этой целью нами были проведены исследования влияния дозированного вакуума (отрицательного давления на нижнюю часть тела — ОДНТ) с помощью специально разработанного пневмокостюма «Чибис».

В первой группе функциональная проба с воздействием ОДНТ в пневмокостюме «Чибис» проведена у 12 здоровых добровольцев среднего возраста — восьми мужчин в возрасте от 45 до 60 лет ( $54,6 \pm 4,5$ ) и у четверых молодых здоровых добровольцев в возрасте  $26,8 \pm 4,2$  лет (от 21 до 31 года). В этой группе имеются статистически достоверные отличия возраста участников старшей и молодой подгрупп. Во вторую группу вошли пациенты с артериальной гипертензией (АГ) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) — 18 мужчин в возрасте от 35 до 68 лет ( $52,6 \pm 8,5$ ), в третью — пять мужчин с ИБС в возрасте от 46 до 63 лет ( $54,4 \pm 6,0$ ).



**Рис. 3.** Проведение пробы с ОДНТ под контролем показателей микроциркуляции в эпонихии. В кольцо — четвертый палец испытуемого в фокусе капилляроскопа; на экране монитора — изображение капилляров

Участникам эксперимента были выполнены рутинные клинические исследования, а также Эхо-КГ с определением фракции выброса, компьютерная капилляроскопия в покое, позволившие допустить их к проведению функционально-нагрузочных проб, в том числе и ОДНТ.

Компьютерная капилляроскопия проводилась в положении лежа (рис. 3), в утренние часы, примерно через 2...2,5 ч после приема пищи, при комфортной для обследуемого температуре окружающей среды (21...24 °С) и при его удовлетворительном самочувствии. Проба с воздействием ОДНТ включала пять минут регистрации исходных значений показателей общей гемодинамики и микроциркуляции, затем над нижней половиной тела обследуемого создавалось постепенно увеличивающееся разрежение: 25 мм рт. ст. — 1 мин, 35 мм рт. ст. — 2 мин, 40 мм рт. ст. — 3 мин, 50 мм рт. ст. — 3 мин. ЭКГ (12 отведений), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление крови (ДАД) регистрировали ежеминутно по ходу исследования.

После окончания пробы давление в пневмокостюме уравнивалось с атмосферным и в течение завершающих пяти минут все показатели приближались к исходным, продолжалась регистрация изучаемых параметров.

Как показали предварительные исследования, скорость капиллярного кровотока в разных отделах капилляров неодинакова. Наиболее высокая скорость отмечается в артериальном отделе капилляра, наиболее низкая — в переходном отделе. В связи с этим в нашем исследовании скорость капиллярного кровотока определялась в каждом вышеназванном отделе капилляра. Для наглядности введен коэффициент  $K_V$ , рассчитываемый по формуле

$$K_V = V_a / V_b,$$

где  $V_a$  — скорость кровотока в артериальном отделе капилляра,  $V_b$  — скорость в венозном отделе.

Все обследуемые удовлетворительно перенесли пробу с воздействием ОДНТ. Получены результаты, свидетельствующие о разных типах реакции капиллярного кровотока на процедуру ОДНТ у здоровых людей молодого и старшего возраста. Установлено, что у здоровых людей старшей возрастной группы ( $54,7 \pm 3,2$  лет) уже в начальной фазе снижения давления воздуха в пневмокостюме ( $-25$  мм рт. ст.) отмечается прирост скорости капиллярного кровотока до  $23,5\%$ , после чего, по мере снижения давления воздуха в пневмокостюме, она падает, достигая минимума в фазе  $-50$  мм рт. ст. на второй минуте. У молодых добровольцев прирост скорости капиллярного кровотока в начальных фазах ОДНТ был незначительным, однако при максимальном разрежении возрос на  $60\%$ , что, по-видимому, свидетельствует о больших компенсаторных возможностях лиц молодого возраста.

Установлено, что у больных с АГ + ИБС прирост скорости капиллярного кровотока в начальной фазе ОДНТ ( $-25$  мм рт. ст.) составляет  $19,5\%$ , что приближается к значениям, полученным у здоровых людей старшей возрастной группы. Однако в отличие от них в фазах ОДНТ  $-40$  и  $-50$  мм рт. ст. скорость капиллярного кровотока не падает, а достоверно возрастает на  $20\%$ .

Получены также результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов с ИБС скорость капиллярного кровотока в покое и в начальной фазе ОДНТ достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев младшей и старшей возрастных групп, а также у пациентов с ИБС + АГ (рис. 4).

Проведенные исследования также показали изменение соотношения скорости в артериальном и венозном отделах в ходе пробы ОДНТ. Самые низкие значения отмечены в группе пациентов с ИБС и пациентов с артериальной гипертензией и ИБС, у которых в фазах ОДНТ  $-40$  и  $-50$  мм рт. ст. скорость в венозном отделе капилляра достоверно превалировала над скоростью в артериальном отделе капилляра (рис. 5).

Основным воздействующим физиологическим эффектом ОДНТ является уменьшение объема активно циркулирующей крови с депонированием ее в зоне декомпрессии и, как следствие, — уменьшение венозного возврата к правому желудочку сердца, которое приводит к снижению сердечного выброса. Вот почему выраженная тенденция к увеличению средней скорости капиллярного кровотока у больных с нарушениями функции кровообращения может рассматриваться как компенсаторная реакция на воздействие ОДНТ, а уменьшение коэффициента  $K_V$  свидетельствует о превалировании скорости венозного кровотока над артериальным, что можно расценить как неблагоприятный прогностический признак снижения функции сердечно-сосудистой системы.

Использование компьютерной капилляроскопии при ОДНТ показало применимость метода для неинвазивного определения параметров микроциркуляции у здоровых добровольцев и пациентов с кардиальной патологией.

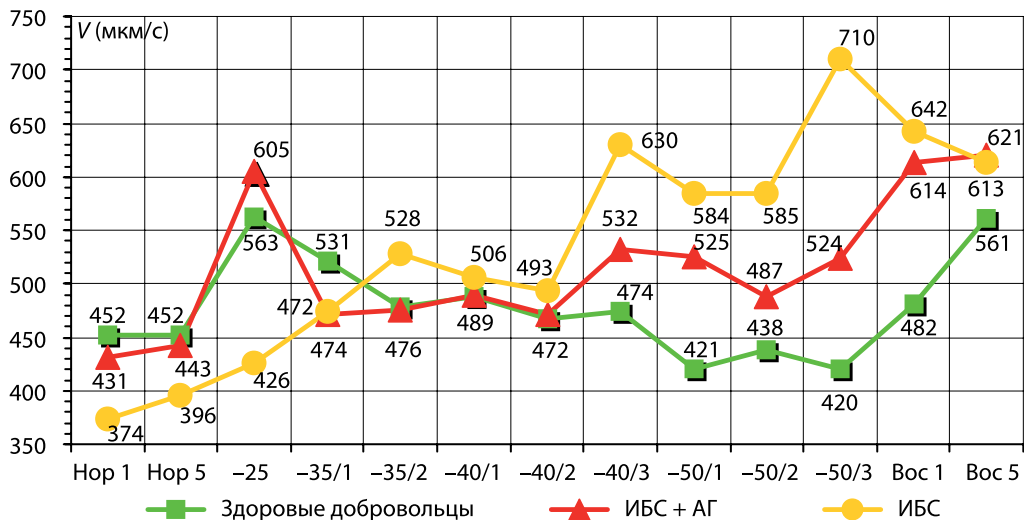


Рис. 4. Средние значения скорости капиллярного кровотока при проведении пробы ОДНТ в трех группах испытуемых

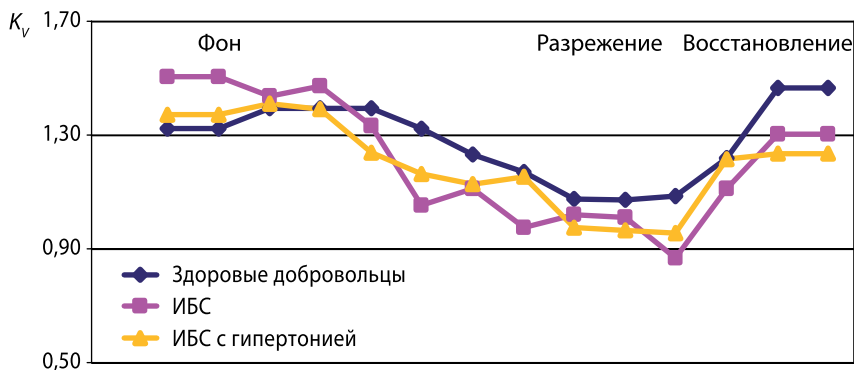


Рис. 5. Значения коэффициента  $K_v$  при проведении пробы ОДНТ

Метод компьютерной капилляроскопии позволяет с высокой точностью определять как морфологические параметры капилляров ногтевого ложа и окружающих их тканей, так и динамические, в частности, скорость капиллярного кровотока, что может быть использовано в условиях микрогравитации для контроля показателей микроциркуляции, а также эффективности применения ОДНТ в рамках комплексной оценки системы кровообращения.

В результате проведенных исследований впервые показано влияние ОДНТ на параметры микроциркуляции в эпонихии ногтевого ложа руки у здоровых и пациентов с ИБС, а также пациентов с артериальной гипертензией на фоне ИБС.

Использование компьютерной капилляроскопии в ходе пробы ОДНТ позволило получить новую информацию о влиянии ортостаза на микроциркуляторное сосудистое русло и впервые отдельно оценить скорость кровотока в артериальном, переходном и венозном отделах капилляров.

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. По данным эпидемиологических исследований, повышенное артериальное давление ( $> 140/90$  мм рт. ст.) выявляется у 40 % взрослого населения России (*Шальнова* и др., 2001). Тяжесть и прогноз течения АГ зависят от развития сосудистых осложнений. Одним из главных органов-мишеней при АГ является головной мозг. Функциональные и органические изменения сосудов головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ (*Кушаковский*, 2002). При этом чем раньше манифестирует артериальная гипертония, тем больше вероятность развития цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений в последующем (*MacMahon*, 2000). В свою очередь, цереброваскулярные осложнения: мозговой инсульт (МИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) — значительно ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с АГ. МИ является одной из главных причин смертности и инвалидизации во всех развитых странах мира. Ежегодно в мире около 10 млн человек переносят МИ, а в России — более 450 тыс. (*Скворцова*, 2005).

Все возрастающий темп жизни, непрерывное повышение требований к человеку, диктуемое этим темпом на фоне низкой физической активности, обильного питания, курения и других факторов риска ишемической болезни сердца приводят к преждевременному изнашиванию сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствует рост за последние годы таких заболеваний, как АГ и ИБС. Так, в структуре смертности населения России болезни системы кровообращения составляли в 1995 г. 52,8 %, а в 2005 г. — 56,5 %. По данным 13-го ежегодного демографического доклада (2007), главной причиной падения продолжительности жизни у женщин и мужчин РФ были и остаются болезни системы кровообращения (*Население...*, 2007).

В связи с широкой распространенностью сахарного диабета (СД), быстрым ростом числа больных, их ранней инвалидизацией и высокой смертностью эксперты Всемирной организации здравоохранения определили ситуацию с СД как эпидемию неинфекционного заболевания. По прогнозу ВОЗ, к 2010 г. в мире будет насчитываться около 239 млн больных СД, причем из них 90 % со 2-м типом СД.

Целью этого фрагмента исследований явилось изучение особенностей микроциркуляции кожи (эпонихия) у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, течение которого осложнено наличием АГ (СД-2 + АГ). Кроме того, были исследованы

две группы здоровых добровольцев (ЗД) в возрасте до 39 лет включительно (ЗД-1) и старше 40 лет (ЗД-2), не имеющих сердечно-сосудистой патологии. Существенным отличием капилляроскопа нового поколения (НЭТ, Россия) является использование высокоскоростной записи капиллярного кровотока — свыше 100 кадр/с, что дает возможность различить в потоке без нарушения четкости перемещающиеся форменные элементы крови.

В табл. 2 представлено распределение по группам испытуемых и средним значениям возраста. В группу волонтеров до 39 лет включительно вошло 20 человек, средний возраст —  $28,9 \pm 4,5$ , в старшую группу здоровых добровольцев — от 40 лет — 17 человек ( $52,5 \pm 6,8$ ). Группу пациентов с артериальной гипертензией составили 25 человек — от 27 до 82 лет ( $47,4 \pm 12,3$ ). В группу пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) вошло 9 человек — от 34 до 64 лет ( $51,6 \pm 8,2$ ). Группу пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, течение которого осложнено наличием артериальной гипертензии (СД-2 + АГ), составили 28 человек от 38 до 76 лет ( $52,8 \pm 7,6$ ). Исследование проводилось в положении сидя после 20...30 мин отдыха при температуре  $21...24$  °С.

**Таблица 2.** Показатели микроциркуляции (средние значения) в эпонихии здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным артериальной гипертензией (СД-2 + АГ); общее количество исследуемых — 99 человек

Исследуемые группы	Распределение по группам	Возраст	Периваскулярная зона	Коэффициент соотношения диаметров венозного отдела капилляра и артериального $K_d$	Средняя скорость капиллярного кровотока $V$ (мкм/с)	Коэффициент отношения скорости капиллярного кровотока в артериальном отделе к венозному $K_v$
Волонтеры до 39 лет	20	$28,9 \pm 4,5$	93,3	1,36	762,2	1,32
Волонтеры старше 40 лет	17	$52,5 \pm 6,8$	97,7	1,38	689,1	1,32
АГ	25	$46,9 \pm 12,3$	109,7	1,67	766,2	1,74
СД-2	9	$51,6 \pm 8,2$	112,5	1,59	536,7	1,54
СД2 + АГ	28	$53,8 \pm 7,6$	114,6	1,62	681,8	1,69

Проведенное исследование позволило выделить особенности капилляроскопической картины, характерные для таких нозологических форм, как: артериальная гипертензия; сахарный диабет 2-го типа; сахарный диабет 2-го типа, осложненный артериальной гипертензией. Результаты исследования микроциркуляции в эпонихии здоровых добровольцев и пациентов представлены в табл. 2. Наглядно видно, что отношение диаметров венозных отделов капилляров к артериальным существенно выше у пациентов с АГ и пациентов с АГ и СД 2-го типа, чем у здоровых добровольцев обеих групп ( $p < 0,05$ ). Такая же картина наблюдается с соотношением скоростей в артериальном/венозном

отделах. Самая низкая средняя скорость наблюдалась у пациентов с СД-2 и у пациентов с АГ и СД 2-го типа ( $p=0,04$ ) по сравнению с здоровыми волонтерами старшей группы. В этих группах выявлены самые высокие значения периваскулярной зоны.

Преобладание среди пациентов с сахарным диабетом лиц с артериальной гипертензией позволяет высказать предположение о том, что появление артериальной гипертензии служит компенсаторным механизмом, позволяющим повысить интенсивность обмена между циркулирующей кровью и тканями при наличии утолщения базальной мембраны как следствие отложения мукополисахаридов (Строков и др., 2003).

У пациентов, страдающих АГ, в силу определенных патологических процессов происходит ремоделирование микроциркуляторного русла: артериальные отделы капилляров сужаются, в то время как венозные отделы расширяются. Как показали наши предварительные исследования, отношение венозных отделов капилляра к артериальным существенно выше этих показателей у здоровых людей, а в ряде случаев превышает значение 2,0, тогда как у здоровых людей с нормальным артериальным давлением это соотношение составляет не более 1,38 у здоровых добровольцев старшей группы и 1,36 в группе до 39 лет.

Прямые измерения, выполненные в эксперименте на животных (Чернух, Алексеев, 1982), показали, что на длинном пути от аорты до мелких артерий включительно среднее давление крови снижается всего лишь на 30...35 %, в то время как на сравнительно коротких путях микроциркуляции оно падает в 7...10 раз (с 65...70 до 7...10 мм рт. ст.), т. е. на этом отрезке кровеносной системы поток крови испытывает наибольшее сопротивление. Сужение артериальных отделов капилляров, вероятно, приводит к дальнейшему росту АД для преодоления этого сопротивления и адекватной перфузии тканей. Наши исследования подтвердили также наличие уменьшенного количества капилляров на единицу площади у пациентов с АГ. Обнаружение подобных характерных признаков заболеваний при скрининговых исследованиях поможет своевременно выявить наличие артериальной гипертензии, даже если в момент исследования пациента его артериальное давление находится в пределах нормальных значений. Особенно это актуально для лиц, управляющих транспортом, диспетчеров разных высокотехнологичных и потенциально опасных производств и служб, где от своевременного и правильного принятия решения зависят жизни многих людей.

Исследование, посвященное возможности использования компьютерной капилляроскопии в клинической практике, выполнено в рамках контракта № 02.522.11.2017 от 15.08.08 между ООО «Новые энергетические технологии» и Роснаукой.

## ЛИТЕРАТУРА

Бреус Т. К. и др. (2008) Влияние возмущений геомагнитного поля на реакцию адаптивного стресса у космонавтов // Космич. исслед. 2008. Т. 46. № 4. С. 378–383.



- Гурфинкель Ю. И.* и др. (1999) Устройство для автоматической регистрации динамических характеристик процесса (компьютерный капилляроскоп). Пат. 2129266 РФ; № 98109374; заявл. 15.05.98; опубл. 20.04.1999.
- Гурфинкель Ю. И.* и др. (2007) Устройство для неинвазивного мониторинга динамических характеристик капилляров и капиллярного кровотока. Пат. 2294689 РФ; № 2005114949/14; заявл. 18.05.2005; опубл. 10.03.2007, Бюл. № 7.
- Кушаковский М. С.* (2002) Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: Медицина, 2002. Т. 416. С. 164–168.
- Население... (2007) Население России 2005: 13-й ежегодный демографический доклад. Гос. ун-т – Высшая школа экономики. М.: Изд. дом ГУ ВШЭ, 2007. С. 131–185.
- Скворцова В. И.* (2005) Эпидемиология цереброваскулярных нарушений и их связь с АГ // Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. Е. И. Чазова. М.: Медицина, 2005. Т. 784. С. 217–245.
- Строков И. А., Аметов А. С., Гурфинкель Ю. И.* и др. (2003) Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2 // Неврологический журн. 2003. Т. 8. № 2. С. 43–49.
- Чернух А. М., Алексеев О. В.* (1982) Физиологическая роль микроциркуляторного русла. Расстройства микроциркуляции // Руководство по кардиологии. Т. 1. М.: Медицина, 1982. С. 266–277. С. 401–411.
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В.* и др. (2001) Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. Т. 2. С. 3–7.
- MacMahon S.* (2000) Blood pressure and the risk of cardiovascular disease // *New England J. Medicine.* 2000. V. 342. P. 50–52.

## POTENTIALITIES FOR NONINVASIVE COMPUTER CAPILLAROSCOPY IN SPACE MEDICINE AND IN CLINICAL PRACTICE

**Yu. I. Gurfinkel<sup>1,2</sup>, N. V. Katse<sup>1</sup>, O. V. Makeeva<sup>1</sup>, V. M. Mikhailov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Central Clinical Hospital Nr. 1, JSC “Russian Raylways”, Moscow*

<sup>2</sup> *Space Research Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow*

<sup>3</sup> *Cardio-Respiratory Department (Aviation and Aerospace Medicine)  
State Scientific Centre — Institute for Biomedical Problems (IBMP), Moscow*

Capillaries play a critical role in cardiovascular function as the point of exchange of nutrients and waste products between the tissues and circulation.

The computerized capillaroscope (Russia) give possibilities to quantify: perivascular zone size, capillary diameters and blood flow velocity in the arterial, transition, and venous limbs. Goals of our investigation were to analyze the spectrum of microcirculation parameters and collection of baseline data healthy subjects during extended isolation (240 days) and relative hypokinesia as a model of space mission. Long-term ground-based experiment SFINCSS-99 simulated some spaceflight effects on human organism. Combined with arterial blood pressure measurement, and pulse determination, the fairly high sensitivity of the computer capillaroscopy to LBNP test

can provide important information about reaction of the cardiovascular system to gravitational redistribution of blood in human body in extreme conditions.

According to the observations, study of microcirculation parameters is an easy-to-make, noninvasive, sensitive and highly information-valued technique that reveals the pattern of cycle processes and the adaptation capacities of human body during a long-term experiment, therefore its exploit in long-term space missions could be recommended.

The separate section of the publication is devoted to an opportunity of use computer capillaroscopy in clinical practice. The purpose of this fragment of researches was studying features of nailbed microcirculation at patients with an arterial hypertension and type 2 diabetes. Besides two groups of healthy volunteers in the age of till 39 years inclusive have been investigated and is more elder than 40 years which are not having a cardiovascular pathology.

Prevalence among patients with a diabetes of persons with an arterial hypertension allows to come out with the assumption that occurrence of an arterial hypertension is the part of compensatory the mechanism, allowing to raise intensity of an exchange between circulating blood and tissues at presence of a thickening basal membranes as a consequence of deposition mucopolysaccharides.

The patients suffering from hypertension, in consideration of the certain pathological processes have the remodeling microvasculature: arterial limbs of capillaries become narrow, while venous limbs of capillaries extend.

As have shown our preliminary study, the ratio of venous limbs of a capillaries to arterial limb is essentially higher than these parameters at healthy volunteers, and in some cases exceeds meaning factor 2,0 whereas at healthy people with normal arterial pressure this ratio makes no more than factor 1,38 at healthy volunteers of the elder group and 1,36 in group till 39 years inclusive.

## ЛИНЕЙНОЕ И НЕЛИНЕЙНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ ПРИЗНАКОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ МЕТЕО- И ГЕОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ В ОТНОШЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИНФАРКТМ МИОКАРДА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**В. А. Ожередов<sup>1,2</sup>, Т. К. Бреус<sup>1</sup>, Ю. И. Гурфинкель<sup>1,3</sup>,  
Б. А. Ревич<sup>4</sup>, Т. А. Митрофанова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований (ИКИ РАН), Москва

<sup>2</sup> SiA Technology, Москва

<sup>3</sup> Центральная клиническая больница (ЦКБ) № 1 ОАО РЖД, Москва

<sup>4</sup> Учреждение Российской академии наук  
Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва

<sup>5</sup> Учреждение Российской академии наук  
Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения  
радиоволн (ИЗМИРАН), Троицк, Московская область

Теория распознавания образов в последнее время находит широчайшее применение в медицинской диагностике. Сущность концепции распознавания образов в медицине сводится к автоматическому (т. е. объективному) определению диагноза, составлению прогноза на основе совокупности значений медицинских показателей пациента, представляющих собой так называемое *пространство признаков*. В настоящей работе это пространство дополняется параметрами внешней среды, и таким образом доказывается, что состояние организма определенным образом зависит от этих параметров. В качестве последних взяты такие характеристики космической и земной погоды, как локальный К-индекс и его скачок по отношению к значению в предыдущий день, атмосферное давление и его скачок по отношению к значению в предыдущий день, атмосферная температура и ее скачок по отношению к значению в предыдущий день, а также максимальное значение атмосферной температуры за день. Предполагался пороговый ответ организма на неблагоприятное воздействие внешней среды — организм никак не реагирует до тех пор, пока вектор вышеназванных характеристик внешней среды располагается вне некоторой критической области, нахождению которой и посвящена данная статья.

### 1. ЛИНЕЙНОЕ ПРИБЛИЖЕНИЕ ФОРМЫ КРИТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОГОДНЫХ ФАКТОРОВ

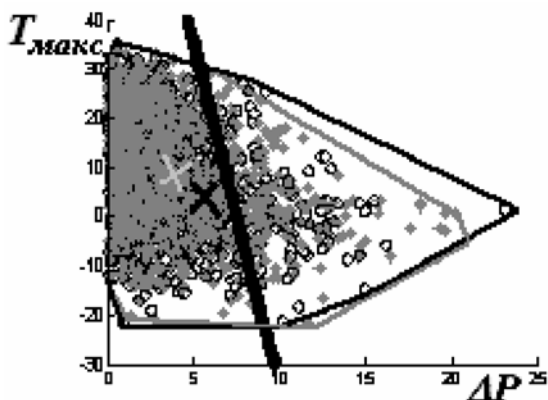
Мы используем теорию распознавания образов (Карп, 1991), чтобы выявить потенциально опасные для здоровья области погодных параметров, при вхождении в которые погодные факторы получают наибольшее влияние из всех остальных. Сущность распознавания образов заключается в разделении параметрического пространства на подообласти, соответствующие разным ситуациям. Алгоритм разделения пространства требуется обучить (Патрик, 1980).

Обучение происходит по параметрам, полученным в уже известных ситуациях. Каждая ситуация принадлежит к известному классу. Пример: наша задача разделить пространство параметров погодных условий (температура, давление,  $K$ -индекс) на две области: одна область, когда можно связать случаи заболеваний людей, например, острым инфарктом миокарда (ОИМ), с изменениями указанных параметров погоды (1-й класс), и другая область, когда такую зависимость однозначно установить не удастся, — (2-й класс). Воспользуемся базой данных по ежедневным заболеваниям ОИМ — 2800 измерений и столько же измерений погодных параметров: давления, температуры и  $K$ -индекса за эти же дни. Образы, используемые в обучении, являются прецедентами.

Параметры погоды и заболеваемости образуют пространство признаков (т. е. параметров ситуаций). Ситуацией в нашем случае является день, принадлежащий к одному из классов, — 1-му или 2-му.

Будем использовать линейное разделение пространства признаков, поскольку оно позволяет получать биотропность отдельных признаков. Биотропность — это относительная роль признака в разделении прецедентов на классы. Традиционные методы определения оптимального положения разделяющей поверхности хорошо работают только в случае непересекающихся выпуклых оболочек (Местецкий, 2004). В современном обществе факторы земной и космической погоды не являются основными, определяющими самочувствие и здоровье популяции. Остальные факторы, включая социальные, действуют постоянно и достаточно интенсивно одновременно с факторами погоды. Поэтому для подавляющего большинства прецедентов тот факт, что последние относятся к 1-му классу, никак не связан с погодой. Именно это отражается в том, как видно из рис. 1, что выпуклые оболочки пересекаются и, более того, имеют центры, близко расположенные друг от друга по одну сторону разделяющей сепаратрисы. В этом случае традиционные методы определения оптимального положения разделяющей поверхности перестают работать вовсе. Поэтому нашей задачей было найти положение разделяющей сепаратрисы при столь неблагоприятных условиях.

**Рис. 1.** Сильное пересечение выпуклых оболочек прецедентов 1-го (серые крестики) и 2-го (черные кружки) классов в пространстве двух признаков — максимальной за день температуры (вертикальная ось, °С) и скачка давления (горизонтальная ось, мм рт. ст.) по отношению к предыдущему дню. Серый и черный кресты — центры тяжести множеств прецедентов соответственно 1-го и 2-го классов. Жирная линия — оптимальная сепаратриса



В книге (Ту, Гонсалес, 1978) приводятся байесовские методики разделения пространства признаков в описанном случае. Однако само разделение проводится в два этапа: нахождение априорных плотностей распределения признаков у прецедентов обоих классов, исходя из минимизации среднеквадратичной ошибки отклонения найденной плотности от истинной, и только затем собственно разделение с использованием байесовской стратегии. При этом предполагается, что признаки между собой не зависимы. В условиях проводимого нами исследования это требование по существу самого исследования не выполнимо. Мы считаем, что такой «двухэтапный» метод не позволяет полностью управлять ошибками распознавания (особенно на первом этапе, когда прямое измерение среднеквадратичной ошибки невозможно, существуют лишь ее оценки), и предлагаем свою методику поиска оптимального положения сепаратрисы. Будем оптимизировать положение сепаратрисы, при котором эффективность отсеечения полупространства с неблагоприятными условиями (отношение числа дней из 1-го и 2-го классов, попавших в это полупространство) максимальна при допустимом количестве прецедентов 1-го класса, попадающих в полупространство с неблагоприятными условиями.

Решение этой задачи встречается с необходимостью прямого перерасчета целевого функционала, представляющего собой баланс ошибок первого и второго рода, по всему множеству точек. *К ошибкам первого рода относятся те, когда мы принимаем прецедент из 1-го класса за прецедент из 2-го класса. К ошибкам второго рода относятся дни, когда мы принимаем прецедент из 2-го класса за прецедент из 1-го класса.* Этот функционал не будет гладким, поскольку претерпевает скачки при вариациях положения сепаратрисы в процессе ее оптимизации. При этом ошибки могут испытывать дискретные скачки при попадании прецедентов каждого класса в несоответствующие области. В тех случаях, когда повороты сепаратрисы не приводят к захвату новых точек, функционал будет иметь постоянное значение, и поиск его оптимальной величины прекратится. Поэтому мы вводим *гладкий* функционал, связанный с *верхним пределом* взвешенной суммы ошибок первого и второго рода. Процедура поиска его оптимального значения сходяща.

Пусть  $a_i$  и  $b_i$  — дополненные единицей векторы признаков объектов первого и второго типа. Пусть также желательно добиваться положения сепаратрисы, описываемой однородным линейным уравнением с коэффициентами  $w$ , при котором  $a^T w < 0$  и  $b^T w > 0$ . Для простоты будем считать, что оба облака точек —  $X$  и  $Y$  — имеют общий геометрический центр  $\mu$ , причем  $\mu^T w < 0$ . Тогда чебышевские оценки числа ошибочно классифицированных  $a$  —  $N_a^W$  и правильно классифицированных  $b$  —  $N_b^R$  равны:

$$\begin{aligned} N_a^W &= N_a \frac{w^T \sigma_a w}{\mu^T w}, \\ N_b^R &= N_b \frac{w^T \sigma_b w}{\mu^T w}. \end{aligned} \tag{1}$$

В этом случае оценкой эффективности будет отношение числа правильно классифицированных  $a$  к числу ошибочно классифицированных  $b$ :

$$\hat{E} = \frac{N_a w^T \sigma_a w}{N_b w^T \sigma_b w}. \tag{2}$$

В свою очередь, оценкой статистической достоверности распознавания служит число правильно классифицированных  $b$ . Положение сепаратрисы отыскивается путем максимизации функционала  $\lambda \hat{E} + (1 - \lambda) N_b^R$ , где параметр  $\lambda$  выбирается согласно приведенным выше условиям (максимально возможная эффективность при минимально допустимом уровне достоверности). При этом биотропностью признака будет относительная длина (в процентах, рис. 2б) квадрата проекции перпендикуляра к сепаратрисе на ось, соответствующую данному признаку. Практическую значимость такого определения биотропности иллюстрирует рис. 2а. Из него следует, что проекция вектора  $\mathbf{W}$  на ось  $p_1$  достаточно мала и при проецировании всего множества прецедентов на эту ось получится неразделимая смесь. В этом случае можно сделать вывод, что параметр  $p_1$  не принимает участия (или его участием можно пренебречь) в формировании условий, определяющих классы прецедентов.

Как можно видеть из рис. 2а, проекция вектора  $\mathbf{W}$  на ось  $p_2$  заметно больше проекции на ось  $p_1$ . Это означает, что ось  $p_2$  играет ведущую роль в разделении пространства признаков на две области. Таким же способом, но в семимерном пространстве признаков:  $P, \Delta P, K$ -индекс,  $\Delta K, T_{\max}, T_{\text{средн}}, \Delta T$ , — мы вводим вектор  $\mathbf{W}$ , и, спроецировав его на оси каждого из семи признаков, получаем относительный вклад каждого признака в то обстоятельство, что определенный день будет опасным для заболевания ОИМ (график б на рис. 2).

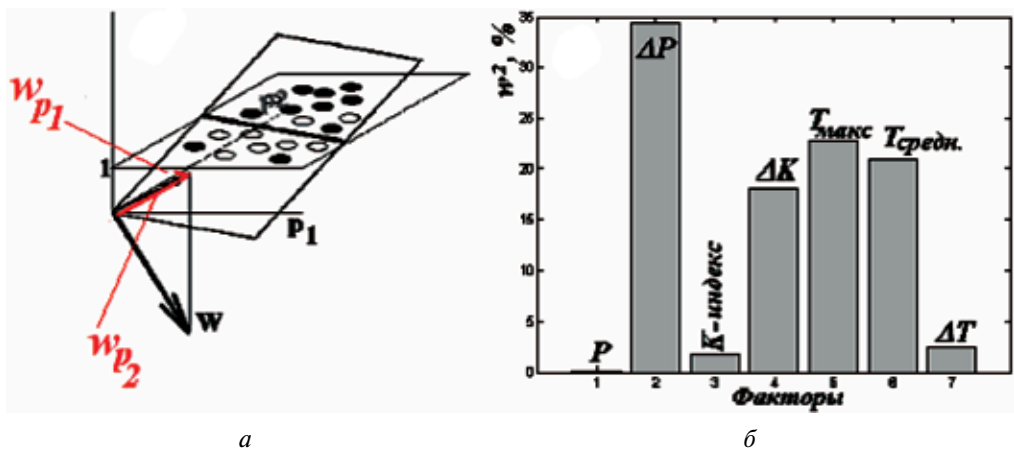


Рис. 2. Пространственное расположение прецедентов (черные точки — 1-й класс, белые — 2-й класс) и разделяющая сепаратриса (а), относительная биотропность каждого из факторов космической и земной погоды (б)

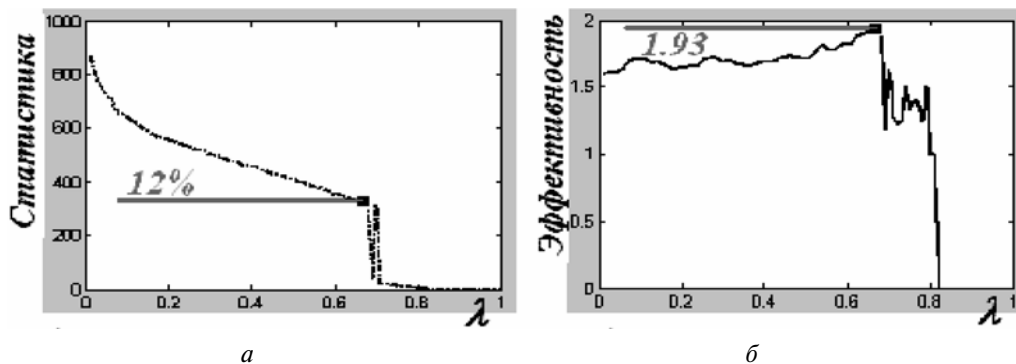


Рис. 3. Статистика (а) и эффективность (б) разделения семимерного пространства признаков  $P$ ,  $\Delta P$ ,  $K$ -индекс,  $\Delta K$ ,  $T_{\text{макс}}$ ,  $T_{\text{средн}}$ ,  $\Delta T$

На рис. 3 приведена зависимость критериев качества линейного разделения от параметра  $\lambda$  — статистическая достоверность (число правильно классифицированных прецедентов 1-го класса, или просто статистика), и эффективность (отношение числа правильно классифицированных прецедентов 1-го класса к числу ошибочно классифицированных прецедентов 2-го класса). Экспертный выбор предельно допустимого минимума статистики — 12 %. При этом максимум эффективности составил 1,93.

Представляет интерес разделение в пространстве достаточно биотропной пары признаков,  $\Delta K$  и  $\Delta P$  (рис. 4), одним из которых ( $\Delta K$ ), к тому же, является показатель возмущенности геомагнитной обстановки. Он дает 13 % статистики из 2800 случаев, т. е. 380 случаев, принадлежащих области 1-го класса при эффективности примерно 1,8. Эти цифры максимальны среди исследованных нами пар.

Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями (Виллорези и др., 1995), которые давали такую же оценку (13 % для Москвы за три года из 80 000 инфарктов миокарда по данным скорой помощи).

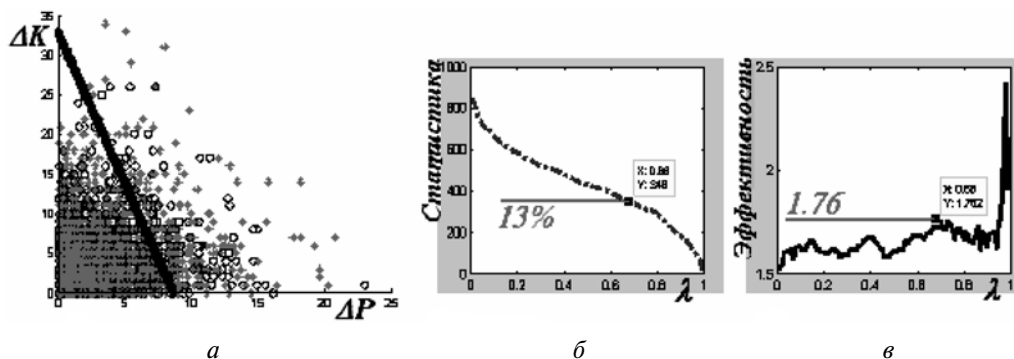


Рис. 4. Разделение пространства признаков  $\Delta K$  и  $\Delta P$  (а) и критерии качества этого разделения (б) и (в)

Относительный вклад в цифрах каждого из рассмотренных факторов погоды, представленных на рис. 2б, показан в таблице.

$P$	$\Delta P$	$K$ -индекс	$\Delta K$	$T_{\text{макс}}$	$T_{\text{средн}}$	$\Delta T$
0,04	34,29	1,66	18,05	22,72	20,89	2,33

Таблица получена подсчетом квадратов проекций единичной нормали к сепаратрисе на оси параметров погоды при разделении в пространстве всех факторов одновременно.

Соотношение между вкладами факторов рассчитывается суммированием по параметрам, относящимся к одному и тому же фактору. При суммировании мы исключаем среднесуточную температуру, так как  $T_{\text{макс}}$  и  $T_{\text{средн}}$  взаимозаменяемы при процедуре разделения. Итого получаем:  $T : \Delta K : \Delta P = 25, 20$  и  $34 \%$  или

$$T : \Delta K : \Delta P = 5 : 4 : 7.$$

Очевидно, что общий вклад от геомагнитной активности составляет  $20 \%$  случаев заболеваний; основной вклад вносит земная погода.

## 2. НЕЛИНЕЙНОЕ ПРИБЛИЖЕНИЕ ФОРМЫ КРИТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ

В определенных ситуациях линейное разделение пространства признаков невозможно (рис. 5).

Предположим, что:

- 1) процесс генерации прецедентов стационарен с плотностями вероятностей  $p_{\xi}(x)$  для 1-го класса и  $p_{\eta}(x)$  для 2-го класса,
- 2) прецеденты генерируются независимо.

Тогда оптимальной критической областью для принятия решения о том, что ситуация относится к 1-му классу, является так называемая *неймановская* область, т. е.

$$G = \left\{ x : \frac{p_{\xi}(x)}{p_{\eta}(x)} \geq c \right\}, \quad \int_{G[c]} p_{\eta}(x) dx = \varepsilon, \quad (3)$$

где  $\varepsilon$  — экспертно определяемый предел ошибки второго рода. Неймановская область минимизирует ошибку второго рода при условии ограниченности ошибки первого рода. В этом нетрудно убедиться, рассмотрев наряду с  $G$  новую область  $G'$ , которая, по предположению, окажется лучше  $G$  (рис. 6).

По предположению, ошибка первого рода уменьшается при замене  $G$  на  $G'$ . Это значит, что

$$1 - \int_{G'} p_{\xi}(x) dx < 1 - \int_G p_{\xi}(x) dx,$$

или, сократив на 1 и домножив обе части на  $(-1)$ , получим



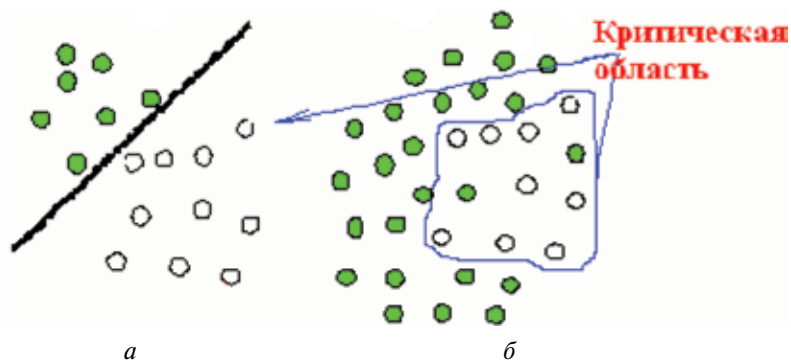
$$\int_{G'} p_{\xi}(x) dx > \int_G p_{\xi}(x) dx .$$

Разделяя  $G$  и  $G'$  на общие и необщие между собой части, имеем

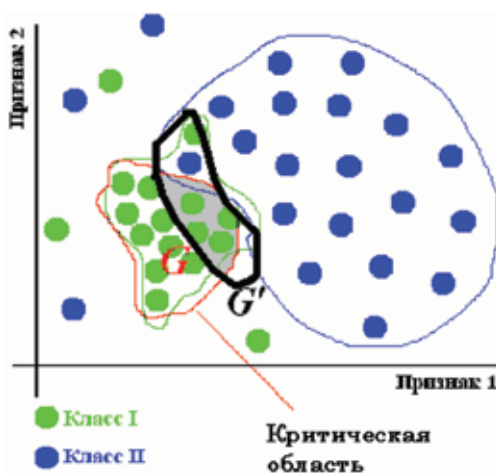
$$\int_{G' \cap G} p_{\xi}(x) dx + \int_{G' \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx > \int_{G' \cap G} p_{\xi}(x) dx + \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx .$$

Поскольку интегралы по общим частям равны, их можно сократить. Тогда окажется, что

$$\int_{G' \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx > \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx . \tag{4}$$



**Рис. 5.** Схематическое представление ситуаций, когда линейное разделение возможно (а) — выпуклые оболочки обучающих прецедентов не пересекаются, и невозможно (б) — выпуклые оболочки обучающих прецедентов пересекаются



**Рис. 6.** Неймановское ( $G$ ) и альтернативное ( $G'$ ) критические множества

Точно так же, в виде суммы интегралов по общей и необщей для двух множеств частей, можно представить и ошибку второго рода:

$$\int_{G' \cap G} p_{\eta}(x) dx + \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx = \varepsilon, \quad (5)$$

как это следует из (3), и

$$\int_{G' \cap G} p_{\eta}(x) dx + \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx \leq \varepsilon. \quad (6)$$

С другой стороны, исходя из (3), внутри области  $G$

$$\int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx \leq \frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx, \quad (7)$$

тогда как вне области  $G$

$$\int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx > \frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx. \quad (8)$$

Теперь умножим (4) на  $\frac{1}{c}$ :

$$\frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx > \frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx. \quad (9)$$

Компоненты (9) такие же, как правые части неравенств (7) и (8). Отсюда следует цепочка неравенств:

$$\int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx > \frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx > \frac{1}{c} \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\xi}(x) dx \geq \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx.$$

Таким образом,

$$\int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx > \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx \quad (10)$$

и

$$\int_{G' \cap G} p_{\eta}(x) dx + \int_{G \setminus (G' \cap G)} p_{\eta}(x) dx > \varepsilon,$$

что противоречит формуле (6). Поэтому неймановская область, определяемая уравнением (3), является оптимальной в смысле минимизации ошибки первого рода, при том что ошибка второго рода в точности равна  $\varepsilon$ . Попытка уменьшить ошибку первого рода ведет к увеличению ошибки второго рода и превышению заданного порога  $\varepsilon$ .

Итак, неймановская область оптимальна, но для ее нахождения необходимы плотности вероятностей, которые не известны. Попытаемся оценить искомые плотности вероятностей, используя имеющиеся прецеденты.

### 2.1. Оценка плотности вероятностей. Условия несмещенности и малости дисперсии

Эта методика переключается с методом перебора конъюнкций (Карп, 2008). Для каждого значения вектора признаков определим в пространстве признаков конъюнкцию — прямое произведение сегментов (рис. 7):

$$\bigcap_{j=1}^Q \left[ x^j - \frac{1}{2}d^j; x^j + \frac{1}{2}d^j \right].$$

Ядерной оценкой плотности вероятности  $p(x)$  является

$$\hat{p}(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f_x(\chi_i), \tag{11}$$

где

$$f_x(\chi_i) = \begin{cases} \frac{1}{\prod_{j=1}^Q d_j}, & \chi_i \in \bigcap_{j=1}^Q \left[ x^j - \frac{1}{2}d^j; x^j + \frac{1}{2}d^j \right], \\ 0, & \chi_i \notin \bigcap_{j=1}^Q \left[ x^j - \frac{1}{2}d^j; x^j + \frac{1}{2}d^j \right]. \end{cases} \tag{12}$$

Здесь  $\chi_i$  обозначает  $i$ -й прецедент;  $Q$  — размерность пространства признаков. Как любая точечная оценка, соотношение (11) обладает двумя основными характеристиками — смещением и дисперсией. Предположим следующее:

- 1) размеры конъюнкции по каждому из направлений  $d^j$  настолько малы, что для разложения в ряд Тейлора реальной плотности вероятностей для  $\chi_i$ , находящегося в пределах границ конъюнкции, вполне возможно ограничиться первым приближением:

$$p(\chi_i) = p(x) + \sum_{j=1}^Q a^j (x^j - \chi_i^j);$$

- 2) генерация отдельных прецедентов происходит стационарно;
- 3) признаки отдельных прецедентов не зависят от признаков других прецедентов.

Тогда соответственно среднее значение и дисперсия оценки (11) равны:

$$\begin{aligned} \langle \hat{p}(x) \rangle &= \frac{1}{N} N \langle f_x(\chi) \rangle = \langle f_x(\chi) \rangle, \\ D(\hat{p}(x)) &= \frac{1}{N^2} ND(f_x(\chi)) = \frac{1}{N} D(f_x(\chi)). \end{aligned} \tag{13}$$

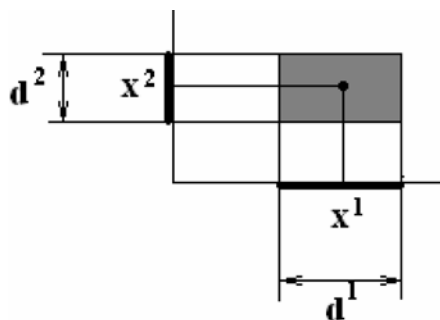


Рис. 7. Схема, иллюстрирующая понятие конъюнкции

Исходя из наших предположений и поскольку  $f_x(\chi)$  не равно нулю, исключительно в пределах конъюнкции:

$$\begin{aligned} \langle f_x(\chi) \rangle &= \int_{x^1 - \frac{d^1}{2}}^{x^1 + \frac{d^1}{2}} \int_{x^2 - \frac{d^2}{2}}^{x^2 + \frac{d^2}{2}} \dots \int_{x^Q - \frac{d^Q}{2}}^{x^Q + \frac{d^Q}{2}} \left( p(x) + \sum_{j=1}^Q a^j (x^j - \chi_i^j) \right) \frac{1}{\prod_{j=1}^Q d_j} d\chi^1 d\chi^2 \dots d\chi^Q = \\ &= p(x) + \sum_{j=1}^Q a^j \int_{x^1 - \frac{d^1}{2}}^{x^1 + \frac{d^1}{2}} \int_{x^2 - \frac{d^2}{2}}^{x^2 + \frac{d^2}{2}} \dots \int_{x^Q - \frac{d^Q}{2}}^{x^Q + \frac{d^Q}{2}} (x^j - \chi_i^j) \frac{1}{\prod_{j=1}^Q d_j} d\chi^1 d\chi^2 \dots d\chi^Q = p(x) \end{aligned} \quad (14)$$

в силу симметрии пределов и антисимметрии подынтегральной функции в последнем интеграле формулы (14).

Дисперсия  $f_x(\chi)$  равна:

$$\begin{aligned} D(f_x(\chi)) &= \langle (f_x(\chi))^2 \rangle - \langle f_x(\chi) \rangle^2 = \\ &= \int_{x^1 - \frac{d^1}{2}}^{x^1 + \frac{d^1}{2}} \int_{x^2 - \frac{d^2}{2}}^{x^2 + \frac{d^2}{2}} \dots \int_{x^Q - \frac{d^Q}{2}}^{x^Q + \frac{d^Q}{2}} \left( p(x) + \sum_{j=1}^Q a^j (x^j - \chi_i^j) \right) \frac{1}{\prod_{j=1}^Q (d_j)^2} d\chi^1 d\chi^2 \dots d\chi^Q - \\ &- p^2(x) = \frac{p(x)}{\prod_{j=1}^Q (d_j)} - p^2(x). \end{aligned} \quad (15)$$

Таким образом, в силу (14) ядерная оценка плотности является несмещенной. Более того, в силу (13)–(15), ее дисперсия убывает с ростом  $N$ :

$$D(\hat{p}(x)) = \frac{1}{N} \left[ \frac{p(x)}{\prod_{j=1}^Q (d_j)} - p^2(x) \right]. \quad (16)$$

Слагаемые в (16) являются неравноценными. Для того чтобы убедиться в этом, разделим (16) на квадрат среднего и найдем отношение «шум/сигнал»:

$$\frac{D(\hat{p}(x))}{p^2(x)} = \frac{1}{N \prod_{j=1}^Q (d_j) p(x)} - \frac{1}{N} \approx \frac{1}{n} - \frac{1}{N}. \quad (17)$$

Исходя из (17), где  $n$  обозначает среднее число прецедентов в конъюнкции,  $N$  — общее число прецедентов заданного класса, второй член в уравнении (16)

гораздо меньше первого и им можно пренебречь. Тогда отношение «шум/сигнал» равно  $\frac{1}{\sqrt{n}}$ .

### 2.2. Влияние размерности пространства признаков на сходимость оценок плотности

Выберем в пространстве признаков параллелепипед, который эффективно покрывает все возможные прецеденты. Ребро параллелепипеда, ориентированное вдоль  $j$ -й оси признаков, назовем  $L_j$ . Тогда условие покрытия означает, что  $\prod_{j=1}^Q L_j p(x) = 1$ . Теперь домножим числитель и знаменатель соотношения «квадрат шума/квадрат сигнала» на  $\prod_{j=1}^Q L_j$ :

$$\frac{1}{N \prod_{j=1}^Q (d_j) p(x)} \frac{\prod_{j=1}^Q L_j}{\prod_{j=1}^Q L_j} = \frac{1}{N} \prod_{j=1}^Q \frac{L_j}{d_j}, \tag{18}$$

$\frac{L_j}{d_j}$  в формуле (18) характеризует разрешение. Приняв среднее разрешение по каждому признаку как  $v$  и приближенно заменив им все  $\frac{L_j}{d_j}$ , получим, что соотношение «шум/сигнал» равно  $\frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{v}^Q$ .

Таким образом, отношение «шум/сигнал» гораздо быстрее растет с ростом размерности пространства признаков, чем падает с ростом размера выборки.

### 2.3. Интервальные оценки плотности вероятностей и эффективный неймановский критерий

Неймановский критерий (3) предполагает, что мы знаем истинные значения плотностей вероятностей генерации прецедентов 1-го и 2-го классов. Вместо этого в реальной ситуации мы знаем лишь точечную оценку (11) и ее характеристики (14)–(16), такие как несмещенность и состоятельность. Однако приближенная пропорциональность дисперсии среднему значению (как уже говорилось, вторым слагаемым в скобках формулы (16) можно пренебречь) позволяет оценить сегмент, с заданной вероятностью покрывающий истинное значение плотности вероятности. В самом деле, если обозначить

$$\begin{aligned} \langle \hat{p}(x) \rangle &= p(x) \equiv \mu, \\ D(\hat{p}(x)) &= \frac{1}{N \prod_{j=1}^Q (d_j)} p(x) = k\mu, \end{aligned} \tag{19}$$

и учесть, что ядерная оценка (11), будучи суммой большого числа независимых одинаково распределенных слагаемых, имеет гауссовское распределение, получим, что 95-процентный доверительный интервал покрытия точечной оценки плотности вероятности приходится на сегмент

$$S = [\mu - 2\sqrt{k\mu}; \mu + 2\sqrt{k\mu}]$$

или, в терминах неравенств,

$$\mu - 2\sqrt{k\mu} \leq \hat{p}(x) \leq \mu + 2\sqrt{k\mu}. \tag{20}$$

Разрешая неравенство (20) относительно  $\mu$  (истинной плотности вероятности), получим интервал покрытия истинного значения — он лежит между верхней границей сегмента  $S$  при наименьшем значении из возможных оценок  $\hat{p}(x)$  и нижней границей сегмента  $S$  при наибольшем значении из возможных оценок  $\hat{p}(x)$  (рис. 8):

$$\begin{cases} \sqrt{\mu} \equiv t, \\ t_1^2 + 2\sqrt{k}t_1 - \hat{p}(x) = 0, \\ t_2^2 - 2\sqrt{k}t_2 - \hat{p}(x) = 0, \end{cases} \tag{21}$$

где  $[t_1, t_2]$  — искомый сегмент. Каждое из уравнений (21) имеет по два корня, из которых по одному — положительные:

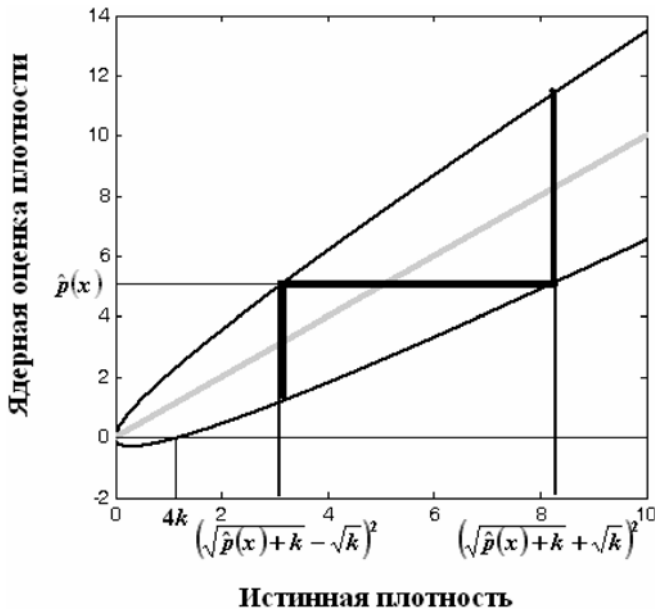


Рис. 8. Пояснение к получению интервальной оценки истинной плотности вероятности по ее измерениям

$$\begin{aligned} t_1 &= \sqrt{\hat{p}(x) + k} - \sqrt{k}, \\ t_2 &= \sqrt{\hat{p}(x) + k} + \sqrt{k}, \end{aligned} \tag{22}$$

$$\left( \sqrt{\hat{p}(x) + k} - \sqrt{k} \right)^2 \leq p(x) \leq \left( \sqrt{\hat{p}(x) + k} + \sqrt{k} \right)^2. \tag{23}$$

Стоит отметить тот факт, что при нулевой оценке плотности (внутри конъюнкции ничто не попадает) верхняя граница сегмента  $[t_1, t_2]$  равна:

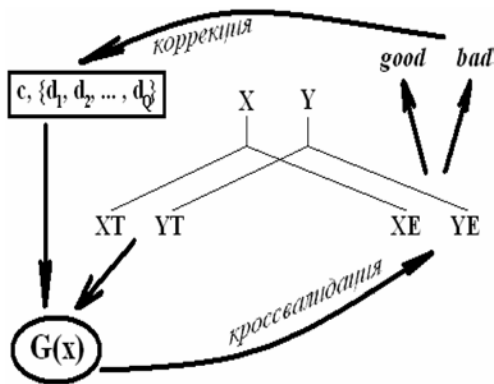
$$4k = \frac{4}{N \prod_{j=1}^Q d^j}.$$

Как уже было отмечено, истинные плотности в критерии (3) нам не доступны, но с вероятностью  $0,95^2 = 0,9025$  для каждой из двух плотностей верно неравенство (23), и теоретически истинные плотности могут лежать в любой части сегментов, соответствующих неравенству (23). Отношение (3) гарантированно (разумеется, все с той же вероятностью 0,9025) больше константы  $c$ , если нижняя граница интервала  $p_\xi(x)$  в  $c$  раз больше верхней границы интервала  $p_\eta(x)$ . Таким образом, мы приходим к так называемому *эффективному* неймановскому критерию:

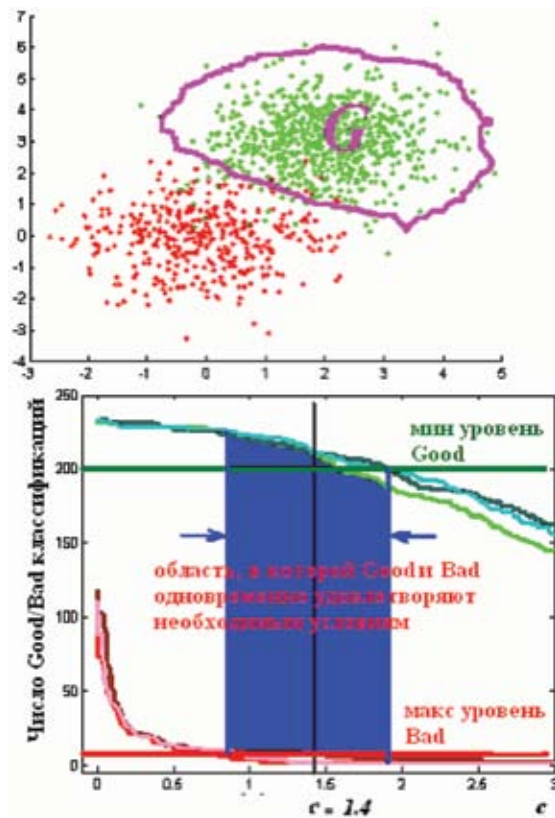
$$G = \left\{ x : \frac{\left( \sqrt{\hat{p}_\xi(x) + k} - \sqrt{k} \right)^2}{\left( \sqrt{\hat{p}_\eta(x) + k} + \sqrt{k} \right)^2} \geq c \right\}. \tag{24}$$

### 2.4. Кроссвалидационная оценка параметров алгоритма распознавания

Алгоритм распознавания имеет  $Q + 1$  параметр:  $Q$  размеров конъюнкций вдоль каждой из осей признаков и порог принятия решений  $c$ . Эти параметры должны быть оптимизированы в процессе обучения алгоритма. Значения параметров считаются удовлетворительными, если классификация ситуаций, вновь поступающих на вход системы распознавания, имеет правильные характеристики. Единственным способом «смоделировать» поведение алгоритма при поступлении на вход прецедентов, не принимавших участия в формировании оптимальной критической области  $G$ , является кроссвалидация. Сущность кроссвалидационного метода состоит в том, что вся выборка делится на две части — обучающую и экзаменационную. При заданных априори размерах конъюнкции и порога принятия решений  $c$  обучающая выборка задает критическую область  $G(d_1, d_2, \dots, d_Q, c)$ , характеристики которой (частоты ошибок первого и второго рода) измеряются при помощи экзаменационной выборки.



**Рис. 9.** Схема одного цикла кроссвалидационной коррекции параметров алгоритма распознавания:  $X, Y$  — матрицы из строк-прецедентов 1-го и 2-го классов;  $XT, XE$  — соответственно обучающая и экзаменационная выборки прецедентов 1-го класса;  $YT, YE$  — обучающая и экзаменационная выборки прецедентов 2-го класса



**Рис. 10.** Оптимальная критическая область принятия решений  $G$  (вверху) и зависимости  $good(c)$  (верхние кривые на нижнем графике) и  $bad(c)$  нижние кривые на нижнем графике). Пучки из трех кривых соответствуют трем разным циклам кроссвалидации. Горизонтальные линии на нижнем графике: верхняя — минимальное количество правильно классифицированных ситуаций 1-го класса; нижняя — максимальное количество неправильно классифицированных ситуаций 2-го класса. Затемненная область соответствует значениям  $c$ , допустимым в контексте экспертной оценки нижнего порога для  $good$  и верхнего порога для  $good$



Полезные свойства алгоритма распознавания характеризуют две величины: количество правильно классифицированных ситуаций 1-го класса (так называемый параметр *good*) и число попавших в критическую область ситуаций 2-го класса (параметр *bad*). Эксперимент с разбиением повторяется несколько раз, чтобы выявить репрезентативность базы данных прецедентов в целом (рис. 9).

Выбор размера конъюнкции и порога принятия решений  $c$ , прежде всего, зависит от двух обстоятельств: 1) экспертного выбора нижнего порога для *good* и верхнего порога для *bad* (этот выбор обычно тривиально следует из разумного ограничения рисков, связанных с принятием решений); 2) поведения функциональных зависимостей *good* и *bad* от порога  $c$ . Рассмотрим типичные зависимости  $good(c)$  и  $bad(c)$  на примере тестовой задачи разделения пространства признаков для двух нормальных совокупностей (рис. 10).

Из-за монотонной вложенности областей  $G(c)$  друг в друга (это означает, что для  $c' > c: G(c') \subset G(c)$ ) зависимость  $c$  **не убывает**, а  $bad(c)$  **не возрастает**. Поэтому значения  $c$ , где величина *good* больше минимального порога для *good*, находятся слева от точки пересечения кривой  $good(c)$  с линией уровня порога для *good*, а значения  $c$ , где величина *bad* меньше максимального порога для *bad*, находятся справа от точки пересечения кривой  $bad(c)$  с линией уровня порога для *bad*. Оба условия, наложенные экспертом на количество правильно классифицированных ситуаций 1-го класса и число неправильно классифицированных ситуаций 2-го класса, выполняются в затемненной области на рис. 10. Ее ширина (в единицах  $c$ ) называется *шириной правдоподобия* и характеризует устойчивость алгоритма распознавания к локальным нестационарным возмущениям плотности вероятностей появления прецедентов обоих классов. За оптимальное значение  $c$  следует принять середину указанной области, как показано на рис. 10. Верхняя часть этого же рисунка иллюстрирует границы критической области  $G(c)$ , соответствующей оптимальному значению порога  $c$ .

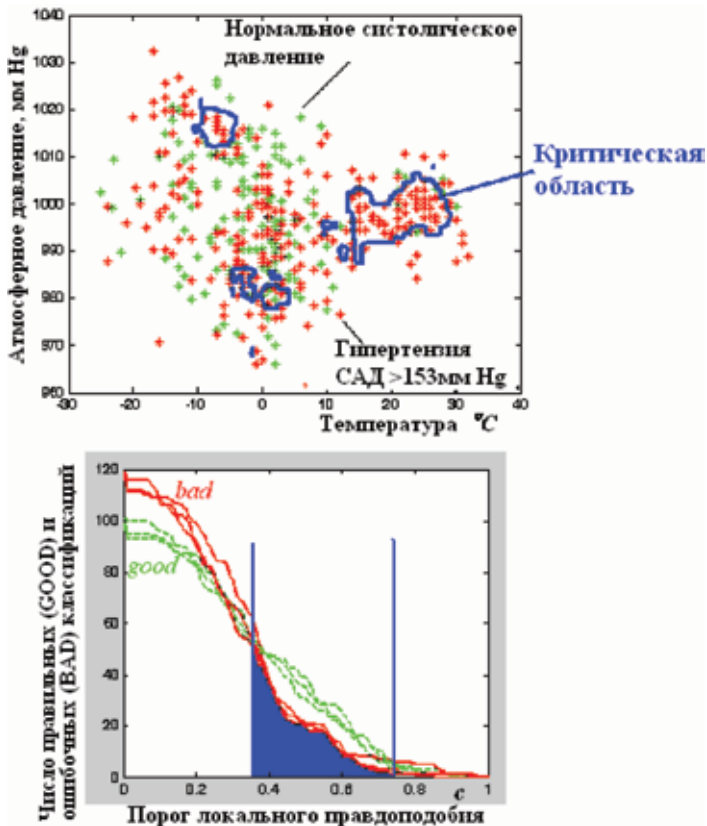
### 2.5. Практические результаты распознавания погодных условий, неблагоприятных в отношении возникновения гипертонического криза

База данных по систолическому давлению составляла 680 прецедентов (ежедневных измерений, проведенных в утренние часы в Центре кардиологии им. А. Л. Мясникова и любезно предоставленных А. Н. Рогозой и Т. А. Зенченко), наделенных двумя признаками — атмосферным давлением и температурой в день измерения. Задача состояла в отыскании области пространства признаков, при попадании прецедента в которую существует основание считать последний принадлежащим к 1-му классу — событие, заключающееся в наступлении гипертонического криза. Классификация прецедентов шла с частичным обучением по критерию максимума ширины правдоподобия (см. п. 2.4).

Выяснилось, что оптимальной шириной обладает классификация, при которой гипертоническим кризом считается систолическое артериальное давление (САД), превышающее 153 мм рт. ст. При этом получились пучки функций

$good(c)$  и  $bad(c)$ , соответствующие разным циклам кроссвалидационной проверки и изображенные на рис. 11 внизу.

За оптимальное значение порога локального правдоподобия  $c$  принималось число 0,6. Соответствующая ему многосвязная критическая область показана на рис. 11 (вверху). Очевидно, что части критической области расположены в трех сегментах пространства признаков. Самая значительная по величине часть критической области лежит в сегменте высоких температур (от +15 до +30 °С), вторая часть этой области располагается в сегменте нулевых температур и низких давлений. Как было показано на рис. 1 в разд. 1, высокие перепады давления соответствуют исключительно сегменту околонулевых температур, и, таким образом, эта часть области достоверно связана с большими перепадами давления. Третья часть критической области связана с относительно низкими температурами (от -5 до -10 °С).



**Рис. 11.** Выделение в пространстве температуры — давления множества, «эффективного» в отношении гипертонических кризов (многосвязная область, обведенная жирными замкнутыми кривыми — вверху). Характеристика качества алгоритма распознавания (соотношение ошибок ( $good$ ) / попаданий ( $bad$ ) — внизу). На нижнем рисунке затемнена область допустимых значений порога локального правдоподобия

## ВЫВОДЫ

С помощью теории распознавания образов проведен анализ воздействия космической и земной погоды на острые кардиологические заболевания и на больных гипертонической болезнью. Если множество прецедентов (имеющегося в каждом случае банка данных) можно удачно разделить линейным образом (гиперплоскостью), тогда есть основания применять линейное разделение. Линейное разделение не позиционирует критическую область (область, при попадании в которую прецедент считается принадлежащим к 1-му классу (наличия погодных эффектов)) как замкнутую, и поэтому при возможности выбросов признаков у прецедентов 1-го класса оно чаще правильно классифицирует прецеденты 1-го класса. При помощи линейного подхода было установлено, что вклады космической ( $K$ -индекс) и земной погоды — атмосферных температуры и давления ( $T$  и  $P$ ) в возникновение инфарктов миокарда находятся в соотношении

$$T : \Delta K : \Delta P = 5 : 4 : 7.$$

*Очевидно, что общий вклад от геомагнитной активности составляет 20 % случаев заболеваний; основной вклад вносит земная погода и наибольший — вариации атмосферного давления.*

В тех случаях, когда нет априорной информации о возможности линейного разделения, используется нелинейное разделение, основанное на квази-неймановском критерии. Этот метод демонстрирует высокую разрешающую способность и достаточно неплохую устойчивость при кроссвалидационных проверках. При помощи введенного нами критерия ширины правдоподобия был разработан алгоритм частичного обучения, который требует неполной априорной информации о составе классов. Этот метод требует достаточно мягких условий на плотности вероятности появления прецедентов обоих классов. С помощью этого метода выяснено, что гипертоническим кризом можно считать ситуацию, когда систолическое давление превышает 153 мм рт. ст. **Гипертонические кризы могут происходить в летнее время примерно в пределах от +15 до +30 °С и при нормальном атмосферном давлении и в зимнее время в пределах от –5 до –10 °С при повышенном давлении и вблизи нулевой температуры при пониженном давлении.**

Авторы — В. А. Ожередов, Т. К. Бреус и Ю. И. Гурфинкель — выполнили работу при частичной финансовой поддержке Программы П21 РАН «Фундаментальные науки — медицине» и благодарят А. Н. Рогозу и Т. А. Зенченко за предоставленные данные по гипертонической болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

- Виллорези Дж., Бреус Т. К., Дорман Л. И., Ючи Н., Рапопорт С. И. (1995) Влияние межпланетных и геомагнитных возмущений на возрастание числа клинически тяжелых медицинских патологий (инфарктов миокарда и инсультов) // Биофизика. 1995. Т. 40. Вып. 5. С. 983–994.

- Карп В. П. (2008) Методы и средства контроля и диагностики сложноорганизованных объектов. М., 2008, 62 с.
- Карп В. П. (1991) Технология разработки модульной системы математического обеспечения принятия решений в медицине // Вестник ВОИВТ. 1991. Вып. 1. С. 73–81.
- Местецкий Л. М. (2004) Математические методы распознавания образов. Курс лекций, прочитанных на факультете ВМК в МГУ им. М. В. Ломоносова в 2002–2004 гг. М.: Изд-во МГУ. 2004. 86 с.
- Патрик Е. А. (1980) Основы теории распознавания образов. М.: Сов. радио, 1980. 408 с.
- Ту Дж., Гонсалес Р. (1978) Принципы распознавания образов. М.: Мир, 1978. 414 с.

**LINEAR AND NONLINEAR METHODS OF RECOGNITION OF ADVERSE METEO- AND GEOMAGNETIC CONDITIONS IN THE RELATION TO MYOCARDIAL INFARCTIONS AND HYPERTENSION**

V. A. Ozheredov<sup>1,2</sup>, T. K. Breus<sup>1</sup>, Yu. I. Gurfinkel<sup>1,3</sup>, B. A. Revich<sup>4</sup>, T. A. Mitrofanova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow

<sup>2</sup> SiA Technology, Moscow

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital № 1 OAO "Russian Railway", Moscow

<sup>4</sup> Institute of Economical Forecast, Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>5</sup> Institute of the Earth magnetism, Ionosphere and Radio Wave Propagation (IZMIRAN), Russian Academy of Sciences, Troitsk, Moscow District

The theory of pattern recognition finds recently the broadest application in medical diagnostics. The essence of the concept of pattern recognition in medicine is reduced to automatic (i.e. objective) diagnosis definition, drawing up of the forecast on the basis of set of values of medical indicators of the patient so-called space of tags. In the present work this space is supplemented with environment parameters, and thus is proved that the organism condition definitely depends on these parameters. As the last such characteristics of space and terrestrial weather, as a local *K*-index and its jumps in relation to value in a previous days, atmospheric pressure and its jumps in relation to value in a previous days, atmospheric temperature and its jump in relation to value in a previous days, and also the maximum value of atmospheric temperature for a day are taken.

The threshold answer of an organism to adverse influence of an environment was assumed — the organism does not react in any way until then while the vector of the above-named characteristics of an environment settles down out of some critical area to which finding given article is devoted.

## ХАРАКТЕРНЫЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ НА ДЕЙСТВИЕ ЗЕМНОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ПОГОДЫ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. А. Зенченко<sup>1,2</sup>, А. М. Мерзлый<sup>1,3</sup>, Т. К. Бреус<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук

Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва

<sup>2</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Москва

<sup>3</sup> Учреждение Российской академии наук

Геофизический центр РАН (ГЦ РАН), Москва

Целью данной работы является разработка методики мониторинга артериального давления человека для определения степени его индивидуальной чувствительности к метеорологическим и геомагнитным факторам. На основе длительных экспериментов по отработке методики сформулированы требования к мониторингу артериального давления в рамках решения обозначенных задач, проиллюстрирована необходимость и достаточность ежедневных измерений, приведена и обоснована методика калибровочных тестов. Выполнен анализ применимости геомагнитных индексов (локальных и планетарных) и метеорологических показателей к задаче определения индивидуальной метеочувствительности. Приведен пример оценки степени и характера чувствительности к внешним факторам для пациента с диагнозом артериальная гипертония.

### ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени многократно показано (*Бреус, Панопорт, 2003; Гурфинкель и др., 1995; Гурфинкель, 2004; Ghione et al., 1998*), что сердечно-сосудистая система человека чувствительна к действию магнитных бурь. Так, у 85 % больных, перенесших инфаркт миокарда и страдающих стенокардией, во время геомагнитных бурь выявлялись различные функциональные расстройства — нарушения ритма сердца, подъёмы артериального давления, уменьшение вариабельности частоты сердечных сокращений, повышение секреторной активности симпатoadреналовой системы. Кроме того, у пациентов изменялись реологические свойства крови и капиллярного кровотока, усиливалась агрегация эритроцитов с образованием сгустков (сладжей), приводящая к развитию тканевой гипоксии, ишемии (*Гурфинкель и др., 1995; Гурфинкель, 2004*).

Практически все основные результаты о закономерностях популяционно-го ответа на действие магнитных бурь были получены на основании анализа многолетних банков данных случаев обращения в службу скорой медицинской помощи (*Бреус, Панопорт, 2003; Stoupel et al., 1996; Ghione et al., 1998; Persinger, 1995; Strestik, 1996; Villorresi et al., 1994*).

Однако у данного подхода существуют принципиальные недостатки и ограничения. Так, базы данных случаев обращения в службу скорой медицинской помощи содержат неточности, которые не всегда можно отфильтровать, — например, несовпадение первоначального и окончательного диагнозов или неточное определение даты наступления заболевания, поскольку подобные обращения не всегда следуют в тот же день.

Однако основным, на наш взгляд, недостатком исследования таких общепопуляционных закономерностей является слабая применимость полученных результатов к каждому конкретному человеку. Анализ индивидуальной динамики артериального давления у 33 пациентов Кардиологического центра им. А. Л. Мясникова с диагнозом артериальной гипертензии 1-й и 2-й стадии (Зенченко и др., 2007) и 37 здоровых волонтеров (Зенченко и др., 2008) показал, что в популяции можно наблюдать очень широкий спектр реакций организма на действие геомагнитных бурь и возмущений. Например, характерное время сдвига начала реакции организма относительно момента начала геомагнитного возмущения (ГМВ) сильно варьирует для разных людей и может составлять от нуля (синхронная реакция на магнитную бурю) до трех дней запаздывания. У некоторых людей отмечена достоверная, стабильная и значимая по амплитуде реакция уменьшения артериального давления при возрастании геомагнитной активности (ГМА) (Merzlyi et al., 2009). Поэтому с точки зрения профилактики негативных последствий воздействия магнитных бурь (или, например, резких изменений погодных условий) на организм конкретного человека информации о «среднепопуляционных» закономерностях недостаточно. Так, например, для пациента с нарушениями функций сердечно-сосудистой системы более актуальным является знание степени опасности и перечня необходимых профилактических действий лично для него, а не для популяции в среднем.

Цель нашей работы — разработка и тестирование методики измерений и последующий статистический анализ, позволяющий делать надежные персональные заключения о наличии зависимости динамики показателей АД от метео- и геомагнитных факторов. Персональное заключение о наличии метео- и магниточувствительности по определенному физиологическому показателю требует анализа достаточно длинных временных рядов значений данного показателя у конкретного человека. Для определения условий получения таких временных рядов в рамках настоящего исследования решались задачи:

- выявления физиологических показателей организма, наиболее адекватных для мониторинга;
- определения частоты и длительности измерений;
- выбора индексов геомагнитной активности и метеорологических показателей для сопоставления с полученными временными рядами измерений в зависимости от географической широты;
- выбора адекватных методов статистического анализа для исследования временных рядов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы результаты длительного (80...90 сут) мониторинга (2008–2009) показателей артериального давления (АД) у 37 практически здоровых волонтеров, жителей городов Москвы, Архангельска, Ростова-на-Дону и Симферополя (Украина). Возраст волонтеров (26 женщин и 11 мужчин) 19...66 лет.

Собственные показатели систолического и диастолического артериального давления (соответственно САД и ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) каждый волонтер регистрировал в одно и то же время суток трехкратно в диапазонах с 8:00 до 10:00 ч. Регистрацию показателей все волонтеры проводили осциллографическим методом с помощью цифровых измерителей АД и ЧСС (A&D, Япония).

Использовались данные по уровню планетарной и локальной геомагнитной активности — А- и К-индексы (г. Москва; г. Мурманск для оценки ГМА для г. Архангельска; планетарный индекс (использовался для оценки ГМА в городах Ростов-на-Дону и Симферополь), размещенные на официальном Интернет-сайте <http://www.swpc.noaa.gov/ftpmenu/lists/geomag.html>. Банк данных по трехчасовым значениям всех метеорологических показателей в различных географических пунктах (города Москва, Симферополь, Архангельск) был взят с официального сайта <http://meteo.infospace.ru>.

Расчеты производили в программной среде MathLab 7.0 посредством стандартных и специально разработанных приложений. Были применены методы оценки нормальности распределений, расчета параметрического и рангового коэффициентов корреляции ( $r$ ), кросскорреляционной функции, методы полосовой фильтрации, однофакторный и вариационный виды анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Выявление физиологических показателей организма, наиболее адекватных для мониторинга

В ранее проведенных исследованиях сообщалось о реакции на воздействие магнитных бурь со стороны сердечно-сосудистой системы, а также эндокринной, нервной (центральной и вегетативной) систем и системы крови (Черноус и др., 2006; Парфентьев и др., 1997; Холодов, 1982; Braud, 1989; Dimitrova, 2002; Ghione et al., 1998; Persinger, 1987).

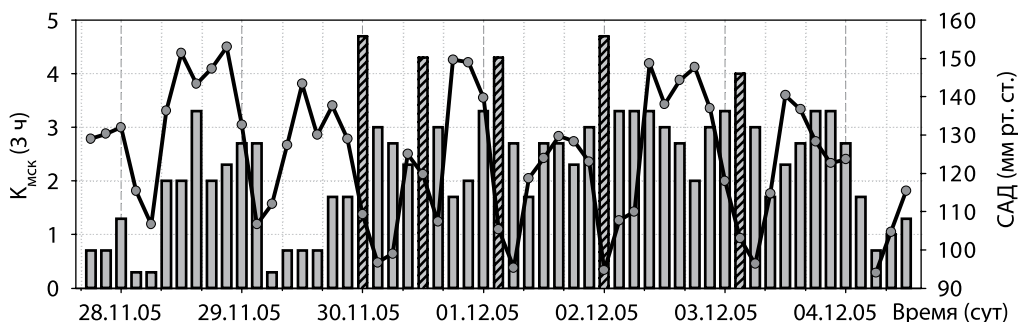
За основу разрабатываемой методики был взят мониторинг показателей АД, поскольку он является простым в исполнении и эффективным методом контроля интегрального состояния сердечно-сосудистой системы организма. Интегральность данного показателя на текущем, начальном этапе исследования можно отнести к числу его достоинств — так, например, мониторинг частоты сердечных сокращений менее пригоден для решения данной задачи в силу более высокой вариабельности данного показателя.

Для определения требований к частоте, длительности и точности измерений были проведены длительные (в течение года) тестовые испытания.

### Определение частоты и длительности измерений

В настоящее время врачи соответствующего профиля все чаще рекомендуют схему регистрации показателей АД, при которой измерения производятся трехкратно с интервалом в 2...3 мин и затем записываются значения, усредненные по трем измерениям. Такую схему измерений рекомендовали своим пациентам врачи отделения функциональной диагностики Кардиологического центра им. А. Л. Мясникова при проведении среди пациентов программы самоконтроля артериального давления (Зенченко и др., 2007; Цагареишвили, 2006). Было показано, что при мониторинге показателей АД во многих случаях значения первого измерения САД существенно (вплоть до 20 мм рт. ст.) превышают усредненное по трем измерениям (Цагареишвили, 2006). Данное обстоятельство является важным в рамках решения поставленной здесь задачи, поскольку завышенные результаты первого измерения при последующем статистическом анализе могут приводить к искаженным значениям АД и неверным выводам.

Хорошо известно, что динамика АД в норме имеет отчетливый суточный период с двугорбым максимумом днем и минимумом ночью. Суточный период наблюдается и в динамике локальных значений геомагнитной активности и метеорологических показателей, в наибольшей степени — температуры. Этот факт необходимо учитывать при определении требуемой частоты измерений АД для задачи оценки метео- и магниточувствительности, а именно: любые попытки использовать для анализа данные более частых измерений, чем один раз в сутки (в определенное время), многократно повышают риск обнаружения артефактных статистических связей между физиологическими и геофизическими показателями. Так, например, приведена динамика усредненных по три часа ежечасных измерений САД волонтера А, который в рамках эксперимента производил суточное мониторирование АД непрерывно в течение семи суток (рис. 1). Видно, что для данного волонтера характерно понижение показате-



**Рис. 1.** Динамика трехчасовых значений локального К-индекса станции Троицк (г. Москва) (столбики) и усредненных по три часа данных непрерывного мониторинга АД у волонтера А (мужчина, 51 год, Москва) (сплошные линии)



лей АД в ночные часы. Однако из графика значений локального московского К-индекса ( $K_{\text{мск}}$ , серые столбики) также видно, что из пяти геомагнитных возмущений (заштрихованные столбики) четыре приходятся на время около полуночи. Таким образом, коэффициент корреляции рядов трехчасовых значений АД и  $K_{\text{мск}}$  будет отрицательным и достоверным, однако данная корреляционная связь не является причинно-следственной, поскольку колебания каждой из переменных обусловлены своей собственной внутренней ритмикой.

Согласно литературным сведениям известно, что реакция организма на действие геомагнитной бури может быть отсрочена на время до трех суток (Зенченко и др., 2007). При этих условиях увеличение частоты измерений с захватом внутрисуточных ритмов приводит к ситуации, когда при каком-либо временном сдвиге в пределах указанного диапазона корреляция между временными рядами будет обнаружена с очень высокой вероятностью в силу слишком большого числа степеней свободы.

Таким образом, использование данных мониторинга с частотой, более высокой, чем один раз в сутки, в данной постановке задачи неправомерно.

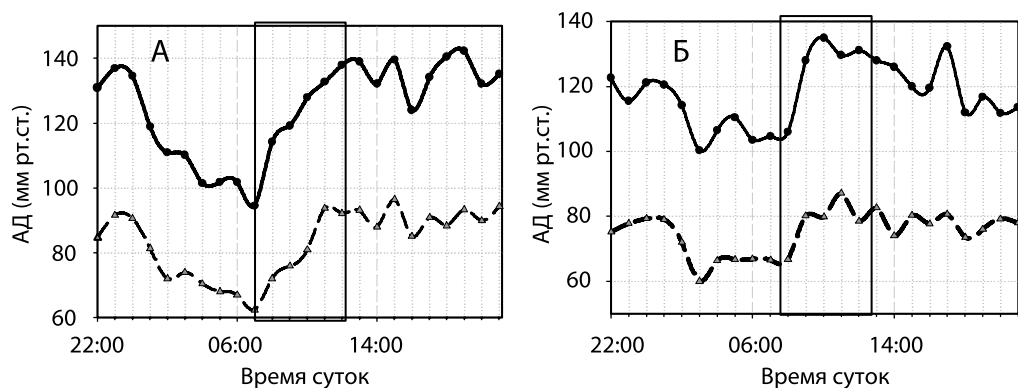
В то же время, как будет отмечено далее, показатели АД даже здорового волонтера могут испытывать значительные вариации длительностью порядка суток. Измерения реже, чем раз в сутки, могут приводить к потере важной информации о таких скачках. Таким образом, с учетом наблюдавшейся в некоторых случаях запаздывающей реакции организма, оптимальной частотой измерений АД, обеспечивающей необходимую точность и информативность при не очень высоких затратах времени и сил волонтеров, является частота один раз в сутки (желательно утром), но обязательно примерно в одно и то же время.

Требования к точности соблюдения времени ежедневного мониторинга определяются особенностями индивидуальной внутрисуточной динамики показателей АД. Например, приведены усредненные по семи последовательным суткам результаты ежечасного мониторинга показателей АД у двух волонтеров (рис. 2). Видно, что у волонтера *А* АД медленно возрастает в течение нескольких часов после подъема. У волонтера *Б* АД поднимается в течение часа после подъема и далее в течение нескольких часов остается примерно постоянным. Таким образом, для волонтера *А* время измерений при мониторинге должно быть через постоянный промежуток времени после подъема, а для волонтера *Б* допустим разброс от одного до четырех часов.

Однако и в случае волонтера *А* необходимая точность измерений при длительном мониторинге возможна.

### **Выбор индексов геомагнитной активности и метеорологических показателей для сопоставления с полученными временными рядами измерений АД**

Не задаваясь здесь вопросом о биофизическом механизме ответа организма на действие солнечной и геомагнитной активности, попытаемся оценить применимость индексов и метеорологических параметров для задачи оценки вклада различных внешних факторов в вариации АД.

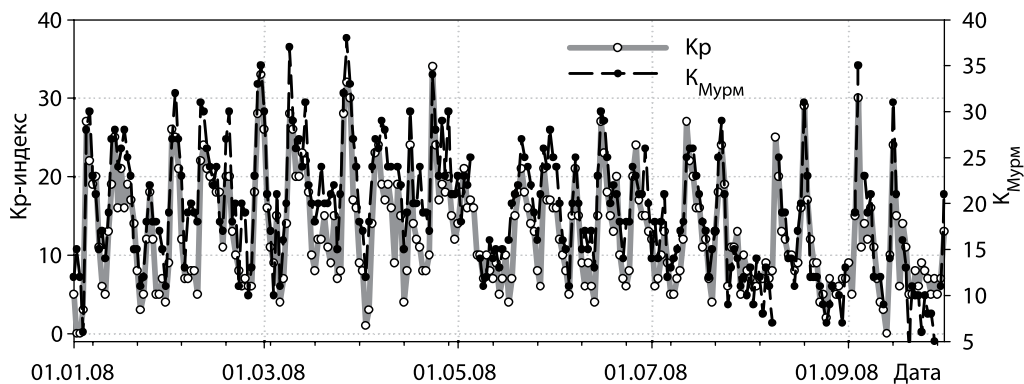


**Рис. 2.** Примеры усредненного (по семи последовательным суткам) часового мониторинга показателей АД у волонтеров-мужчин *А* (возраст 51 год) и *Б* (возраст 58 лет) (сплошная линия — систолическое давление, пунктирная — диастолическое)

Для характеристики уровня ГМА, как локального, так и планетарного масштаба, наиболее употребительными являются А- и К-индексы. Локальный К-индекс вычисляется индивидуально для каждой геомагнитной станции. Планетарный Кр-индекс является суперпозицией локальных К-индексов 14 среднеширотных геомагнитных станций Северного полушария. В приэкваториальной области применим Dst-индекс, часовые значения которого позволяют хорошо выделять фазы развития магнитной бури, однако он теряет свою информативность в спокойных геомагнитных условиях. Для характеристики уровня ГМА в высоких широтах используется АЕ-индекс, равный максимальному размаху напряженности магнитного вектора, зарегистрированному в данный момент времени в цепи высокоширотных геомагнитных станций. К существенным недостаткам данного индекса необходимо отнести его отсутствие в открытом доступе в сети Интернет.

Оценки показывают, что в задаче вычисления степени линейной зависимости ежесуточных показателей АД от ГМА использование локального или планетарного К-индекса даёт равнозначные выводы. Так, например, коэффициент корреляции между планетарным Кр-индексом и локальным К-индексом геофизической станции Мурманск, данные которой применимы для оценки уровня ГМА в районе Архангельска, составляет 0,89 по ряду длиной 300 точек (по данным первых девяти месяцев 2008 г.) — рис. 3. Показано также, что коэффициенты корреляции любого из проанализированных временных рядов показателей АД с локальным и планетарным значениями К-индексов дают очень близкие значения. Таким образом, если значения локального К-индекса ГМА для определенного места проведения мониторинга существуют в открытом доступе в сети Интернет и не содержат пропусков, то желательно использование этого показателя. В противном случае допустимо использование планетарного индекса.

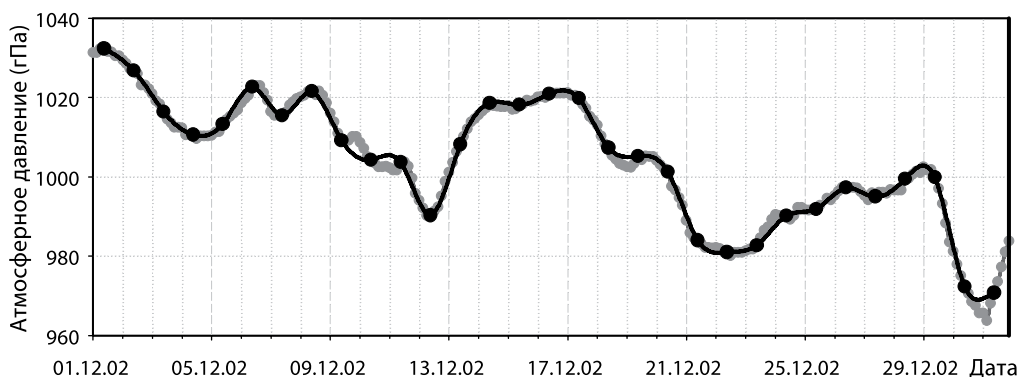
К базовым метеорологическим параметрам, определяющим погоду в данной точке, принято относить температуру, атмосферное давление, влажность и



**Рис. 3.** Сравнительная динамика локального К-индекса (г. Мурманск) и планетарного Кр-индекса ГМА в течение девяти месяцев 2008 г.

силу ветра. Все эти показатели являются взаимосвязанными, причем характер связи кардинально различается в зависимости от сезона. Например, кросс-корреляция между среднесуточными значениями температуры и влажности в зимние и летние месяцы имеет противоположный знак, эти два фактора синфазны зимой и противофазны летом. Поэтому учет сезонности проведения мониторинга необходим при анализе по двум направлениям: различный характер взаимосвязи метеорологических факторов и (предполагаемый пока) различный характер реакции организма.

Анализ показывает, что выбор значений показателей температуры, влажности и атмосферного давления (среднесуточные или соответствующие точно отрезку времени наблюдений) не оказывает влияния на окончательный вывод, поскольку пропорциональность между соответствующими рядами значений очень высокая.



**Рис. 4.** Динамика трехчасовых показателей атмосферного давления в Москве в течение месяца (серая кривая). Черная кривая соединяет значения, измеренные в 9 ч утра каждых суток

Вариации атмосферного давления имеют медленный характер, суточного периода практически нет (рис. 4). Динамика температуры в некоторые периоды времени имеет отчетливый суточный период, однако использование выборки трехчасовых значений в одно и то же время суток (например, всегда в 09:00) дает совпадающую кривую.

### **Выбор методов статистического анализа для исследования временных рядов**

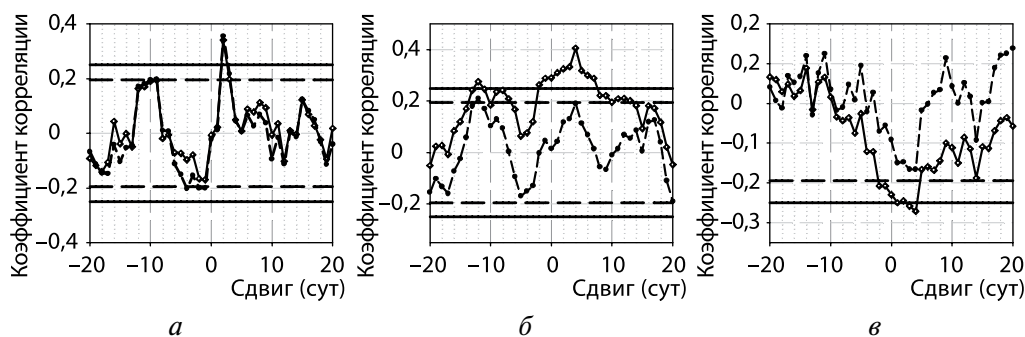
Авторы данной работы придерживаются точки зрения, что эффекты, имеющие практическую значимость, должны быть выявляемы достаточно простыми методами математической статистики. Заключение о наличии или отсутствии чувствительности к внешним факторам выносится для каждого случая индивидуально. Надежность статистики в методике индивидуальной оценки обеспечивается корректностью получения результатов измерений АД (методика обоснована выше) и достаточно длинными рядами наблюдений.

С точки зрения статистического анализа ряды измерений показателей АД, анализируемые в данной задаче, практически всегда являются некорректными, т. е. короткими, нестационарными, часто — не подчиняющимися нормальному распределению, с пропусками (иногда — набор одиночных значений с большими перерывами между измерениями). Поэтому даже традиционные статистические методы должны применяться очень осторожно.

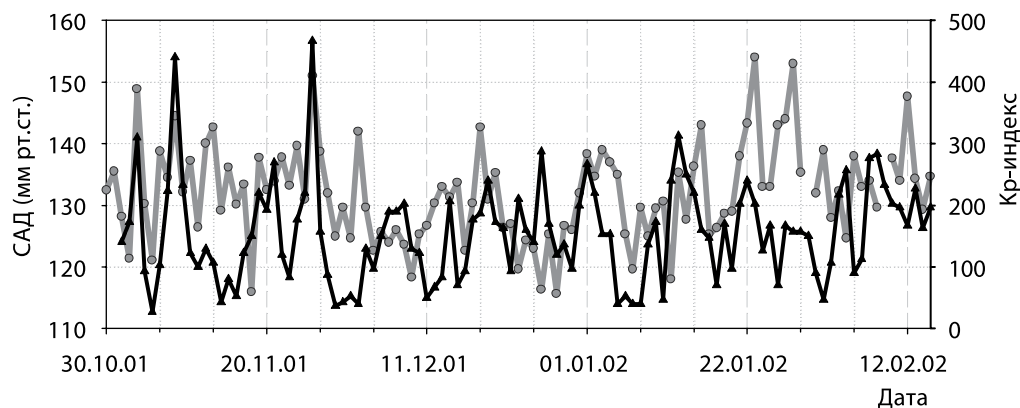
Вариации АД можно условно разделить на два типа: быстрые и медленные. К быстрым вариациям относятся резкие повышения или понижения значений АД относительно предыдущих суток. Они могут определяться образом жизни человека (характер питания, режим труда и отдыха) либо обуславливаться действием факторов окружающей среды. Поэтому говорить о возможном влиянии какого-либо из анализируемых внешних факторов в данном случае можно только в ситуации, когда его вариации закономерно и многократно совпадают с вариациями показателей АД.

Временной лаг между изменениями внешнего фактора и ответом организма хорошо проявляется при построении кросскорреляционной функции. На рис. 5 приведены функции кросскорреляции для волонтера В. Из этого рисунка видно сразу несколько принципиальных моментов. Во-первых, коэффициент корреляции синхронных значений САД и Кр-индекса практически равен нулю (рис. 5а), а единственный на промежутке в 40 суток максимум коэффициента корреляции наблюдается при сдвиге на двое суток — значения Кр-индекса опережают реакцию показателей АД, причем эта реакция является кратковременной, в течение примерно одних суток. Кратковременность реакции на возмущения ГМА подтверждает график кросскорреляционной функции (пунктирная линия на рис. 5а), построенный по ряду после низкочастотной фильтрации, — в данном случае он практически совпадает с графиком по исходному ряду. Более наглядно данная ситуация отображена на рис. 6, где приведена ежесуточная динамика значений САД и Кр со сдвигом на двое суток вправо.

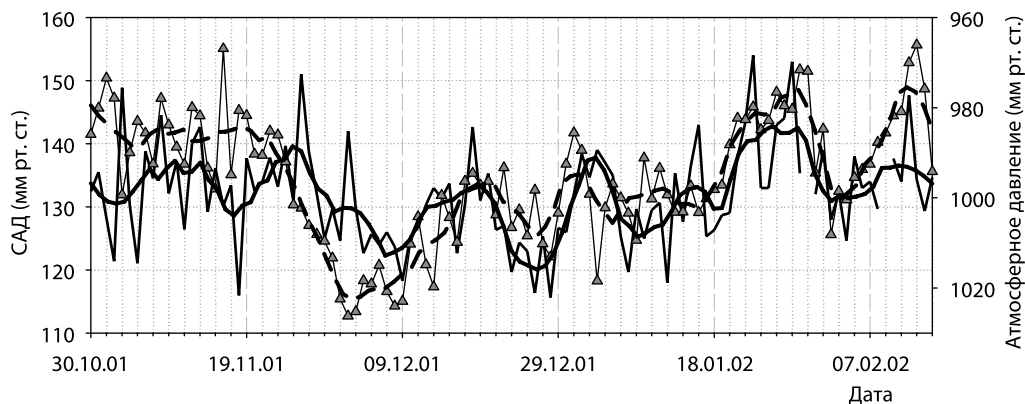
В то же время из рис. 5б и в видно, что реакция на атмосферное давление и на температуру носит другой характер. Экстремум коэффициента корреляции (положительный в случае температуры и отрицательный для атмосферного давления) является более широким, достигая экстремального значения при сдвиге на четверо суток и превышая второй уровень достоверности в диапазоне временных сдвигов от  $-2$  до  $6...8$  сут. Это говорит о том, что коэффициент корреляции в основном определяется не быстрыми вариациями, а низкочастотными волнами метеорологических параметров с периодами порядка  $7...10$  сут (рис. 7).



**Рис. 5.** Кросскорреляционные функции значений САД волонтера В с Кр-индексом (а), температурой воздуха (б) и атмосферным давлением (в). Сплошная черная линия — расчет произведен по исходным рядам данных. Пунктирная линия — расчет произведен по временному ряду данных после вычитания низкочастотной составляющей (граница низкочастотного фильтра  $> 7$  сут). Волонтер — женщина, 68 лет, АГ 2-й стадии, длительность два года, пациент Кардиологического центра им. А.Л. Мясникова; в начале мониторинга была назначена терапия индапамидом-ретард (арифон-ретард 1,5 мг, Сервье, Франция) однократно утром



**Рис. 6.** Иллюстрация динамики значений САД волонтера В (серая линия) и Кр-индекса, сдвинутого вправо на двое суток (черная линия)



**Рис. 7.** Иллюстрация динамики показателя атмосферного давления (пунктир) и значений САД волонтера В (сплошная линия). Приведены исходные ряды и после применения высокочастотного фильтра

В отличие от рис. 5а, кросскорреляционные функции, построенные для значений САД и метеорологических факторов по исходным рядам (сплошная линия на рис. 5б и в) и по высокочастотной составляющей рядов (пунктирная линия), значительно различаются. Вычитание из временных рядов низкочастотной составляющей сильно понижает значения коэффициентов корреляции, что еще раз подтверждает основной вклад низкочастотной составляющей вариаций метеорологических параметров в динамику показателей АД.

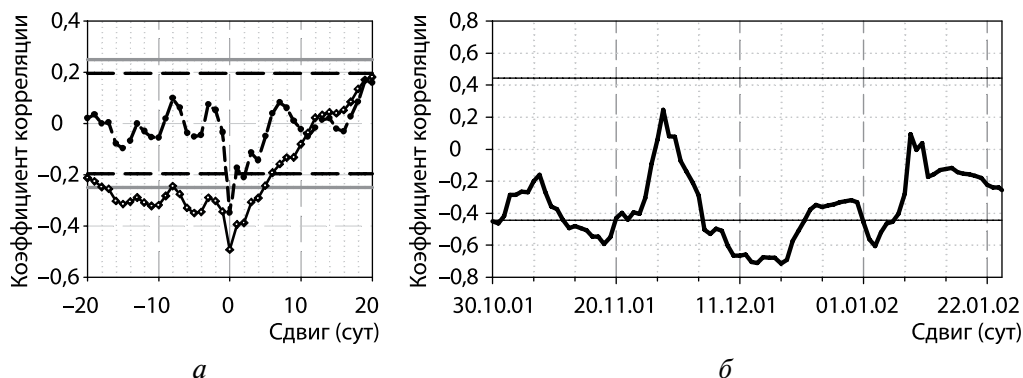
Такие волны могут иметь совсем другой механизм, вызванный систематическими изменениями в организме. Можно предположить, что такие волны в меньшей степени являются следствием случайных социальных факторов, чем быстрые вариации.

### Выявление доминирующего метеофактора

На основании результатов предыдущих разделов можно сказать, что для пациента В динамика АД определяется вкладом как геомагнитной составляющей, так и факторов погоды.

Анализ взаимосвязи параметров атмосферного давления и температуры на протяжении периода с 30.10.2001 по 14.02.2002 показывает, что между ними существует достоверная отрицательная корреляция, с экстремумом при нулевом сдвиге (рис. 8а). Таким образом, эти два фактора тесно связаны, и на вопрос о том, какой из этих двух погодных факторов определяет в данном случае реакцию организма, нельзя ответить без дальнейшей детализации картины.

Можно предположить, что для данного волонтера наиболее опасными являются периодические подъемы АД, в данном случае не объясняемые режимом питания или другими социальными факторами. Такие подъемы были зарегистрированы несколько раз за период наблюдений (см. рис. б) — в самом начале мониторинга, в середине и в конце. Резкие подъемы АД в ноябре — декабре



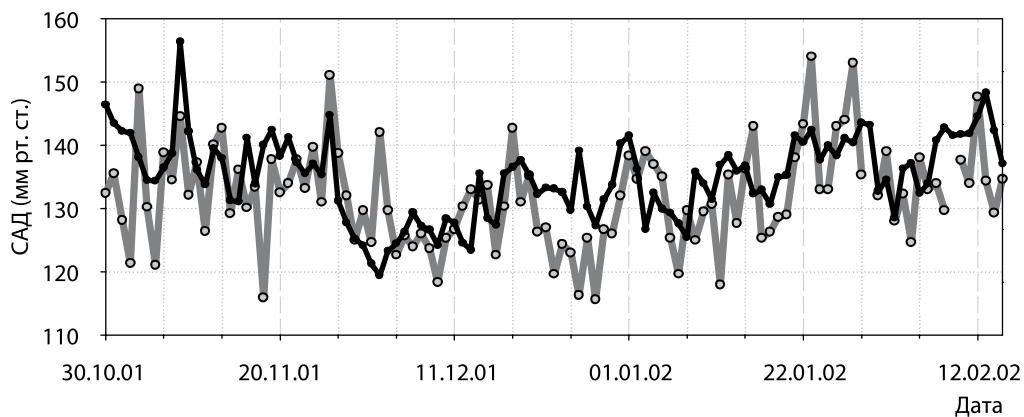
**Рис. 8.** Кросскорреляционная функция (а) и коэффициент корреляции в скользящем окне (б) (ширина окна — 20 сут, шаг — 1 сут) для параметров температуры и атмосферного давления в период с 01.11.2001 по 15.02.2002

полностью совпадают с днями магнитных бурь. В то же время систематический подъем АД в конце периода измерений и, в частности, резкие повышения АД (выше 140 мм рт. ст.) в период 22–23 и 26–28 января 2002 г. (см. рис. 6) объяснить влиянием ГМА нельзя.

График динамики коэффициента корреляции, рассчитанный в скользящем окне (по 20 точкам, рис 8б) показывает, что после 8 января корреляция между этими параметрами отсутствует, в то время как именно на этот период приходится три значительных подъема показателей АД. Расчет коэффициента корреляции в скользящем окне для значений АД с каждым из этих параметров показывает, что в конце измерений наблюдается достоверная корреляция показателей АД с атмосферным давлением, но не с температурой. Таким образом, можно предположить, что наиболее опасные для данного волонтера вариации показателей АД определяются атмосферным давлением, а зависимость от температуры является опосредованной.

Разработка точного метода оценки вклада нескольких взаимозависимых факторов в динамику АД является следующим этапом данной работы. Если представить каждый из проанализированных внешних факторов как базисный вектор в некотором четырехмерном пространстве, то оказывается, что эти векторы не только не ортогональны, а имеют переменные во времени величины углов между метеорологическими переменными, что существенно осложняет анализ.

Однако такое пространство допустимо рассматривать в некотором приближении как комбинацию двух независимых подпространств — геомагнитной активности и погоды. На настоящем этапе можно определить погодный фактор, чей вклад оказывается наиболее значимым (в данном случае это атмосферное давление), и считать, что он вносит основной вклад погоды в динамику АД. Тогда можно разложить вектор значений АД по базисным векторам Кр-индекса и показателя атмосферного давления и оценить зависимость коэффициента корреляции от вклада каждого из этих факторов.



**Рис. 9.** Динамика показателя САД (светлая линия) и комбинированного ряда (черная линия), составленного в отношении  $0,6Kp + 0,4P$  (ряды были предварительно нормированы к виду — среднее 0, дисперсия 1)

Поскольку статистические характеристики выбранных базисных векторов значительно различаются, они были предварительно приведены к нормализованному виду (среднее — 0, дисперсия 1). Затем были построены одиннадцать временных рядов, являющихся линейной комбинацией двух базисных векторов в процентном соотношении двух сигналов от нуля до 100 % с шагом 10 %, и вычислены коэффициенты корреляции ряда значений АД с каждым из этих рядов.

Оказалось, что максимум коэффициента корреляции ( $r=0,42$  по 100 точкам,  $p < 10^{-3}$ ) такого комбинированного ряда параметров внешних факторов с показателями АД наблюдается при соотношении вкладов  $Kp$  и атмосферного давления 6:4. Таким образом, данная линейная комбинация временных рядов параметров ГМА и атмосферного давления описывает (в данном случае) до 42 % ежедневных вариаций значений АД и практически все (за исключением подъема 2 декабря) резкие подъемы АД (рис. 9).

### Особенности реакции здоровых волонтеров

Как показал проведенный анализ, здоровые волонтеры также в значительном числе случаев обнаруживают зависимость показателей АД от внешних факторов (в среднем 40 % обследованных здоровых волонтеров).

Основное сходство с больными заключается в аналогичном частотном характере реакции на ГМА и погодные факторы — быстрая реакция на действие ГМА и плавная — на действие погоды. Отличие состоит в том, что у здоровых все реакции на действие ГМА наблюдались синхронно с действием фактора, без задержки на 1...2 сут, характерной для больных.

Все случаи реакции здоровых волонтеров на действие ГМА имели положительный знак корреляции — показатели АД возрастали при повышении ГМА.



Особенность заключалась в том, что такое повышение АД не для всех волонтеров носило отрицательный характер — для нескольких волонтеров с исходно низкими средними значениями АД повышение в ответ на действие ГМА приводило к улучшению субъективных ощущений, общего самочувствия и улучшению одновременно измеряемых психофизических показателей (Зенченко и др., 2008).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика мониторинга артериального давления человека для определения степени его индивидуальной чувствительности к метеорологическим и геомагнитным факторам. Выявлено, что оптимальной частотой измерения артериального давления в рамках решения обозначенных задач являются измерения один раз в сутки, в одно и то же время, желательно утром (трехкратно, с записью среднего значения). Выполнен анализ правомерности использования геомагнитных индексов (локальных и планетарных) и метеорологических показателей. Установлена целесообразность использования суточного локального К-индекса, который при отсутствии необходимых данных в открытом доступе может быть заменен планетарным, в том числе и при анализе данных высокоширотного мониторинга АД.

Показано, что характер реакции организма на действие геомагнитной активности имеет вид быстрых вариаций длительностью порядка суток, в то время как ответ на действие факторов погоды проявляется в виде синхронизации медленных волн подъема-спада АД с периодом в несколько дней.

Показано, что учет возможной комбинированной зависимости одновременно от метеорологических и геомагнитных факторов повышает точность описания полученной динамики показателей артериального давления. При этом внешние факторы, в комплексе или отдельно, могут обуславливать до 40 % варибельности значений АД пациента с диагнозом артериальная гипертония. Для здорового волонтера эта величина достигает 30...35 %.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бреус Т. К., Рапопорт С. И. (2003) Магнитные бури. Медико-биологические аспекты. М.: Сов. спорт, 2003. С. 186.
- Гурфинкель Ю. И. (2004) Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М.: Изд-во ВИНТИ, 2004. 170 с.
- Гурфинкель Ю. И., Любимов В. В., Ораевский В. Н. и др. (1995) Влияние геомагнитных возмущений на капиллярный кровоток больных ишемической болезнью сердца // Биофизика. 1995. Т. 40. Вып. 4. С. 793–799.
- Зенченко Т. А., Цагареишвили Е. В., Ощепкова Е. В. и др. (2007) К вопросам влияния геомагнитной и метеорологической активности на больных артериальной гипертонией // Клинич. медицина. 2007. № 1. С. 31–35.

- Зенченко Т.А., Цандеков П.А., Григорьев П.Е.* и др. (2008) Исследование характера связей физиологических и психофизиологических показателей организма с метеорологическими и геомагнитными факторами // Геофизич. процессы и биосфера. 2008. № 3. С. 25–36.
- Парфентьев В.А., Доронин В.Н., Намвар Р.А.* и др. (1997) Периодические изменения биоэлектрической активности мозга человека и их корреляции с колебаниями геомагнитного поля // Тр. Международ. конгр. «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб., 1997. С. 278–279.
- Холодов Ю.А.* (1982) Мозг в электромагнитных полях. М.: Наука, 1982. 120 с.
- Цагареишвили Е.В.* (2006) Метод самоконтроля артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии и повышении приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Кардль центр, 2006. 18 с.
- Черноус С.А., Белишева Н.К., Григорьев В.Ф.* и др. (2006) Вариабельность сердечного ритма при геомагнитных возмущениях и летных нагрузках на Севере // Материалы Международ. конф. «Космическая погода: ее влияние на биологические объекты и человека» / Под ред. О.Ю. Атькова, Ю.И. Гурфинкеля. М.: РерпоЦЕНТР, 2006. С. 71.
- Braud W. G.* (1989) Geophysical variables and behavior: LVIII, Autonomic activity, hemolytic and biological psychokinesis: Possible relationships with field activity // Perceptual and Motor Skills 68. 1989. P. 1243–1254.
- Dimitrova S.* (2002) Human physiological reaction to geomagnetic disturbances of solar origin // ESA SP-506. Dec., 2002. V. 1. P. 129–132.
- Ghione S., Mezzasalma L., Del Seppia C., Papi F.* (1998) Do geomagnetic disturbances of solar origin affect arterial blood pressure? // J. Hum Hypertens. 1998. V. 12. P. 749–754.
- Merzlyi A. M., Zenchenko T. A., Zenchenko S. K.* (2009) Possible Application of Modern Information Technologies for the Prophylaxis of Aggravation of Cardiovascular Diseases, Induced by Variations of Meteorological and Geomagnetic Factors // Global Telemedicine Health Updates: Knowledge Resources / Eds. M. Jordanova, F. Lievens. Publ. Luxexpo: Luxembourg, 2009. V. 2. P. 379–384. ISSN 1998-5509.
- Persinger M. A.* (1987) Geopsychology and geopsychopathology: Mental processes and disorders associated with geochemical and geophysical factors. *Experientia* 43, Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland. 1987. P. 92–103.
- Persinger M. A.* (1995) Sudden unexpected death in epileptics following sudden, intense increases in geomagnetic activity: prevalence of effect and potential mechanisms. *C. Psych // Intern. J. Biometeorology*. 1995. Nr. 38. P. 180–187.
- Stoupel E., Petrauskiene J., Kaledie R.* et al. (1996) Distribution of death from ischemic heart disease and stroke. Environmental and aging influences in men and women // *J. Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 1996. Nr. 7. P. 303–319.
- Strestik J.* (1996) The influence of heliogeophysical and meteorological factors on suddencardiovascular mortality // *Proc. 14<sup>th</sup> Intern. Congr. of Biometeorology*. Sept. 1–8, 1996. Ljubliana, Slovenia. Pt. 2. V. 3. P. 166–173.
- Villoresi G., Breus T. K., Iucci N.* et al. (1994) The influence of geophysical and social effects on the incidences of clinically important pathologies (Moscow, 1979–1981) // *Physica Medica*. 1994. Nr. 10. P. 79–91.

**CHARACTERISTIC TYPES OF REACTIONS TO ACTION OF TERRESTRIAL  
AND SPACE WEATHER AT HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS  
WITH THE ARTERIAL HYPERTENSIA**

**T. A. Zenchenko<sup>1,2</sup>, A. M. Merslii<sup>1,3</sup>, T. K. Breus<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow*

<sup>2</sup> *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Moscow*

<sup>3</sup> *Geophysical Center of RAS, Moscow*

The objectives of this paper are working out of a technique of arterial blood pressure monitoring of the person for definition of degree of its individual sensitivity to meteorological and geomagnetic factors. On the basis of long experiments on technique working off requirements to monitoring of arterial pressure within the limits of the decision of the designated problems are formulated, necessity and sufficiency of daily measurements is illustrated, the technique of tests is resulted and proved. The analysis of applicability of geomagnetic indexes (local and planetary) and meteorological parameters to a problem of definition of individual meteosensitivity are made. The example of an estimation of degree and character of sensitivity is resulted in external factors for the patient with the diagnosis an arterial hypertension.

**МЕЛАТОНИН (МЕЛАКСЕН) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.  
МЕЛАТОНИН — АДАПТОГЕН ДЛЯ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ  
БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Р. М. Заславская<sup>1,2</sup>, Т. В. Лилица<sup>2</sup>, Э. А. Щербань<sup>3</sup>, С. И. Логвиненко<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Учреждение Российской академии наук*

*Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

<sup>2</sup> *Московская городская клиническая больница № 60, Москва*

<sup>3</sup> *Белгородская областная клиническая больница, Белгородская обл.*

<sup>4</sup> *Белгородский государственный университет, Белгород*

В работе представлены оригинальные данные монотерапии мелатонином артериального давления (АД) и комплекса лечения больных ИБС, стенокардией и недостаточностью кровообращения с включением 6...3 мг мелатонина перед сном на фоне базисного лечения. Отмечено гипотензивное действие мелатонина при монотерапии артериальной гипертензии (АГ), а также при эффективной комплексной терапии с включением мелатонина и антигипертензивных препаратов. Включение мелатонина в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца (ИБС) вызывало более выраженный антиишемический и антиангинальный эффекты и уменьшало оксидативный стресс. Установлены адаптогенные свойства мелатонина для метеочувствительных больных стенокардией и артериальной гипертензией. Под влиянием мелатонина в два раза уменьшалось количество значимых корреляций между погодными факторами и показателями гемодинамики. Мелатонин способствует уменьшению метеочувствительности и, следовательно, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Мелатонин (М) — нейрого르몬 эпифиза — представляет собой индольное производное, образующееся из 5-окситриптофана через ряд промежуточных звеньев, включая серотонин и N-ацетилтрансферазу и гидроксииндол-O-метилтрансферазу. Около 80 % циркулирующего в крови М продуцируется эпифизом, являясь «биохимическим ключом» «биологических часов», расположенных в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса. Цикличное в течение суток высвобождение М управляет всей нашей активностью: от еды до сна и метаболизма. Кроме эпифиза, синтез М осуществляется сетчаткой и цилиарным телом глаза, слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Анисимов и др., 1990), клетками АПУД-системы. М не накапливается в эпифи-

зе, а сразу путем диффузии поступает в кровь. Образование М подчинено суточному периодизму и зависит от внешней освещенности. Уровень М начинает повышаться в вечерние часы, достигая максимума к середине ночи, а затем прогрессивно снижается, достигая минимума утром.

Эндокринный контроль за деятельностью СХЯ-нейронов осуществляется через мелатониновые рецепторы, меняя синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка СХЯ-нейронов (*Hofman, Swaab, 1993; Jerviere, Javiiall, 1996*). Модуляция деятельности ведущего ритмоводителя циркадианных колебаний посредством М и повышение устойчивости временной организации ритмов может внести определенный вклад в коррекцию явлений десинхроноза параметров гемодинамики у больных артериальной гипертензией (АГ). Ряд авторов предполагает взаимосвязь мембранных нарушений при АГ и влияния М на регуляцию активности Са-каналов клеточных мембран. Одним из возможных путей, посредством которого М оказывает влияние на АД, является стимулирующий эффект М на продукцию простагландина Е (ПГЕ<sub>2</sub>) (*Nills, Pulido, 1985*). Правомочно предположить, что стимуляция секреции ПГЕ<sub>2</sub> может быть следствием участия М в депрессорных регуляторных механизмах, обеспечивающих тенденцию к нормализации или нормализацию АД. Установлена способность М изменять центральные нейтромадиаторные процессы, оптимизировать эндокринный и иммунный статус организма. При старении, вследствие первичного понижения выработки М, ослабляется модулирующее влияние на функцию гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК)-рецепторов (*Stankov et al., 1991*). Наряду с активацией ГАМК-эргической передачи М регулирует деятельность центральных дофаминэргических механизмов. Нельзя отрицать зависимость развития АГ от несостоятельности функции эпифиза. Для АГ типично нарушение временной организации циркадианных ритмов гемодинамики, гормональных и эндокринных систем. У ряда больных АГ имеет место гиперреактивность гипофиз-адреналовой системы, функцию которой ограничивает М. М активирует дофаминэргические и ГАМК-эргические механизмы, ослабленные при АГ. В развитии АГ играет роль снижение продукции простагландина Е<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) и других депрессоров, а М обладает способностью стимулировать синтез ПГЕ<sub>2</sub>, простаглицлина, а также контролирует активность Са<sup>2+</sup>-каналов, нарушение деятельности которых является одним из ключевых моментов патогенеза АГ. В этой связи представляется целесообразным включение М в качестве заместительной патогенетической терапии больных АГ.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью исследований являлось изучение эффективности мелатонина (мелаксена, Unipharm, USA) при моно- и комплексной терапии пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и изучение адаптогенных свойств мелатонина для метеочувствительных больных со стенокардией и артериальной гипертензией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились следующим образом. 170 больных с АГ и ИБС (средний возраст 64 года) были разделены на 6 рандомизированных групп в зависимости от варианта терапии. Среди них были 61 больной ИБС и 109 — АГ. 30 пациентов с АГ получали монотерапию М в дозе 3 мг, 10 больных — 6 мг в 22:00. Комбинированную терапию с моксонидином и М получали 25 пациентов с АГ, козаар с М — 12 больных, капозид-50 с М — 12 больных, ацетен с М — 10 больных. 42 больных с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) получали на фоне традиционной терапии (ТТ) М в дозе 3 мг — 21 больной, и в дозе 6 мг — 21 больной. 19 пациентов с АГ и стенокардией получали М в дозе 3 мг с моночинкве по 20 мг два раза в сутки. До и после лечения в течение 21 суток были проведены ЭКГ- и АД-мониторирование, Эхо-КГ, изучены клинические данные и баланс оксидантной и антиоксидантной активности в эритроцитах. Полученные данные сравнивались с таковыми в контрольных рандомизированных группах. Кроме этого изучали влияние погодных факторов на показатели гемодинамики у 31 больного артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца при традиционном лечении и под влиянием мелаксена. Величины погодных факторов (температура, атмосферное давление, относительная влажность воздуха, облачность, точка росы, направление и скорость ветра) получали из ИЗМИРАН. Эти больные были разделены на две группы: первая — получала традиционное лечение (14 чел.); вторая — комплексное лечение с мелаксеном (17 чел.).

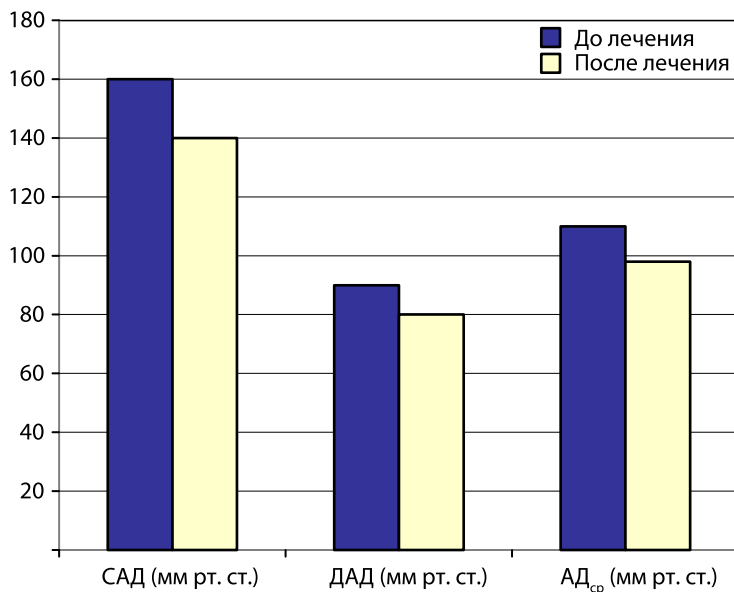


Рис. 1. Влияние мелатонина на АД у больных ГБ II стадии пожилого возраста ( $p < 0,05$ )

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные свидетельствовали об антигипертензивном действии мелатонина (М) при монотерапии артериальной гипертензии (табл. 1, рис. 1). Гипотензивный эффект М обеспечивается снижением ОПС и тенденцией к снижению УПСС (рис. 2). Следует отметить отрицательный хронотропный эффект и существенное уменьшение энергетических затрат миокарда, о чем свидетельствует снижение А (работы сердца) и ДП (двойного произведения).

**Таблица 1.** Влияние мелатонина в дозе 3 мг на показатели гемодинамики у больных ГБ II стадии пожилого возраста

Показатели	До лечения	После лечения	<i>P</i> различия
САД (мм рт. ст.)	161,4±7,9	135,02±5,9	0,05
ДАД (мм рт. ст.)	90,1±6,6	76,1±5,5	0,05
АД <sub>ср</sub> (мм рт. ст.)	112,6±6,9	95,7±4,4	0,05
ЧСС (уд. в 1 мин)	71,5±3,3	63,4±4,7	0,05
УОС (мл)	78,2±12,8	80,4±17,9	—
МОС (л/мин)	5,6±1,3	5,3±1,3	—
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	45,9±11,4	47,2±10,3	—
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,4±0,9	3,2±1,1	—
ОПС (дин/с/см <sup>-5</sup> )	1845,5±196,5	1477,9±111,2	0,05
УПСС (дин/с/см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup> )	1139,5±187,2	934,1±139,4	—
А (Дж)	0,12±0,003	0,105±0,004	0,05
ДП (усл. ед.)	132,5±9,96	88,4±7,96	0,05
ФВ (%)	57,6±7,8	58,7±7,1	—

**Примечание.** ГБ — гипертоническая болезнь; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД<sub>ср</sub> — среднее артериальное давление; ЧСС — число сердечных сокращений; УОС — ударный объем сердца; МОС — минутный объем сердца; УИ — ударный индекс; СИ — сердечный индекс; ОПС — общее периферическое сопротивление сосудов; УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов; А — работа сердца; ДП — двойное произведение; ФВ — фракция выброса; *P* различия — достоверность различий показателей до и после лечения.

Анализ результатов АД-мониторирования у обследуемых больных ГБ II стадии до и после лечения М в дозе 3 мг показал отсутствие циркадианных ритмов ДАД, ЧСС, ДП и сдвиг акрофаз САД и АД<sub>ср</sub> на ночные часы до лечения и на нормализацию хроноструктуры ДАД, ЧСС, ДП после 10-дневного лечения М (табл. 2). М в дозе 6 мг вызывал нормализацию циркадианных ритмов САД, ДАД, АД<sub>ср</sub>, МОС, СИ, ОПС, УПСС, А, МСЛЖ, ДП (табл. 3).

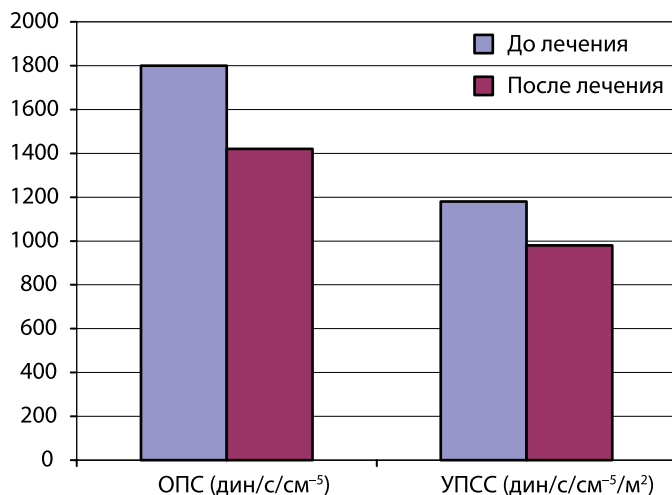


Рис. 2. Влияние М на периферическое сопротивление сосудов у больных ГБ II стадии пожилого возраста

Таблица 2. Влияние М на хроноструктуру показателей гемодинамики у больных ГБ II стадии

Показатели	Суточный ритм		Акрофаза (ч, мин)		Амплитуда	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Доверительный интервал 95 %</i>						
САД (мм рт. ст.)	+	+	3,44 (23,11...9,58)	7,03 (4,53...10,41)	5,93±3,72 (0,04...11,82)	3,68±0,82 (2,38...4,99)
ДАД (мм рт. ст.)	-	+	-	9,11 (06,19...15,26)	-	1,09±0,35 (0,54...1,64)
АД <sub>ср</sub> (мм рт. ст.)	-	+	3,51 (9,44...10,24)	10,17 (06,08...16,36)	4,64±2,86 (0,11...09,17)	1,12±0,54 (0,27...1,98)
ЧСС (уд. в 1 мин)	-	+	-	11,15 (9,25...12,36)	-	4,05±0,65 (3,02...5,08)
ДП (усл. ед.)	-	+	-	10,06 (08,32...11,32)	-	6,97±0,93 (5,50...8,44)

Представителем класса гипотензивных средств — селективных агонистов имидазолиновых рецепторов является моксонидин (цинт) (Elli lili, USA). Препарат близок по гемодинамическому профилю к клонидину, однако в отличие от него моксонидин (Мк) реже вызывает побочные эффекты (*Emberger et al., 1993; Emberger, Elliot et al., 1993; Reid et al., 1995*). Были обследованы 50 больных АГ, которые были разделены на две группы: первую рандомизированную группу — 25 больных АГ, которые получали Мк в дозе 0,4 мг утром, курсовая



**Таблица 3.** «Косинор-анализ» биоритмологических данных после лечения мелатонином

Показатели	Акрофаза	Амплитуда
ЧСС (уд. в 1 мин)	—	—
САД (мм рт. ст.)	21,17 (17,19...23,35)	4,69 (1,17...8,2)
ДАД (мм рт. ст.)	20,18 (16,13...23,06)	3,62 (1,44...5,8)
АД <sub>ср</sub> (мм рт. ст.)	20,46 (17,29...22,35)	4,74 (2,55...6,93)
УОС (мл)	—	—
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	—	—
МОС (л/мин)	2,50 (23,44...9,03)	0,091 (0,009...0,173)
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,04 (23,38...8,08)	0,059 (0,012...0,107)
ОПС (дин/с/см <sup>-5</sup> )	19,02 (13,60...22,04)	206,97 (59,86...354,07)
УПСС (дин/с/см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup> )	18,47 (14,3...0,23)	70,32 (13,66...126,98)
А (кГм)	22,38 (17,24...0,55)	0,002 (0,001...0,004)
МСЛЖ (Вт)	22,38 (16,01...2,11)	0,086 (0,004...0,167)
V (мл/с)	—	—
K <sub>рац</sub> (Вт/мл)	20,28 (15,52...0,08)	0,002 (0,001...0,004)
ДП (усл. ед)	22,14 (19,33...1,49)	4,67 (0,42...8,91)

Примечание. МСЛЖ — мощность сокращения левого желудочка; V — скорость кровотока; K<sub>рац</sub> — коэффициент рациональности энергетических затрат миокарда.

доза — 7,2 мг; 58 % больных по типу суточного профиля АД являлись “non-dippers”, а 15 % — “night-peackers”. Вторую группу из 25 больных с умеренной АГ составили в 68 % — “non-dippers” и 17 % — “night-peackers”. Эти больные получали комбинированную терапию Мк в дозе 0,4 мг утром и М в дозе 3 мг на ночь. Курс лечения — 18 дней. Под влиянием Мк отмечалось снижение САД, ДАД, АД<sub>ср</sub>, АД<sub>п</sub> за счет снижения ОПС и УПСС. Одновременно снижалось ДП, увеличивался УОС. При этом отмечалось нарушение циркадианной структуры показателей гемодинамики. После комбинированной терапии Мк и мелатонином, помимо гипотензивного эффекта, наблюдалось улучшение хроноструктуры ритмов ДАД, АД<sub>ср</sub>, артериального давления пульсового (АД<sub>п</sub>), ДП.

На фоне комбинированной терапии Мк + М достоверно уменьшились нагрузка давлением на сосуды днем и ночью (табл. 4), нормированные индексы площади (НИП) САД, ДАД, вариабельность (В) АД днем и ночью, достоверно повысились средние значения степени ночного снижения САД и ДАД, а утренний подъем САД и ДАД снижался. Блокатор ангиотензиновых рецепторов — козаар (лозартан) (Merck Sharp and Dohme, USA) является производным имидазол-5-ацетата, вызывает высвобождение клеток сосудов от вазоконстрикторного действия ангиотензина II. Козаар представляет собой непептидный

**Таблица 4.** Показатели суточного мониторирования АД до и после монотерапии моксонидином

Показатели	До лечения	После лечения	<i>P</i> разности
День САД (мм рт. ст.):	166,1±7,9	146,4±4,2	< 0,01
ДАД (мм рт. ст.)	95,5±1,6	89,4±1,2	< 0,01
ИВ САД (%)	89,5±8,8	74,4±16,3	—
ИВ ДАД (%)	81,8±18,5	47,8±25,4	—
В САД (мм рт. ст.)	33,9±7,9	12,4±3,8	< 0,01
В ДАД (мм рт. ст.)	14,9±6,2	8,1±2,8	
НИП САД (мм рт. ст.)	27,0±7,3	8,7±3,7	< 0,05
НИП ДАД (мм рт. ст.)	11,0±6,3	2,9±2,7	—
Ночь САД (мм рт. ст.):	155,8±11,2	136,0±7,6	—
ДАД (мм рт. ст.)	92,8±7,1	82,2±6,1	—
ИВ САД (%)	97,4±8,8	94,7±9,5	—
ИВ ДАД (%)	85,1±20,6	51,9±31,0	—
В САД (мм рт. ст.)	13,7±0,5	12,8±0,3	—
В ДАД (мм рт. ст.)	10,6±0,4	10,0±0,3	—
НИП САД (мм рт. ст.)	35,4±10,6	14,6±7,7	—
НИП ДАД (мм рт. ст.)	12,9±6,7	4,3±2,5	—
СНС САД (%)	6,0±1,2	7,0±1,8	—
СНС ДАД (%)	6,5±2,3	6,1±1,4	—

Примечание. ИВ САД, ИВ ДАД — индекс времени САД и ДАД соответственно; В САД, В ДАД — вариабельность САД и ДАД соответственно; НИП САД, НИП ДАД — нормированные индексы площади САД и ДАД соответственно; СНС САД, СНС ДАД — степень ночного снижения САД и ДАД соответственно.

блокатор рецепторов АТ-II, специфичный и конкурентный в отношении рецепторов подтипа АТ<sub>1</sub> (форм АТ<sub>1А</sub> и АТ<sub>1В</sub>). Для оценки эффективности монотерапии козааром обследовано 15 больных, принимавших препарат в дозе 50 мг один раз в сутки в 08:00. Под влиянием козаара наблюдалось снижение среднесуточных значений САД, ДАД, АД<sub>ср</sub>, ОПС, УПСС, А, ДП. Стойкий гипотензивный эффект наступал на 6-е сутки. Однако хроноструктура показателей гемодинамики не улучшалась, оставались явления десинхроноза. Под влиянием комбинированного лечения козааром утром и М вечером в дозе 3 мг отмечалась нормализация циркадианной ритмики показателей гемодинамики наряду с выраженным гипотензивным эффектом, наступившим на 5-е сутки (табл. 5).

Каптоприл (ацетен — фирмы «Вокхарт», Индия, США) — специфический конкурирующий ингибитор превращающего фермента, обеспечивающего образование ангиотензина II из ангиотензина I. Препарат является синтетической

**Таблица 5.** Влияние М, монотерапии козааром и сочетанной терапии М и козааром на хроноструктуру показателей гемодинамики у больных ГБ II стадии

Вид терапии	Показатели	Суточный ритм		Акрофаза		МЕЗОР	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мелатонин	САД	+	+	3,44	7,03	159,38±2,22	135,75±1,58
	ДАД	–	+	–	9,11	91,45±2,25	73,52±2,74
	АД <sub>ср</sub>	+	+	3,55	10,17	114,09±2,05	95,23±1,42
	ЧСС	–	+	–	11,15	69,47±2,942	62,60±2,35
	ДП	–	+	–	10,06	110,87±4,97	85,17±3,50
Козаар	САД	–	–	–	–	142,36±15,83	138,95±3,36
	ДАД	+	–	9,27	–	90,36±2,30	83,22±4,75
	АД <sub>ср</sub>	–	–	–	–	111,66±3,8	102,20±3,88
	ЧСС	–	–	–	–	64,02±5,20	63,76±1,53
	ДП	+	–	06,14	–	94,15±3,53	89,18±12,44
Мелатонин + козаар	САД	–	+	–	8,47	156,72±7,22	139,29±2,43
	ДАД	–	+	–	8,53	87,50±2,71	80,18±1,83
	АД <sub>ср</sub>	–	+	–	8,49	110,57±3,66	99,88±2,01
	ЧСС	+	+	5,43	11,01	73,99±0,61	66,76±1,30
	ДП	–	+	–	10,14	115,85±5,78	93,19±2,67

Примечание. «–» — циркадианный ритм отсутствует, «+» — циркадианный ритм определяется; МЕЗОР — среднесуточное значение показателя.

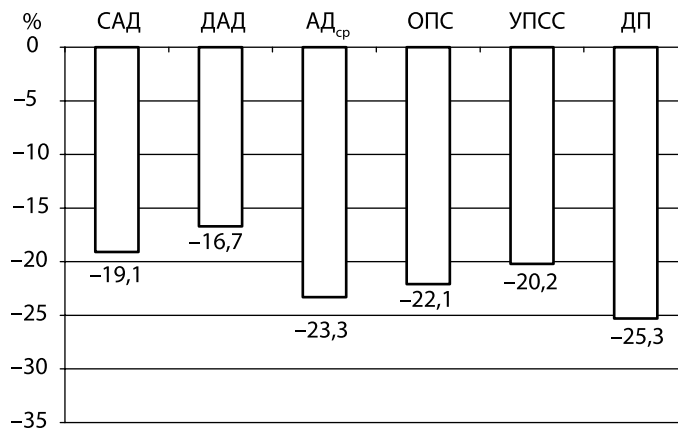
меркаптоалкоаноил-аминокислотой (Д-3-меркапто-2-метилпропаноил-Л-пролил). Монотерапия ацетеном (А) в дозе 13,4±2,5 мг проводилась у 10 больных.

Вторая группа из 10 больных ГБ II получала А за 2 ч до акрофазы САД, выявленной при предварительном хронобиологическом исследовании, и М в дозе 6 мг перед сном. Курс лечения — 10 дней.

Под влиянием монотерапии А отмечался выраженный гипотензивный эффект, обусловленный снижением ОПС, УПСС, снижалось ДП. Однако восстановление нарушения суточных ритмов показателей гемодинамики не отмечалось (рис. 3).

Под влиянием комбинированной терапии А с М восстановились циркадианные ритмы ОПС, УПСС, отсутствующие до лечения. Ритмы САД, ДАД, АД<sub>ср</sub>, ДП сохранились (см. рис. 3).

Комбинированный препарат пролонгированного действия — каптозид-50 (Bristol-Meyers-Squibb, USA), включающий каптоприл в дозе 50 мг и гидрохлортиазид в дозе 25 мг, является ингибитором АПФ. Он был использован у 62 больных ГБ II стадии, которые были разделены на пять групп (по 10 человек в каждой) в зависимости от времени назначения препарата.



**Рис. 3.** Влияние комбинированной терапии ацетеном и мелатонином на показатели гемодинамики у больных ГБ II стадии ( $P < 0,05$ )

**Таблица 6.** Суточный профиль АД и ЧСС до и после лечения комбинированной терапией капозидом-50 и мелатонином

Показатели СМАД	До лечения	После лечения	<i>P</i> разности
ЧСС (уд. в 1 мин)	71±3,4	69±3,4	—
<i>Показатели за сутки</i>			
САД (мм рт. ст.)	162,33±4,0	150,2±3,5	0,003
ДАД (мм рт. ст.)	98,41±2,6	92,1±2,8	0,04
<i>Дневные показатели</i>			
САД (мм рт. ст.)	168,2±5,3	151,8±3,3	0,001
ДАД (мм рт. ст.)	103,4±3,2	94,2±2,3	0,009
Индекс времени САД (%)	84,21±4,9	67,86±4,3	0,01
Индекс времени ДАД (%)	80,45±7,3	62,28±8,6	0,003
Вариабельность САД (мм рт. ст.)	18,63±2,2	17,47±2,3	—
Вариабельность ДАД (мм рт. ст.)	12,37±1,1	11,36±0,6	—
<i>Ночные показатели</i>			
САД (мм рт. ст.)	156,5±4,4	146,8±5,2	0,06
ДАД (мм рт. ст.)	90,2±3,1	88,6±3,8	—
Индекс времени САД (%)	96,25±2,5	86,25±6,4	0,1
Индекс времени ДАД (%)	78,48±7,0	75,98±8,1	—
Вариабельность САД (мм рт. ст.)	14,86±1,9	15,31±1,4	—
Вариабельность ДАД (мм рт. ст.)	10,47±0,8	9,91±1,0	—

Примечание. СМАД — суточный мониторинг артериального давления.

Первая группа получала препарат в 08:00; вторая — в 11:00; третья — в 14:00; четвертая — в 17:00; пятая — в 20:00. Шестая группа из 12 человек получала помимо каптозида-50 в 08:00 мелатонин в дозе 3 мг перед сном. Оценка влияния каптозида-50 на показатели суточного профиля АД при приеме его в разное время суток представлена в табл. 6.

Исследования позволили установить времязависимые гемодинамические эффекты каптозида-50 у больных ГБ пожилого возраста. Наблюдались нередко разнонаправленные эффекты каптозида-50 различной степени выраженности гемодинамических реакций в отношении параметров центральной и периферической гемодинамики. Наиболее благоприятными периодами воздействия каптозида-50 на показатели гемодинамики, их хроноструктуру и гемодинамическое обеспечение антигипертензивного эффекта являлись «временные точки» — в 11:00 и 20:00.

Комбинированная терапия каптозидом и М усиливала гипотензивный эффект каптозида-50, увеличивала степень ночного снижения САД и ДАД за счет большего снижения ОПС.

Эналаприл (Zdravle, Югославия) — ингибитор АПФ IIА класса — относится к липофильным пролекарствам, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки. 30 больных ГБ II<sub>ст.</sub> получали эналаприл (Э) в дозе  $8,4 \pm 1,7$  мг/сут. Больные были разделены на три рандомизированные группы по 10 человек в каждой. 1-я группа получала Э в 09:00; 2-я — в 15:00; 3-я — в 22:00. Кроме этого, 10 больных ГБ II стадии получали комбинированную терапию Э и М в дозе 3 мг перед сном.

Исследования выявили времязависимый гипотензивный эффект Э при монотерапии и отсутствие нормализующего влияния препарата на хроноструктуру показателей гемодинамики. Под влиянием комбинированной терапии Э и М отмечалась положительная динамика клинических и гемодинамических данных (табл. 7).

**Таблица 7.** Динамика показателей гемодинамики у больных, получавших эналаприл с мелатонином

Показатели	До лечения	После лечения	P разности
Среднесуточный уровень САД (мм рт. ст.)	176,7±7,0	154,4±4,0	< 0,05
Среднесуточный уровень ДАД (мм рт. ст.)	97,9±3,9	87,9±2,9	< 0,02
Среднесуточный уровень ЧСС (уд. в 1 мин)	70,1±3,8	67,5±2,9	< 0,1
Нагрузка давлением (%)	86	63,3	< 0,004
Вариабельность САД (мм рт. ст.)	15,57±1,7	12,85±0,7	< 0,07
Вариабельность ДАД (мм рт. ст.)	11,65±0,9	9,41±0,4	< 0,04
СНС САД (%)	6,5±2,4	10,2±0,9	< 0,2
СНС ДАД (%)	9,4±3,0	12,2±1,2	< 0,3
Величина утреннего повышения САД (мм рт. ст.)	33,1±5,1	23,5±3,8	< 0,05
Величина утреннего повышения ДАД (мм рт. ст.)	23,6±3,6	15,1±2,9	< 0,07

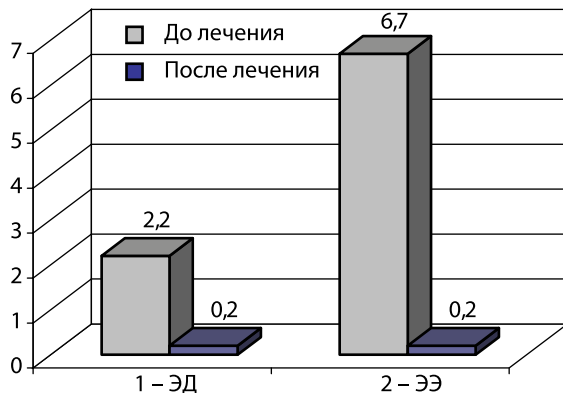
Обращала на себя внимание нормализация хроноструктуры показателей гемодинамики. Из 170 обследованных больных 61 страдали ИБС. Среди них 42 перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, 19 пациентов страдали стабильной стенокардией с АГ. 21 больной с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) на фоне традиционной терапии (ТТ) получали М в дозе 3 мг на ночь, другие 21 человек на фоне той же ТТ получали 6 мг М на ночь. Больные со стабильной стенокардией (СС) и АГ получали моночинкве в дозе 20 мг утром и 3 мг М на ночь. До и через 21 сутки терапии проводили, помимо общепринятого клинического обследования, ЭКГ, ЭКГ- и АД-мониторирование, Эхо-КГ и определение показателей оксидантной и антиоксидантной активности в эритроцитах, показатели липидного обмена. Исследования показали, что включение в ТТ мелаксена в дозе 3 и 6 мг существенно улучшало клиническую симптоматику, систолическую и диастолическую функцию миокарда, снижало перекисное окисление липидов, повышало антиоксидантную активность, вызывало выраженный антиангинальный эффект у больных ПИКС (рис. 4, 5).

При комбинированной терапии моночинкве и мелаксеном у больных стенокардией и АГ существенно уменьшались количество ангинозных атак, длительность ангинозных приступов, число потребляемых таблеток нитроглицерина, количество эпизодов депрессии и элевации сегмента ST, увеличивалась толерантность к физической нагрузке (рис. 6).

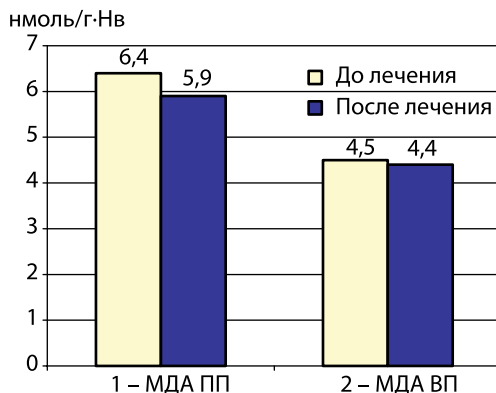
### **КОРРЕКЦИЯ ВЛИЯНИЯ ПОГОДНЫХ УСЛОВИЙ НА БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Актуальным является изучение адаптогенных свойств мелаксена в отношении воздействия погодных факторов на показатели гемодинамики у больных АГ и ИБС.

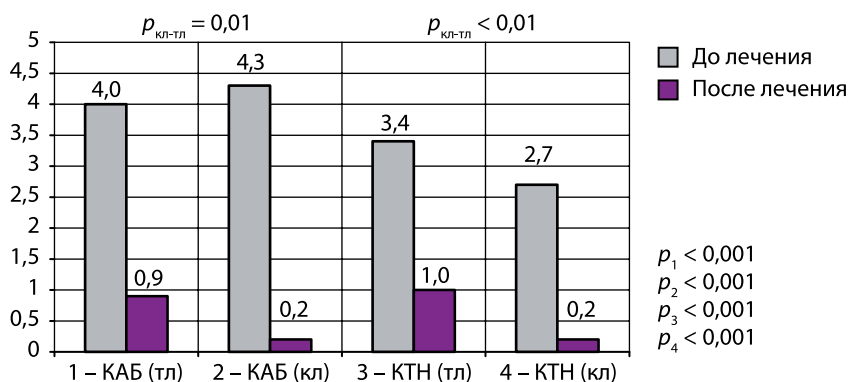
Обследовано две группы пациентов, страдающих АГ в сочетании с ИБС. Первая группа состояла из 14 человек (12 женщин и двое мужчин в возрасте от 52 до 70 лет). АГ II стадии страдали 12 человек, III — два пациента. АГ II степени выявлена у 11, а III стадии — у трех больных. Пятеро страдали стенокардией напряжения, у одного пациента был постинфарктный кардиосклероз, у восьми — атеросклеротический кардиосклероз. Пациенты получали традиционную терапию: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты и диуретики. Вторая группа состояла из 17 человек (9 женщин и 8 мужчин в возрасте от 41 до 67 лет). АГ I степени страдал один пациент, II стадии — 14, а III стадии — два пациента. АГ I степени выявлена у одного, II — у 10, а III стадии — у шести больных. Двое страдали стенокардией напряжения, у двух пациентов был постинфарктный кардиосклероз. Пациенты на фоне традиционной терапии получали мелаксен (Unipharm, Inc., USA) в дозе 3...6 мг в 22 ч. Показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) давления и пульса измеряли в утренние (9:00) и вечерние (19:00) часы в течение 2...3 недель. Была проведена оценка влияния температуры, атмосферного давления, относительной влажности, облачности, точки росы, направления



**Рис. 4.** Динамика количества эпизодов депрессии (ЭД) и элевации сегмента ST (ЭЭ) у больных ПИКС под влиянием комбинированной терапии с мелатонином в дозе 3 мг



**Рис. 5.** Динамика малонового диальдегида (МДА) после курса лечения с включением мелатонина в дозах 6 мг (1) и 3 мг (2) у больных ПИКС



**Рис. 6.** Сравнительный анализ динамики клинических показателей при традиционном (тл) и комплексном (кл) лечении больных стенокардией и АГ: КАБ — количество ангинозных болей в сутки; КТН — количество принимаемых таблеток нитроглицерина

и скорости ветра на состояние гемодинамики и проведен корреляционный анализ. Величины метеофакторов получали из ИЗМИРАН.

У пациентов первой группы между показателями гемодинамики и погодными факторами выявлено 64 значимые корреляции. Обнаружено, что уровень утреннего САД коррелирует с показателями атмосферного давления ( $p < 0,01$ ), температуры воздуха ( $p < 0,001$ ) и точки росы ( $p < 0,001$ ). На вечерний уровень САД влияет атмосферное давление ( $p < 0,04$ ). Параметры утреннего ДАД коррелируют с атмосферным давлением ( $p < 0,04$ ) и перепадом относительной влажности ( $p < 0,04$ ). Параметры утреннего ДАД коррелируют с температурой воздуха ( $p < 0,001$ ), с показателями точки росы ( $p < 0,001$ ), а вечерние значения ДАД — только с параметрами точки росы ( $p < 0,02$ ). На утренний пульс влияют все исследуемые метеофакторы: направление и скорость ветра ( $p < 0,001$ ), тем-

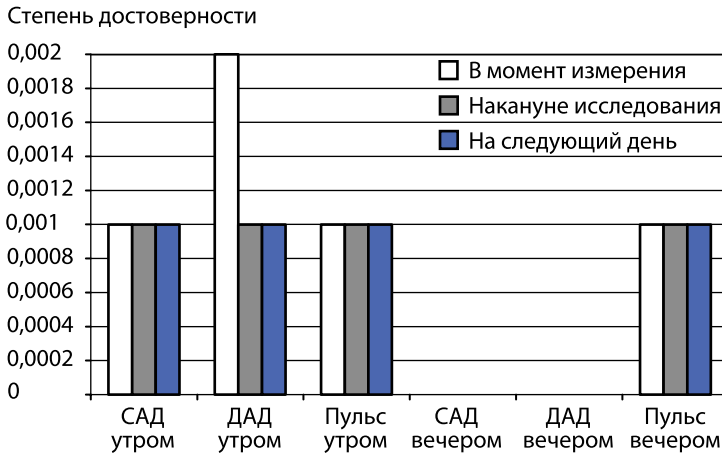


Рис. 7. Влияние температуры воздуха на показатели гемодинамики у пациентов с традиционным лечением

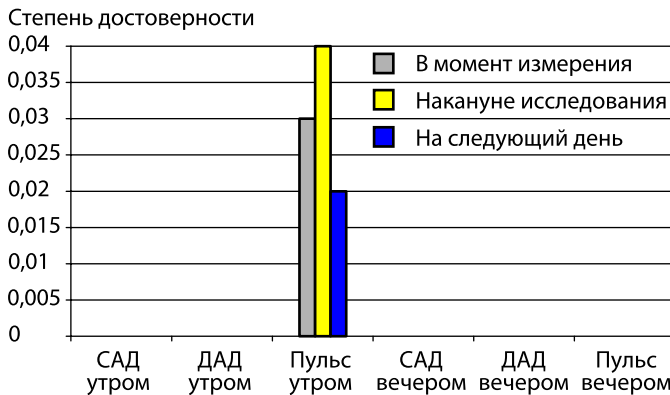


Рис. 8. Влияние температуры воздуха на показатели гемодинамики у пациентов, получающих лечение с мелаксенном



пература ( $p < 0,001$ ), атмосферное давление ( $p < 0,001$ ), точка росы ( $p < 0,001$ ), относительная влажность ( $p < 0,001$ ) и верхняя облачность ( $p < 0,01$ ). На вечерний пульс также оказывают влияние все погодные факторы: верхняя облачность ( $p < 0,04$ ), направление и скорость ветра ( $p < 0,001$ ), атмосферное давление ( $p < 0,001$ ), относительная влажность ( $p < 0,001$ ), температура воздуха ( $p < 0,001$ ) и точка росы ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что влияние метеофакторов выявлено как в момент измерения, так и накануне исследования и на следующий день (рис. 7). В меньшей мере влияют на показатели гемодинамики перепады состояния погоды.

У пациентов второй группы между показателями гемодинамики и погодными факторами выявлено 35 значимых корреляций. Параметры утреннего САД коррелируют с показателями атмосферного давления ( $p < 0,001$ ), относительной влажности ( $p < 0,03$ ) и верхней облачности ( $p < 0,02$ ). На вечерний уровень САД влияют атмосферное давление ( $p < 0,004$ ) и относительная влажность ( $p < 0,006$ ). Параметры утреннего значения ДАД коррелируют только с показателями атмосферного давления ( $p < 0,01$ ).

Вечерние показатели ДАД подвержены влиянию атмосферного давления ( $p < 0,001$ ) и относительной влажности ( $p < 0,04$ ). Значения утреннего пульса коррелируют с показателями атмосферного давления ( $p < 0,001$ ), относительной влажности ( $p < 0,001$ ), температуры воздуха ( $p < 0,03$ ) (рис. 8) и верхней облачности ( $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружены корреляционные отношения между погодными факторами и показателями гемодинамики у больных с АГ и ИБС. При традиционном лечении выявлены 64 значимые корреляции. Под влиянием мелаксена количество корреляций сократилось до 35. Пациенты, получающие традиционное лечение, в основном подвержены влиянию таких погодных факторов, как температура, атмосферное давление и точка росы. Наиболее чувствительны к метеоусловиям показатели пульса. Пациенты, получающие лечение с мелаксеном, менее подвержены влиянию погодных факторов. Уменьшилось влияние температуры, выявлено отсутствие воздействия точки росы, направления и скорости ветра на показатели гемодинамики. Очевидно, что мелаксен обладает метеопротективным действием. Назначение этого препарата может способствовать уменьшению метеочувствительности, следовательно, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Часть работы, представленной в статье, выполнена при финансовой поддержке П 21 Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине». Авторы выражают благодарность д-ру физ.-мат. наук Т. К. Бреус за помощь и консультации при выполнении и оформлении статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

Анисимов В. Н. и др. (1990) Функции эпифиза при раке и старении // Вопросы онкологии. 1990. Т. 36(3). С. 259–268.

- Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. (1998) Клиническое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. М.: Медицина, 1998. 93 с.
- Emberger P., Damon T. H., Graff J. M., Christen M. O. (1993) Moxonidine, a centrally-acting antihypertensive agent, is a selective ligand for II-imidazole sites // *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993. V. 264. P. 172–182.
- Emberger P., Elliot H. J. et al. (1993) Moxonidine: a second-generation central antihypertensive agent // *Cardiovascular Drug Reviews (Journal Seek)*. 1993. V. 2(4). P. 411–431.
- Hofman M. A., Swaab D. F. (1993) Seasonal rhythms of neuronal activity in the suprahypothalamic nucleus in human // *J. Biological Rhythms*. 1993. V. 8. P. 283–295.
- Jerviere J., Javiall M. (1996) The suprahypothalamic Nucleus-Cellular Approach to clock functioning // *J. Pathologie Biologie*. 1996. V. 44. P. 497–508.
- Nills J. P., Pulido O. M. (1985) Age-related changes in GABA-receptors // *Neuroendocrinology Letters*. 1985. V. 7. P. 594.
- Reid J. I., Panflor Y. et al. (1995) Clinical Pharmacology of drug acting on imidazole and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine and atenolol // *Annals of the New York Academy of Sciences*. Jul. 12 1995. V. 763. P. 673–678.
- Stankov B., Fraschini F., Reiter R. J. (1991) Melatonin binding sites in the central nervous system // *Brain Research Reviews*. 1991. V. 16. P. 245–256.

**MELATONIN (MELAXEN) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES. MELATONIN AS AN ADAPTOGEN FOR METEOSENSITIVE PATIENTS SUFFERING FROM THE ANGINA PECTORIS AND THE ARTERIAL HYPERTENSION**

**R. M. Zaslavskaya<sup>1,2</sup>, T. V. Lilita<sup>2</sup>, E. A. Scherban<sup>3</sup>, S. I. Logvinenko<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow*

<sup>2</sup> *Moscow City Hospital № 60, Moscow*

<sup>3</sup> *Hospital Belgorod region, Belgorod region*

<sup>4</sup> *Belgorod State University, Belgorod*

The original results of mono-therapy of arterial blood pressure (AH) and a complex of treatment of patients with ischemic heart disease (IHD), an angina pectoris and insufficiency of blood circulation with inclusion of 6...3 mg melatonin before a night against basic treatment are presented. A hypotensive action of melatonin at mono-therapy of AH is discovered, and also at effective complex therapy with inclusion melatonin and antihypertensive medicine. Inclusion of melatonin in complex therapy of patients with IHD caused more expressed antiischemic and antianginal effects and reduced oxidative stress. Adaptive properties of melatonin are established for meteosensitive patients with an angina pectoris and an arterial hypertension. Under influence of melatonin the quantity of significant correlations between terrestrial weather factors and hemodynamic characteristics twice decreased. Melatonin promotes reduction of meteosensitivity and, hence, reduces risk of cardiovascular complications.

## **4. НЕЛИНЕЙНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В РЕНТГЕНОВСКОЙ МАММОГРАФИИ**



## ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ДЕЛИТЕЛЬНАЯ МАММОГРАФИЯ

В. А. Горшков<sup>1</sup>, Н. И. Рожкова<sup>2</sup>, С. П. Прокопенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук

*Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

<sup>2</sup> *Федеральный маммологический центр «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий», Москва*

Статья посвящена двухэнергетической делительной маммографии на основе визуализации отношения логарифмов изображений традиционных маммограмм, полученных на низкой и высокой энергиях излучения. Данное отношение зависит только от изменения эффективного атомного номера и не зависит от распределения плотности и толщины в молочной железе. Визуализация данного отношения повышает выявляемость микрокальцинатов и делает изображение молочной железы (тканей и онкологической опухоли) более резким.

В последнее десятилетие в мире наблюдается значительный рост числа онкологических заболеваний молочной железы (МЖ), в связи с чем данная проблема включена в общенациональные программы практически всех развитых стран.

Несмотря на значительное число диагностических методов и технических средств ошибки при постановке диагноза по-прежнему очень высоки. Так, частота ложноположительных заключений в США составляет около 40 %, и до 10...15 % случаев — ложноотрицательных (Department of Health and Human Services...). В связи с этим интенсивно идет поиск новых, эффективных методов диагностики заболевания молочной железы. Характерно, что подавляющая часть маммографических обследований в мире идет в исследовательских, а не в клинических целях. Так, в Швеции 80 % маммографических обследований молочной железы приходится на научные исследования и только 20 % — на клинические. В России доля маммографических обследований в научных целях ничтожна.

До сих пор основным диагностическим методом является скрининговое обследование — рентгеновская маммография.

Раковая опухоль представляет собой звездообразное образование повышенной плотности. Однако повышенную плотность имеют и доброкачественные образования.

Предвестниками рака часто являются микрокальцинаты, которые имеют значительно больший эффективный атомный номер ( $Z=12...14$ ) по сравнению с эффективным атомным номером здоровой ткани ( $Z=6,5...7,5$ ). Наличие микрокальцинатов — практически достаточное условие образования злокачественной

---

Ведущий автор: **Горшков Вячеслав Алексеевич** — ст. науч. сотр. отдела космической динамики и обработки информации ИКИ РАН, д-р техн. наук, проф., e-mail: vagorshkov@mail.ru.

опухоли. Особенно опасны микрокальцинаты размером менее 100 мкм, которые не выявляются средствами рентгеновской маммографии.

Однако наличие микрокальцинатов не является необходимым условием (злокачественная опухоль может быть и без микрокальцинатов). В этом случае важно получение резкого отчетливого очертания границ самой опухоли.

Традиционные рентгеновские маммограммы визуализируют распределение числа фотонов, прошедших молочную железу без взаимодействия:

$$N = N_0 \left( e^{-\mu \rho d} - s + a \right), \quad (1)$$

где  $N_0$  — исходное число фотонов;  $\mu$  — массовый коэффициент полного поглощения, определяемый эффективным атомным номером участка молочной железы и энергией рентгеновского излучения;  $\rho$  — плотность участка молочной железы;  $d$  — толщина участка молочной железы;  $s$  — доля фотонов, рассеянных молочной железой;  $a$  — доля фотонов, поглощенных оборудованием (корпус кассеты, стол и пр.).

Используемые в маммографах коллиматоры существенно уменьшают регистрацию рассеянного излучения, однако рассеянные под небольшими углами фотоны все же регистрируются пленкой, что приводит к низкой контрастности и нерезкости изображения. Регистрируемое пленкой рассеянное излучение также не позволяет выявлять незначительные изменения плотности в раковой опухоли.

Доля поглощенных оборудованием фотонов может быть рассчитана аналитически и учитываться при обработке.

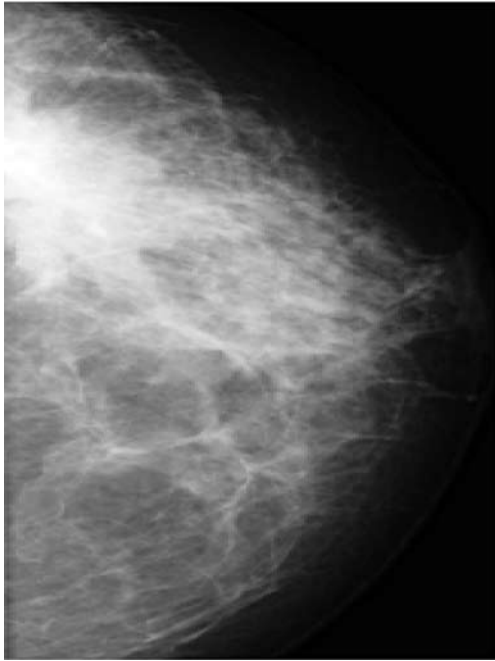
Таким образом, рентгеновский снимок представляет собой нелинейную визуализацию распределения произведения атомного номера ( $Z$ ) на плотность ( $\rho$ ) и толщину участка ( $d$ ) молочной железы. Если толщина молочной железы в процессе исследования постоянна (за исключением периферийных областей), то степень почернения на рентгеновской пленке определяется произведением плотности на эффективный атомный номер соответствующего участка молочной железы.

Совместное влияние плотности и атомного номера на степень почернения рентгеновского снимка существенно затрудняет диагностику заболевания на ранней стадии.

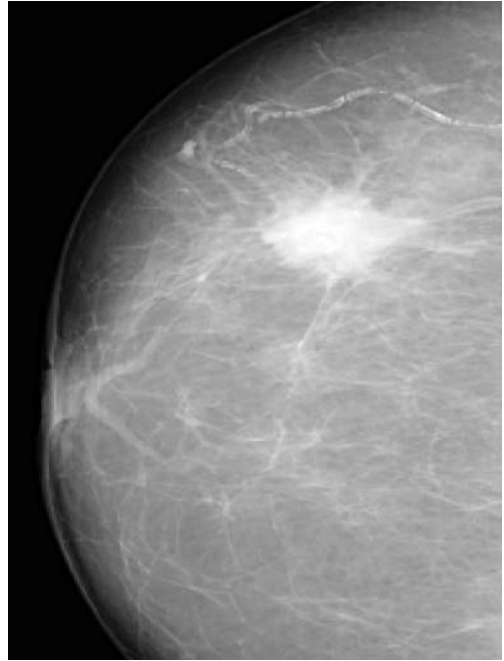
Сложность постановки диагноза заболевания иллюстрирует рис. 1а–г, на котором представлены три маммограммы со злокачественной опухолью (рис. 1а–в) и маммограмма нормальной молочной железы (рис. 1г).

Так как злокачественная опухоль характеризуется повышенным атомным номером, представляет интерес его распределение в молочной железе. Идентификация распределения эффективного атомного номера возможна:

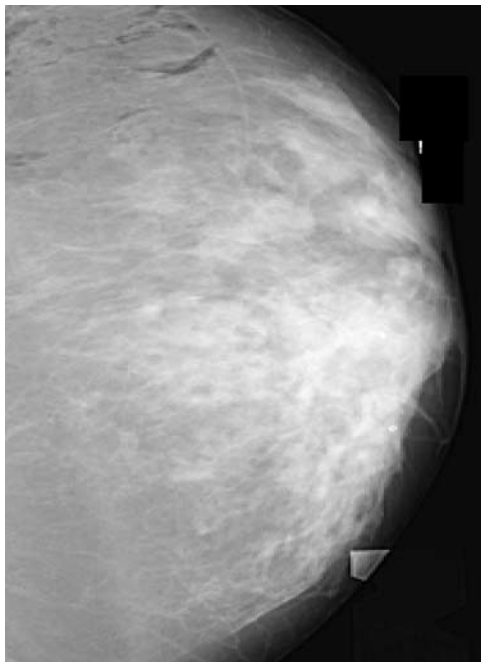
- на основе регистрации рассеянного и трансмиссионного (прошедшего молочную железу без взаимодействия) излучений с последующей реконструкцией отношения массового коэффициента рассеяния к полному коэффициенту поглощения (Горшков, 2001; Рожкова и др., 2006; Gorshkov et al., 2005, 2003; Рожкова и др., 2007);



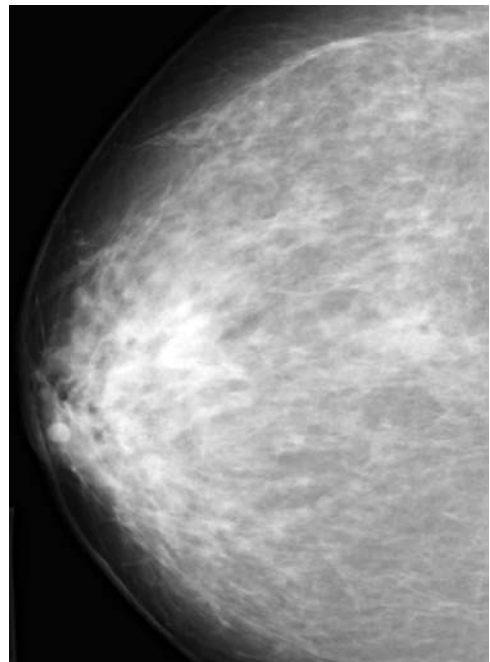
*a*



*б*



*в*



*г*

**Рис. 1.** Примеры маммограмм

- регистрации трансмиссионного излучения при двух различных энергиях исходного излучения (*Boone et al.*, 1990; *Bliznakova et al.*, 2006; *Рожкова и др.*, 2009; *Горшков и др.*, 2008; *Linguraru et al.*, 2004; *Brem et al.*, 2005; *Pisano et al.*, 2000; *Zheng et al.*, 2007; *Taibi et al.*, 2003; *Lewin et al.*, 2003).

Данная работа посвящена развитию второго направления.

В табл. 1 представлены составы эквивалентов холестерина, жировой ткани, ткани молочных желез, микрокальцинатов и соответствующие им атомные номера.

**Таблица 1.** Элементный состав молочной железы

Z	Холестерин C27H46O	Жировая ткань	Ткань молочных желез	Микрокальцинаты
1	0,12	0,114	0,106	–
6	0,84	0,598	0,332	0,12
7	–	0,007	0,03	–
8	0,04	0,278	0,527	0,48
11	–	0,001	0,001	–
15	–	–	0,001	–
16	–	0,001	0,002	–
17	–	0,001	0,001	–
20	–	–	–	0,40

В табл. 2 приведены рассчитанные значения эффективных атомных номеров холестерина, жировой ткани, ткани молочных желез, микрокальцинатов. Как видно, диапазон изменения эффективного атомного номера весьма широк — от 5,5 (холестерин) до 12,5 (микрокальцинаты).

Однако, учитывая фактические концентрации данных включений в молочной железе, эффективный атомный номер в молочной железе варьируется в узком диапазоне 6,5...7,5, в котором зависимость массового коэффициента полного поглощения может быть принята линейной.

**Таблица 2.** Значения эффективных атомных номеров ( $Z_{ef}$ )

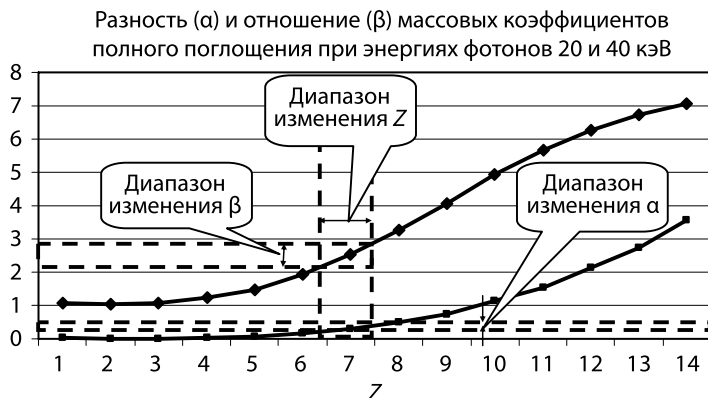
Z	Холестерин	Жировая ткань	Ткань молочных желез	Микрокальцинаты
$Z_{ef}$	5,5	6,0	6,5...7,2	12,5

На рис. 2 представлены зависимости разности и отношения массовых коэффициентов поглощения для двух энергий — 20 и 40 кэВ — от атомного номера Z, которые в рассматриваемом диапазоне могут быть приняты линейными.

Разность коэффициентов поглощения может быть представлена как

$$\alpha = \mu^L - \mu^H = \frac{1}{\rho d} \left( \ln \frac{N_0^L}{N^L} - \ln \frac{N_0^H}{N^H} \right) = k_\alpha Z + a_\alpha, \quad (2)$$





**Рис. 2.** Зависимость разности и отношения массовых коэффициентов поглощения от эффективного атомного номера

где  $\mu^L, \mu^H$  — массовые коэффициенты полного поглощения для низкой и высокой энергий излучения, соответственно;  $N_0^L, N_0^H$  — исходные числа фотонов на низкой и высокой энергиях излучения, соответственно;  $N^L, N^H$  — числа зарегистрированных фотонов на низкой и высокой энергиях излучения, соответственно;  $k_\alpha, a_\alpha$  — коэффициенты линейаризации.

Разность логарифмов линейно связана с произведением плотности, толщины и атомного номера:

$$\ln \frac{N_0^L}{N^L} - \ln \frac{N_0^H}{N^H} = \rho d (k_\alpha Z + a_\alpha). \tag{3}$$

Отношение коэффициентов поглощения и логарифмов линейно связано только с атомным номером

$$\beta = \frac{\mu^L}{\mu^H} = \frac{\ln \frac{N_0^L}{N^L}}{\ln \frac{N_0^H}{N^H}} = k_\beta Z + a_\beta, \tag{4}$$

где  $k_\beta, a_\beta$  — коэффициенты линейаризации.

Отсюда можно определить произведение плотности и толщины

$$\rho d = \frac{\left( \ln \frac{N_0^L}{N^L} - \ln \frac{N_0^H}{N^H} \right)}{k_\alpha Z + a_\alpha} = \frac{\left( \ln \frac{N_0^L}{N^L} - \ln \frac{N_0^H}{N^H} \right)}{\left( \frac{k_\alpha}{k_\beta} \left( \frac{\ln \frac{N_0^L}{N^L}}{\ln \frac{N_0^H}{N^H}} - a_\beta \right) + a_\alpha \right)}. \tag{5}$$

Таким образом, двухэнергетическая маммография при постоянной толщине молочной железы позволяет получить распределения:

- произведения плотности и эффективного атомного номера  $\rho Z$ ;
- эффективного атомного номера  $Z$  инвариантно к толщине  $d$  и плотности  $\rho$ ;
- плотности  $\rho$  инвариантно к атомному номеру  $Z$  и толщине  $d$ .

В мировой практике на протяжении двух последних десятилетий широкое распространение получил метод двойного облучения молочной железы на двух различных энергиях с последующей визуализацией распределения разности логарифмов чисел зарегистрированных фотонов. Этот метод получил название «Двухэнергетическая вычитательная маммография» (Dual-energy subtraction mammography) (Zheng et al., 2007; Taibi et al., 2003; Lewin et al., 2003).

Характерно, что число ссылок в Интернете на англоязычные материалы, посвященные маммографии на двух энергиях, составляет более 14 тыс., на русскоязычные — ни одной. Двухэнергетическая рентгеноскопия в нашей стране развита лишь в денситометрии при исследовании костной ткани.

Рисунок 3 (Lewin et al., 2003) иллюстрирует маммограммы, полученные с помощью вышеописанной двухэнергетической вычитательной маммографии. Несмотря на повышение контрастности изображения, границы опухоли на маммограммах остаются нерезкими.

В этой связи, помимо представления распределения разности логарифмов, пропорциональной произведению плотности, эффективного атомного номера и толщины, следует визуализировать распределение их отношения, пропорционального только эффективному атомному номеру (делительная маммография). При этом проведение двухэнергетической делительной маммографии

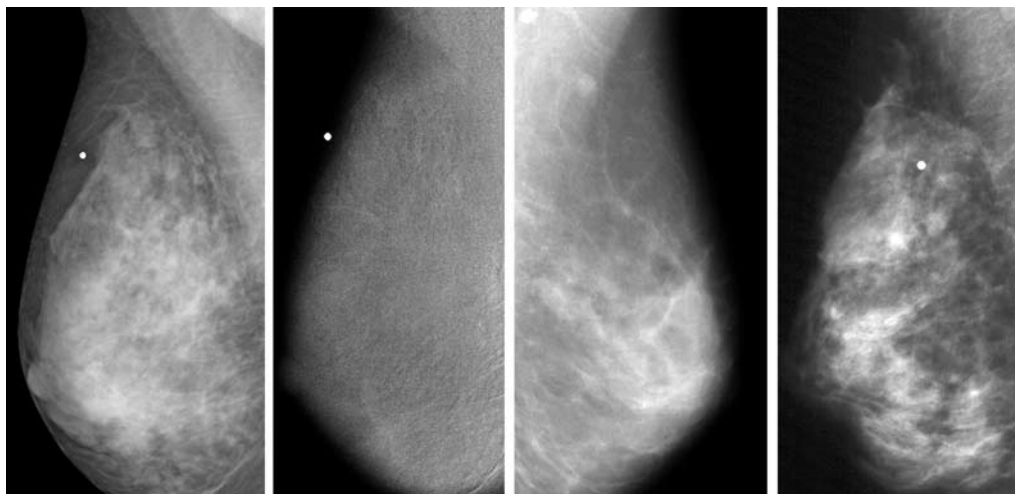


Рис. 3. Примеры маммограмм, полученных двухэнергетической вычитательной маммографией

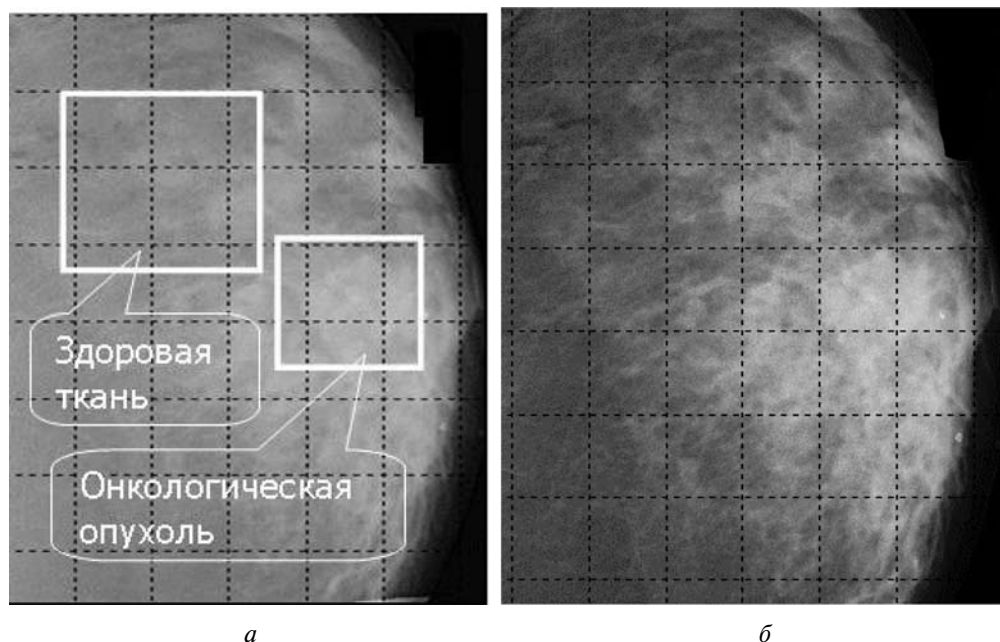


Рис. 4. Маммограммы на низкой (а) и высокой (б) энергиях

не требует дополнительного облучения молочной железы, так как при этом используются маммограммы, на основании которых проводится двухэнергетическая вычитательная маммография. Статей, посвященных двухэнергетической делительной маммографии, в зарубежных журналах и в англоязычном Интернете не найдено.

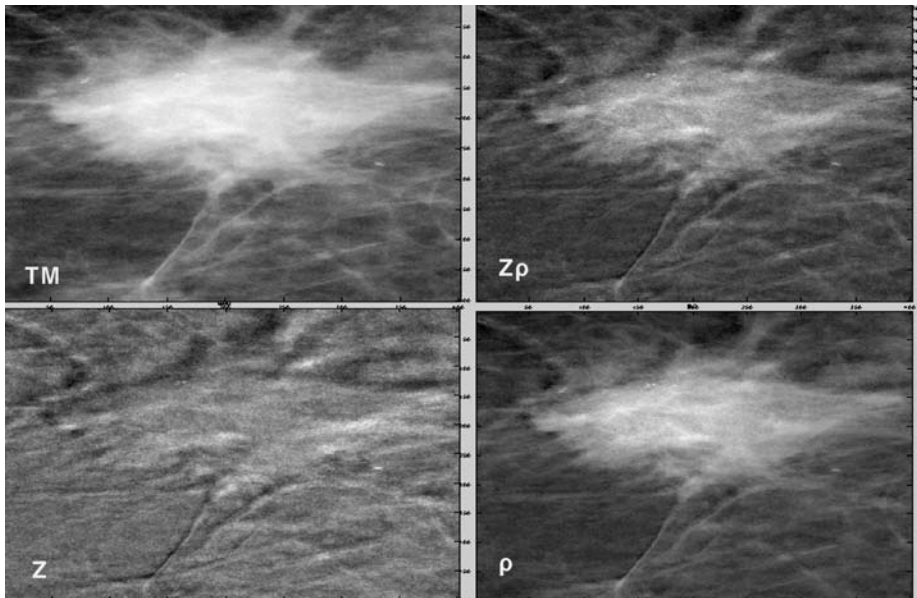
Ниже приводятся результаты двухэнергетической делительной маммографии.

Высокоэнергетическое облучение проводилось при анодном напряжении 40 кВ (алюминиевый фильтр), низкоэнергетическое — 25 кВ (молибденовый фильтр). Исходные маммограммы имели разрешение 0,1 мм.

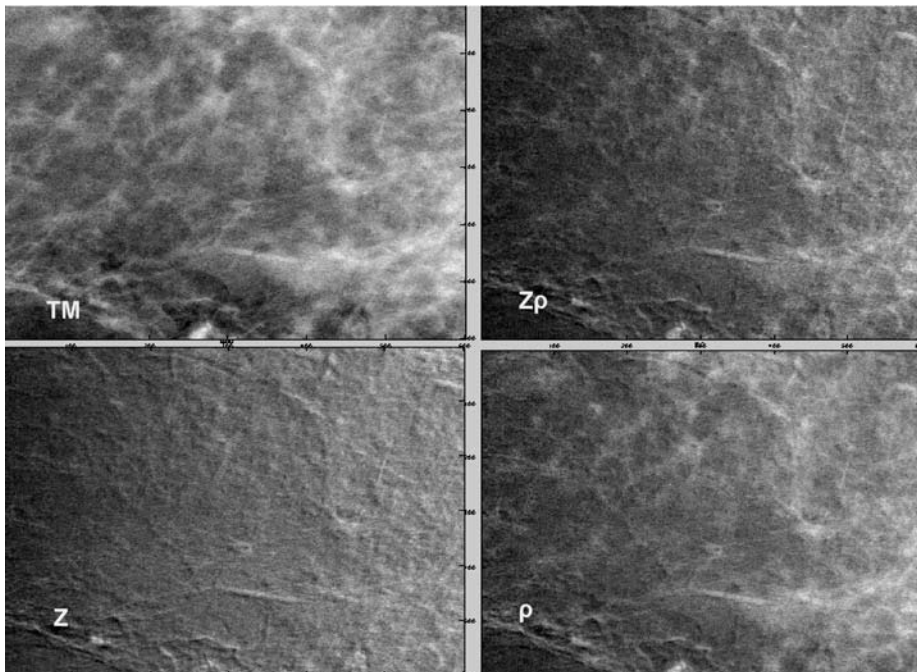
Рисунок 4 представляет исходные маммограммы, полученные на низкой (рис. 4а) и высокой (рис. 4б) энергиях рентгеновского излучения. Прямоугольниками выделены области здоровой ткани и злокачественной опухоли.

По данным маммограммам определялось распределение чисел фотонов, прошедших молочную железу без взаимодействия  $N^L$ ,  $N^H$  на низкой и высокой энергиях излучения. Исходные числа фотонов на низкой и высокой энергиях излучения  $N_0^L$ ,  $N_0^H$  рассчитывались посредством эталонной пластины. По формуле (4) вычислялось распределение эффективного атомного номера в молочной железе.

На рис. 5 приведены традиционные маммограммы (ТМ) в области злокачественной опухоли и здоровой ткани, полученные при низкоэнергетическом излучении.



*a*



*б*

**Рис. 5.** Традиционная маммограмма (ТМ), распределения произведения атомного номера на плотность ( $Z\rho$ ), атомного номера ( $Z$ ) и плотности ( $\rho$ ): *a* — злокачественная опухоль, *б* — здоровая ткань

Толщина молочной железы в рассматриваемых областях была постоянной. На рисунке также представлены распределения:

- произведения атомного номера на плотность ( $Z\rho$ );
- атомного номера ( $Z$ );
- плотности ( $\rho$ ).

На рис. 6 показаны традиционная маммограмма (*a*) и распределение эффективного атомного номера (*б*), свидетельствующие о существенном повышении контрастности и резкости в области как опухоли, так и здоровой ткани.

Метод двухэнергетической делительной маммографии весьма эффективен для выявления микрокальцинатов (рис. 7).

На рис. 7*a* приведена традиционная маммограмма с выделенным участком со злокачественной опухолью, который в крупном масштабе показан на рис. 7*б*. Микрокальцинаты на этих снимках просматриваются с трудом, а на распределении эффективного атомного номера их гранулы проявляются значительно лучше (рис. 7*в*).

Как видно, на распределении эффективного атомного номера микрокальцинаты проявляются существенно меньших размеров, чем на традиционной маммограмме.

Применение традиционных методов обработки изображения (например, Adobe Photoshop) к преобразованию традиционной маммограммы, полученной на одной энергии излучения, не позволяет обеспечивать соизмеримое с данным

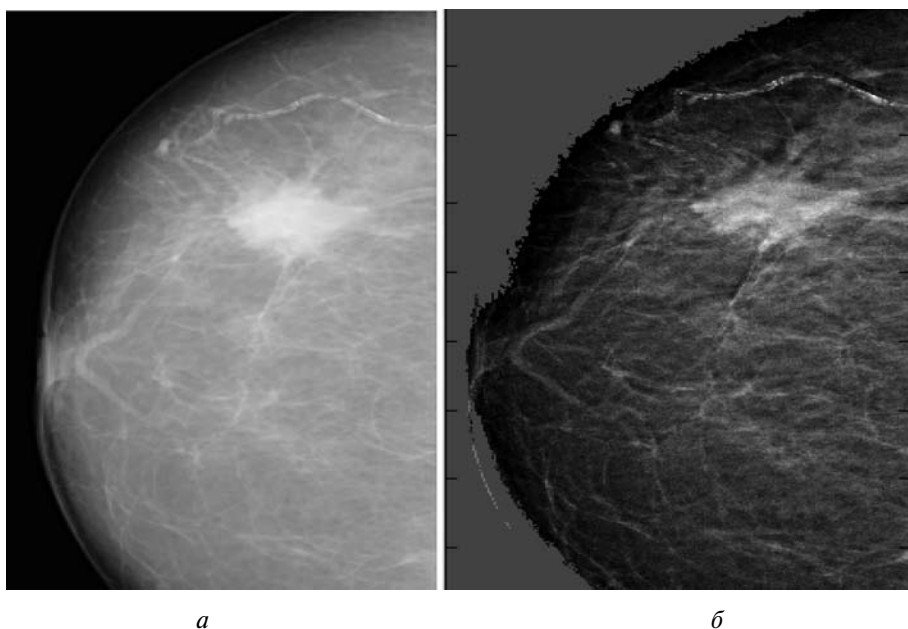
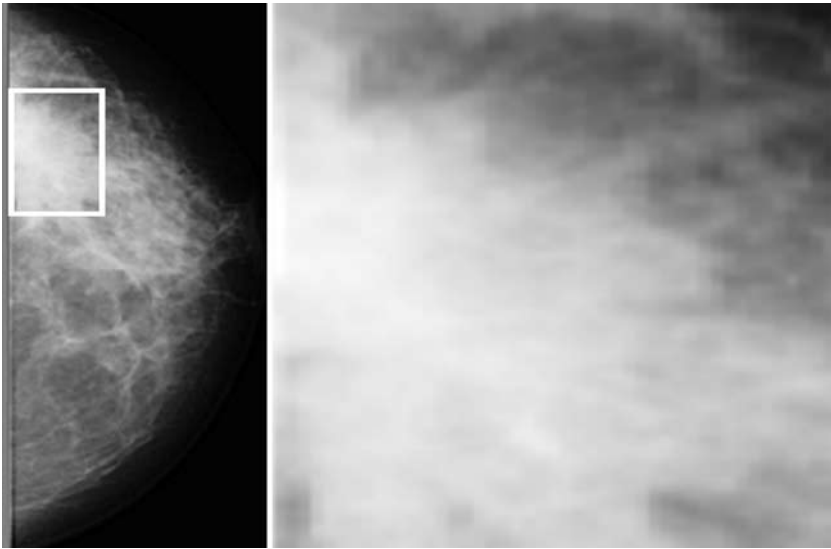
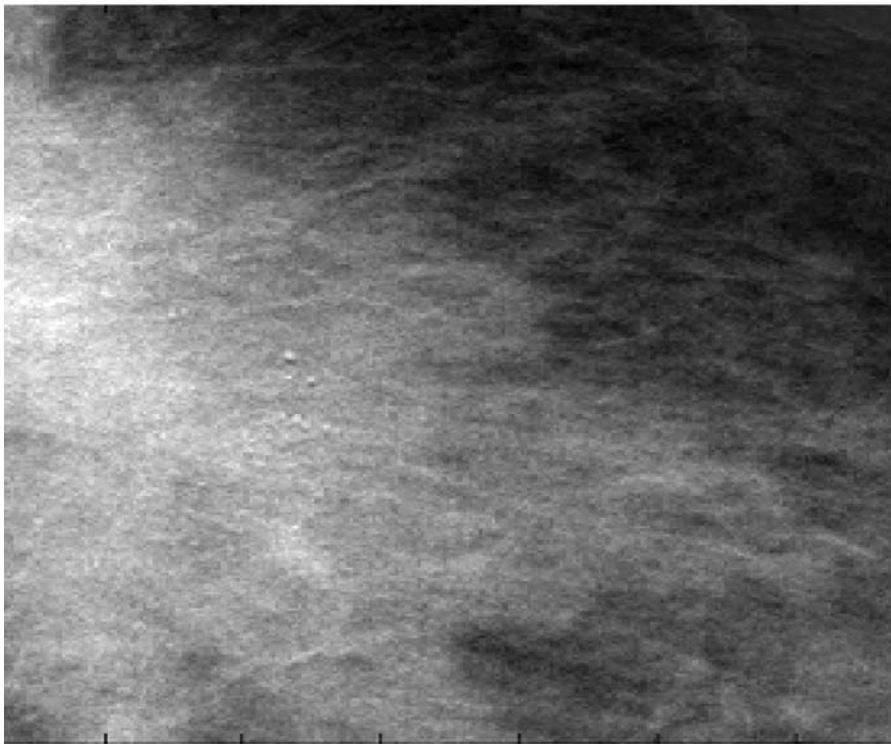


Рис. 6. Традиционная маммограмма (*a*) и распределение эффективного атомного номера (*б*)



*a*

*б*



*в*

**Рис. 7.** Исходная маммограмма (*a*), выделенный участок исходной маммограммы (*б*), распределение  $Z(\phi)$

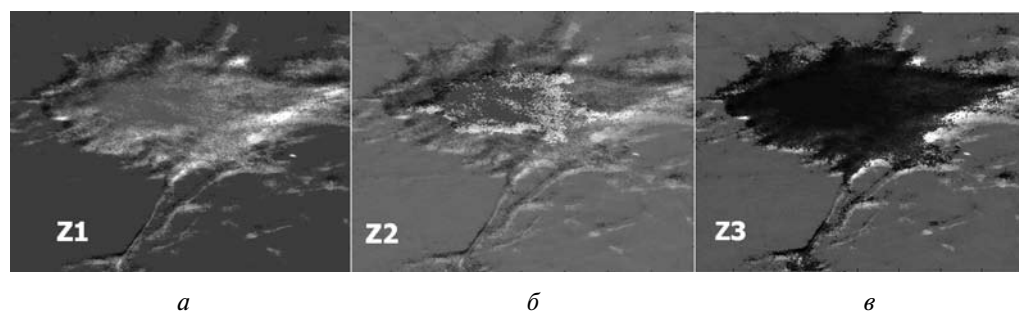
методом качество визуализации. Это связано с тем, что два пиксела с одинаковой оптической плотностью на исходном изображении на преобразованных визуализациях будут выглядеть одинаково при любом способе преобразования. На маммограмме, полученной двухэнергетическим делительным методом, оптическая плотность этих пикселов будет зависеть от причины её изменения: если для одного пиксела это изменение вызвано изменением плотности, а для другого — изменением эффективного атомного номера, то и их оптические плотности будут различаться.

Наличие двух исходных снимков молочной железы позволяет применить качественно новые способы обработки изображения, основанные на раздельном нелинейном преобразовании снимков, полученных на высокой и низкой энергиях.

Изменение характеристик «оптическая плотность — экспозиция» при реконструкции эффективного атомного номера повышает чувствительность получаемого изображения к его изменению. Повышение чувствительности к изменению атомного номера приводит к искусственному снижению разности энергий при реконструкции. Так, если при исходных энергиях 20...40 кэВ (низкая и высокая энергия, соответственно) реконструировать распределение эффективного номера  $Z$  при 20...25 кэВ, то рассчитанная по выражению (4) вариация соотношения реконструируемых массовых коэффициентов полного поглощения будет соответствовать большему диапазону изменения эффективного атомного номера. А если даже принять при реконструкции обратное соотношение энергий, например низкое — 40 кэВ, а высокое — 20 кэВ, то будут иметь место и отрицательные значения эффективного атомного номера, но при этом визуализация опухоли может быть наилучшей.

Рисунок 8 иллюстрирует данное преобразование изображений опухоли, представленной на рис. 6.

Примечательно, что границы онкологической опухоли при таких преобразованиях распределения эффективных атомных номеров практически остаются неизменными. Области здоровой ткани представляются одинаковой оптической плотностью.



**Рис. 8.** Распределения  $Z$  при различных нелинейных преобразованиях исходных маммограмм на низкой и высокой энергиях

Аналогичные преобразования к областям с микрокальцинатами позволяют идентифицировать их с большей надежностью (рис. 9).

На традиционной маммограмме видны лишь крупные гранулы микрокальцинатов (рис. 9а). На рис. 9б–г, где представлены нелинейные преобразования эффективного атомного номера, вполне отчетливо видна вся их «колония».

Можно предположить, что такое нелинейное преобразование позволяет выявлять микрокальцинаты размером меньше разрешения исходных маммограмм. Аргумент в пользу данного предположения — наличие менее светлых точек на визуализации распределения атомного номера, но того же размера (рис. 9б, г). Это может быть объяснено тем, что размер гранулы меньше 0,1 мм, т. е. меньше разрешения исходных снимков.

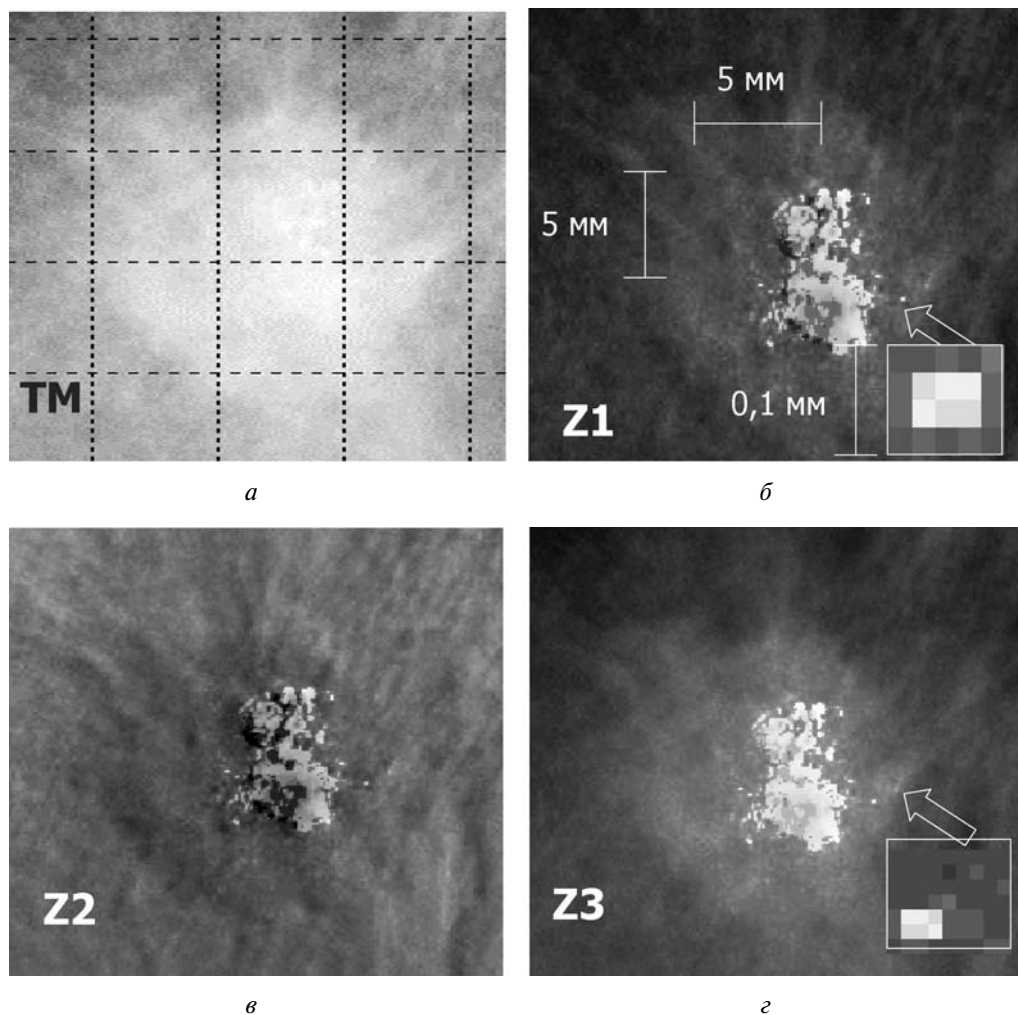
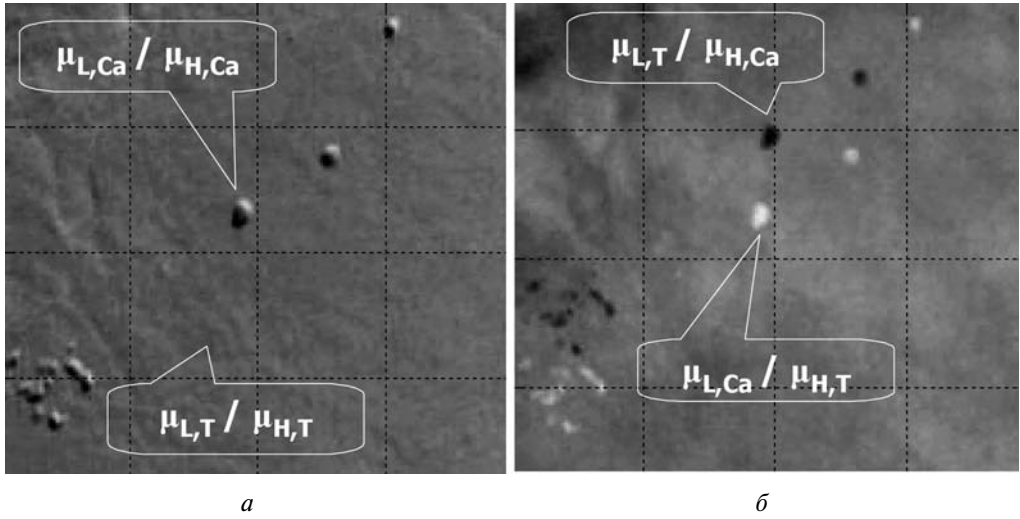


Рис. 9. Визуализация микрокальцинатов





**Рис. 10.** Визуализация микрокальцинатов при отсутствии смещения снимков (а) и при наличии смещения (б)

Другим нетрадиционным способом обработки изображения распределения эффективного атомного номера является смещение исходных снимков, полученных на различной энергии излучения.

На рис. 10 представлены распределения  $Z$ , полученные без смещения (рис. 10а) и со смещением исходных снимков (рис. 10б). Микрокальцинаты на распределении  $Z$ , полученном на смещенных снимках, проявляются в виде двух изображений: более темном и более светлом по сравнению с тканью молочной железы.

Это объясняется тем, что более темные изображения соответствуют отношению коэффициента поглощения здоровой ткани для низкой энергии к коэффициенту поглощения ткани с микрокальцинатом для высокой энергии ( $\mu_{L,T}/\mu_{H,Ca}$ , см. рис. 10б). Это отношение ниже, чем отношение коэффициентов для здоровой ткани ( $\mu_{L,T}/\mu_{H,T}$ , см. рис. 10а), и меньше, чем отношение коэффициентов для ткани с микрокальцинатом ( $\mu_{L,Ca}/\mu_{H,Ca}$ , см. рис. 10а).

Более светлые изображения соответствуют отношению коэффициента поглощения ткани с микрокальцинатом на низкой энергии к коэффициенту здоровой ткани для высокой энергии ( $\mu_{L,Ca}/\mu_{H,T}$ , см. рис. 10б). Это отношение выше, чем отношение коэффициентов для здоровой ткани ( $\mu_{L,T}/\mu_{H,T}$ , см. рис. 10а), и выше, чем отношение коэффициентов для ткани с микрокальцинатом ( $\mu_{L,Ca}/\mu_{H,Ca}$ , см. рис. 10а).

При этом выполняются следующие неравенства:

$$\frac{\mu_T^L}{\mu_T^H} > \frac{\mu_T^L}{\mu_{Ca}^H} < \frac{\mu_{Ca}^L}{\mu_{Ca}^H}, \quad \frac{\mu_T^L}{\mu_T^H} < \frac{\mu_{Ca}^L}{\mu_T^H} > \frac{\mu_{Ca}^L}{\mu_{Ca}^H}, \quad (6)$$

откуда следует, что гранула микрокальцината на визуализации эффективного атомного номера представляется двумя изображениями, одно из которых является самым светлым, второе — самым темным.

Так как при последовательном получении снимков на низкой и высокой энергиях молочная железа претерпевает незначительную деформацию, идеальное совмещение снимков для всех областей не возможно. Именно этим обстоятельством обусловлено «объемное» изображение микрокальцинатов при отсутствии смещения. Однако, несмотря на то, что объемность изображения микрокальцината (а также самой опухоли), по сути, является артефактом, зрительное восприятие его размеров на основании псевдообъемности в какой-то степени адекватно реальной его форме, что облегчает его идентификацию.

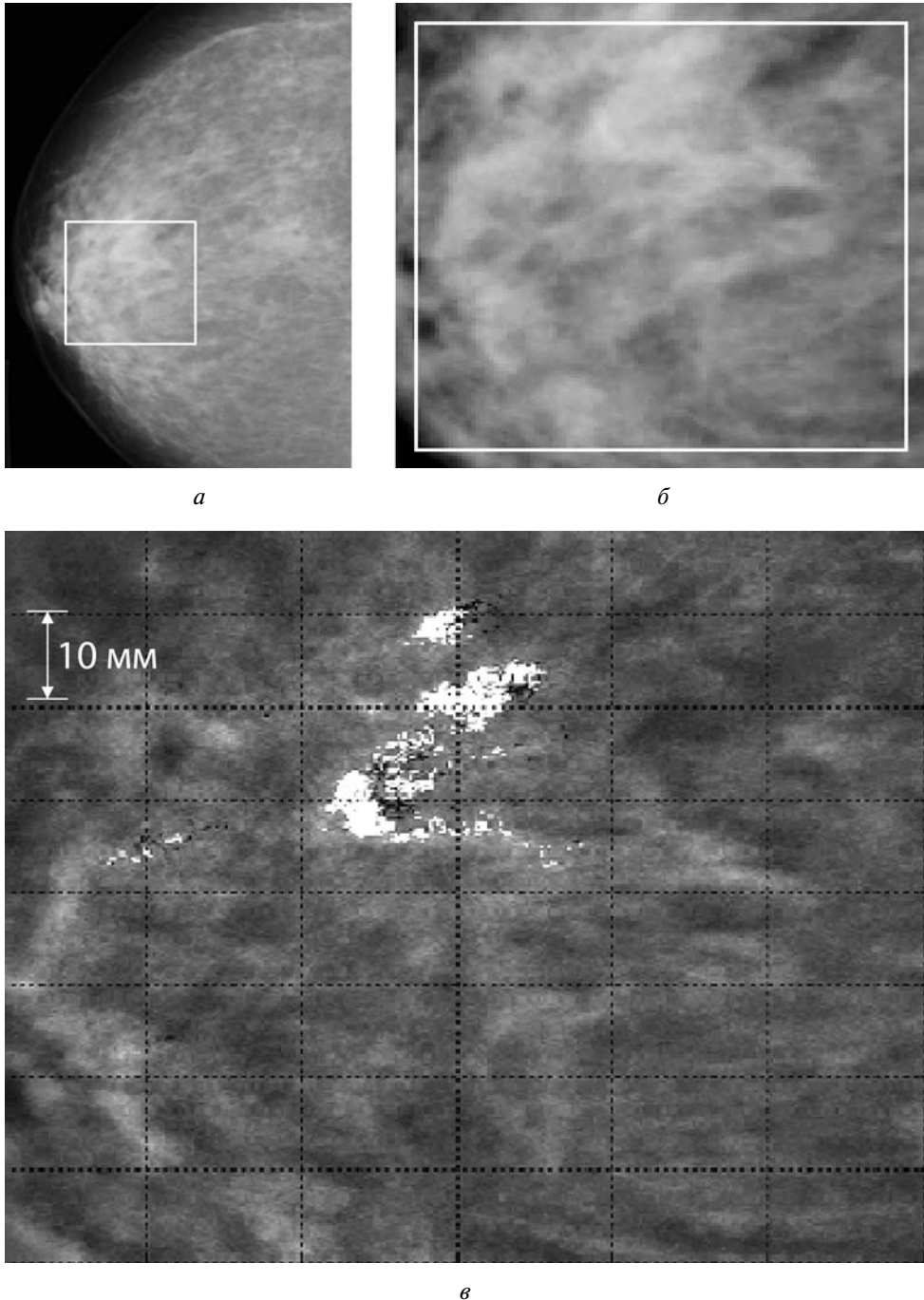
Нелинейное преобразование распределения эффективного атомного номера со смещением исходных снимков весьма результативно при выявлении микрокальцинатов на ранней стадии их формирования. Рассмотрим маммограмму (см. рис. 12), в которой злокачественная опухоль не обнаружена. На ней имеется область с относительно высоким поглощением рентгеновского излучения, выделенная прямоугольником на рис. 11а (рис. 11б представляет ее в укрупненном масштабе). Микрокальцинаты на данной маммограмме не видны.

Однако на нелинейном преобразовании распределения эффективного атомного номера (рис. 11в), полученного со смещением исходных снимков, проявляются пиксели с минимальным и максимальным световым значением. Это позволяет предположить, что они могут представлять микрокальцинаты в начальной стадии их формирования.

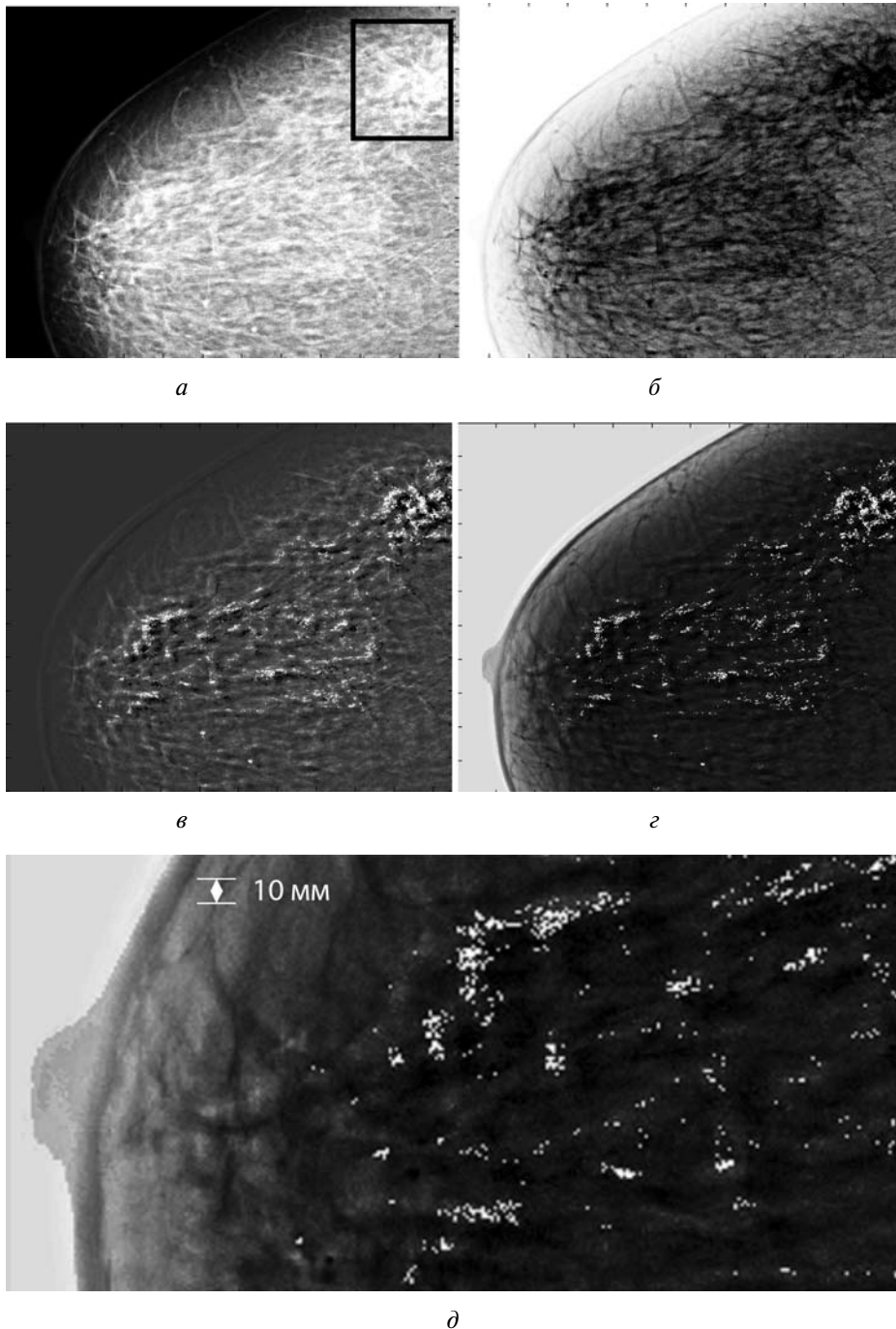
Характерно, что не все самые светлые пиксели на традиционной маммограмме одинаково проявляются на нелинейном распределении реконструируемого эффективного атомного номера. Это может быть связано с тем, что высокое поглощение локального участка молочной железы, отражающееся на традиционной маммограмме, вызвано не изменением эффективного атомного номера, а повышенной плотностью. В этом случае на распределении эффективного атомного номера данный участок выделяться не будет. Этот факт еще раз доказывает возможность выявления микрокальцинатов на ранней стадии их формирования с помощью двухэнергетической делительной маммографии (рис. 12).

На рис. 12а представлена маммограмма с непальпируемой онкологической опухолью (прямоугольный фрагмент в виде участка перестроенной структуры тканей молочной железы с незначительным количеством микрокальцинатов). На снимке не видны микрокальцинаты, не видны они и на распределении прошедших без взаимодействия с молочной железой фотонов (рис. 12б).

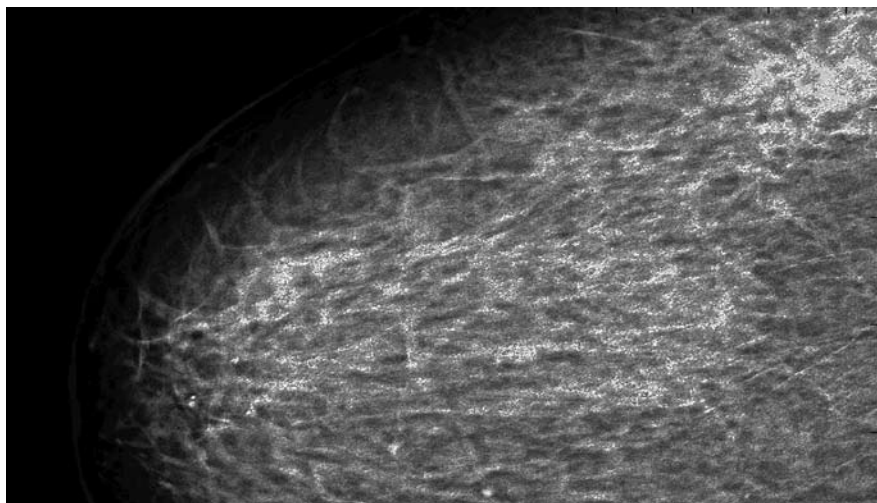
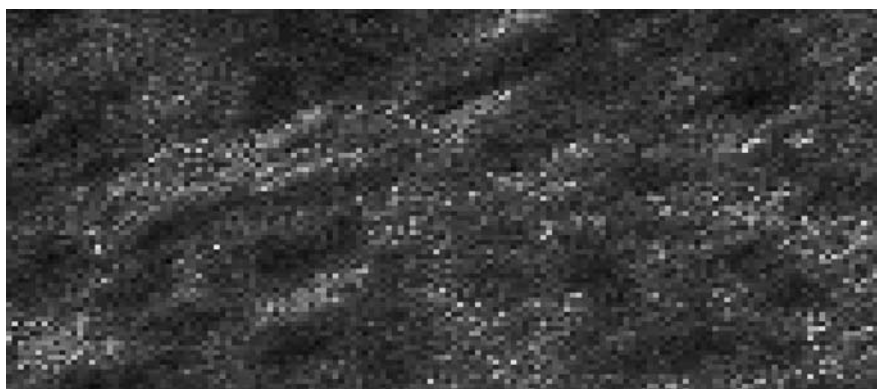
Однако на всех нелинейных распределениях эффективного атомного номера (рис. 12в, г) микрокальцинаты проявляются весьма отчетливо, что может свидетельствовать о мультицентрическом поражении тканей молочной железы, по ходу млечных протоков. При этом видны микрокальцинаты размером 0,1 мм и менее, что наглядно демонстрирует увеличенный фрагмент изображения, визуализирующего распределение Z.



**Рис. 11.** Традиционная маммограмма (*a*), выделенная область с повышенным поглощением рентгеновского излучения (*б*), нелинейное преобразование эффективного атомного номера (*в*)



**Рис. 12.** Традиционная маммограмма (а), распределение зарегистрированных фотонов (б), нелинейные преобразования распределения эффективного номера (в, г), увеличенный фрагмент нелинейного распределения (д)

*a**b*

**Рис. 13.** Маммограмма молочной железы (*a*) и увеличенный её фрагмент (*b*)

Характерно, что микрокальцинаты обнаруживаются не только в области злокачественной опухоли (зарождение которой, возможно, связано с появлением первых микрокальцинатов), но и в протоках здоровой части молочной железы. Это доказывает высокую эффективность двухэнергетической делительной маммографии для выявления микрокальцинатов (как факторов риска) на ранней стадии их формирования.

Примечательно, что для выявления микрокальцинатов в протоках (не на онкологической опухоли) алгоритм двухэнергетической делительной маммографии может быть применен и при обработке маммограммы, полученной на одной низкой энергии.

Рисунок 13 представляет маммограмму, полученную на одной энергии, но обработанную методом двухэнергетической делительной маммографии

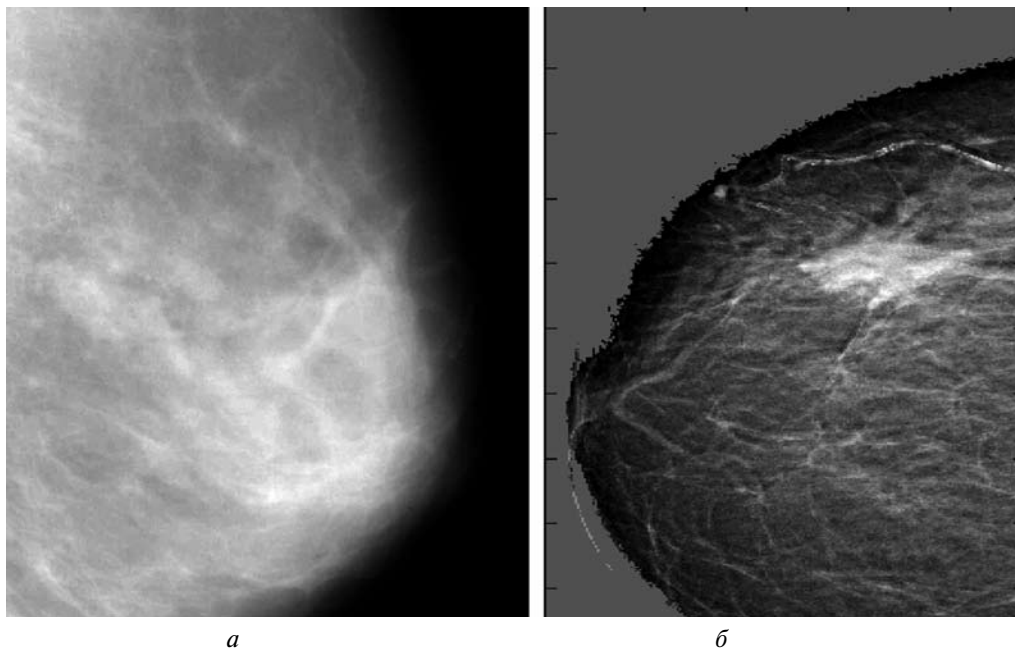
(рис. 13а), и увеличенный ее фрагмент (рис. 13б). Несмотря на то, что по контрастности полученное изображение существенно хуже визуализации распределения эффективного атомного номера (см. рис. 12г, д), все же оно более информативно по сравнению с традиционной маммограммой (см. рис. 12а). Микрокальцинаты на данной маммограмме проявляются достаточно наглядно (см. рис. 13).

Последующий морфологический анализ удаленной молочной железы подтвердил наличие микрокальцинатов в данных областях.

Однако следует отметить, что использование алгоритма двухэнергетической делительной маммографии применительно к традиционной маммограмме, полученной на одной энергии, дал эффект только при идентификации микрокальцинатов в протоках.

Эффективность двухэнергетической делительной маммографии по сравнению с двухэнергетической вычитательной маммографией демонстрирует рис. 14. На маммограммах представлены распределения разности логарифмов (рис. 14а) (Lewin et al., 2003) и их отношения (рис. 14б).

Данное сравнение, возможно, не совсем корректно, так как сравниваются две разные молочные железы с различными злокачественными опухолями. Однако лучшая резкость, более высокая контрастность распределения эффективного атомного номера в области здоровой ткани молочной железы позволяет считать, что двухэнергетическая делительная маммография весьма эффективна.



**Рис. 14.** Маммограммы двухэнергетической маммографии:  
а — вычитательная; б — делительная

## ВЫВОДЫ

1. Визуализация распределения эффективного атомного номера в молочной железе является новым, весьма результативным методом в арсенале диагностических средств врача — лучевого диагноста, в алгоритме обследования молочной железы.
2. Обработка изображения визуализации распределения эффективного атомного номера в молочной железе на основе физики процесса взаимодействия фотонов с веществом более эффективна по сравнению с традиционными методами обработки изображений.
3. С учетом отсутствия аналогичных результатов за рубежом, целесообразно развитие данного направления для получения продукта, имеющего потенциально высокую востребованность как в нашей стране, так и за рубежом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Горшков В. А.* (2001) Способ томографической оценки распределения плотности и эффективного атомного номера вещества. Пат. РФ 2168717М. Бюл. 2001. № 5.
- Горшков В. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П.* (2008) Визуализация распределения эффективного атомного номера в маммографии // Контроль. Диагностика. 2008. № 11. С. 33–35.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П.* (2006) Рассеянное рентгеновское излучение в диагностике заболеваний молочной железы // Мед. техника. 2006. № 4. С. 4–7.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П.* (2009) Особенности рентгенологической визуализации молочной железы на основе идентификации распределения эффективного атомного номера // Мед. визуализация. 2009. № 2. С. 95–99.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П., Кириленко К. Г.* (2007) Маммография на рассеянном неколлимированном излучении. Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование // Сб. тр. 3-й Международ. научно-практич. конф. «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности». СПб., 2007.
- Bliznakova K., Kolitsi Z., Pallikarakis N.* (2006) Dual-energy mammography: simulation studies // Physics in Medicine and Biology. 2006. V. 51. P. 4497–4515.
- Boone J. M., Shaber G. S., Tecotzky M.* (1990) Dual energy mammography: a detector analysis // Medical Physics. 1990. V. 17. P. 665–675.
- Brem R. F., Hoffmeister J. W., Rapelyea J. A., Zisman G., Mohtashemi K., Jindal G., DiSimio M. P., Rogers S. K.* (2005) Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection for Breast Cancer // American J. Roentgenology. 2005. V. 184. P. 439–444.
- Department of Health and Human Services, Central Intelligence Agency Brief Russian Health Minister on Their Unique Collaboration to Develop New Breast Imaging Technologies [Электрон. графич. и текстовые данные]. Режим доступа: <http://www.womenshealth.gov/news/pr/1996.imaging.htm>.
- Gorshkov V. A., Kröning M., Anosov Y. V., Dorjgochoo O.* (2005) X-ray scattering tomography // Nondestructive Testing and Evaluation. Sept. 2005. V. 20. Nr. 3. P. 147–157.

- Gorshkov V. A., Kröning M., Anosov Y. V., Kuzelev N. R., Yumashev V. M., Kosarev L. I., Samossadny V. T., Miloserdin V. Yu. (2003) X-ray tomography on the base of non-collimated Radiation // *Computed Tomography and Image Processing for Industrial Radiology*. Berlin. 2003. P. 9.
- Lewin J. M., Isaacs P. K., Vance V., Larke F. J. (2003) Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility// *Radiology*. 2003. V. 229. Nr. 1. P. 261–268.
- Linguraru M. G., Brady M., English R. (2004) Foveal Algorithm for the Detection of Microcalcification Clusters: A FROC Analysis *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2004)* / Eds. C. Barillot, D. R. Haynor, P. Hellier. Berlin: Springer-Verlag Heidelberg, 2004. V. 3217/2004. P. 813–820.
- Pisano E. D. (2000) Current Status of Full-Field Digital Mammography // *Radiology*. 2000. V. 214. P. 26–28.
- Taibi A., Fabbri S., Maggio C., Gennaro G., Marziani M., Tuffanelli A., Gambaccini M. (2003) Dual-energy imaging in full-field digital mammography: a phantom study // *Physics in Medicine and Biology*. 2003. V. 48. P. 1945–1956.
- Zheng D., Huang S., Zhou H., Boone J. (2007) Simulation Studies on Contrast Enhanced Dual Energy Mammography // *Medical Physics*. 2007. V. 34. Nr. 6. P. 2606–2607.

## DUAL-ENERGY DIVIDING MAMMOGRAPHY

V. A. Gorshkov<sup>1</sup>, N. I. Rozkova<sup>2</sup>, S. P. Prokopenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Space Research Institute, Russian Academy of Sciences (IKI RAN), Moscow*

<sup>2</sup> *Russian Centre of Rontgenoradiology Rosmedtechnology, Moscow*

The paper presents the dual-energy dividing mammography based on dividing of the logarithms of the low-energy image by the high-energy image. That ratio depends upon only an effective atomic number and does not depends on density and thickness of the breast. It was shown that the visualization of that ratio improves the detection of microcalcifications and makes the image of the breast (soft normal tissue and cancer) with better sharp.



## МАММОГРАФ НА РАССЕЯННОМ РЕНТГЕНОВСКОМ ИЗЛУЧЕНИИ

**К. В. Кириленко**

*Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва*

В статье описана технология маммографа на рассеянном рентгеновском излучении, позволяющего выявлять наличие микрокальцинатов, которые характеризуются повышенным атомным номером. Дополнительным преимуществом данного аппарата является теоретическая возможность производить реконструкцию на подвижном органе. Рассмотрены алгоритм идентификации распределения эффективного атомного номера и конструкция прибора.

За последние несколько десятилетий в мире наблюдается значительный рост числа онкологических заболеваний, особенно рака молочной железы (МЖ). С одной стороны, это может быть связано с тем, что современные методы диагностики становятся все более информативными, а с другой — нужно принимать во внимание ухудшение экологической ситуации. На примере США, как одной из стран, где онкология входит в число национальных программ, статистика такова: рак не устанавливается более чем в 15 % случаев, а постановка ложного диагноза имеет место в 40 % случаев. Данные обстоятельства обуславливают необходимость поиска новых методов диагностики онкологических заболеваний.

Большинством маммологов отмечается, что одним из наиболее достоверных ранних признаков рака является наличие микрокальцинатов, которые характеризуются более высоким эффективным атомным номером. Под этим подразумевается весовая концентрация элементов, входящих в вещество. Этот фактор можно считать достаточным, но не необходимым, поскольку онкологическая опухоль может и не содержать микрокальцины.

В современной маммологии широко применяются различные методы диагностики: ядерная, ультразвуковая, оптическая, скрининговая, рентгеновская, рентгеновская компьютерная томография и маммосцинтиграфия. Однако все эти методы, несмотря на достоинства, имеют один недостаток — они не дают возможности идентифицировать распределение эффективного атомного номера. Как было сказано выше, это влечет за собой ложную постановку диагноза, что будет причиной неоправданного инвазивного вмешательства.

Основной на сегодня метод диагностики — скрининговая рентгеновская маммография, где используется визуализация распределения трансмиссионных фотонов, которые прошли через молочную железу без взаимодействия. Данный метод активно развивался последние два десятилетия и был причиной появления

метода визуализации разности натуральных логарифмов оцифрованных снимков, полученных на двух различных энергиях исходных фотонов.

Данный метод был назван «Двухэнергетическая вычитательная маммография» (ДВМ). Но полученная разность логарифмов пропорциональна не только эффективному атомному номеру, но и его произведению на плотность и толщину участка молочной железы. Это не дает возможности точно определить причину изменения ткани молочной железы без инвазивного вмешательства.

Российским институтом космических исследований РАН (ИКИ РАН) была предложена двухэнергетическая делительная маммография (ДДМ), в которой визуализируется не разность, а отношение данных логарифмов, пропорциональное только эффективному атомному номеру.

Как видно на снимках (рис. 1), данный метод характеризуется большей резкостью и контрастностью. Его главное преимущество — это возможность получения численного значения эффективного атомного номера. Однако этот метод имеет и несколько серьезных недостатков: необходимость двойного облучения, что увеличивает радиационную нагрузку на молочную железу, и сложность синхронизации двух снимков, полученных на разной энергии. Причина последнего недостатка в том, что вторая маммограмма снимается через некоторый промежуток времени (порядка 10...15 с), и на изображении происходит смещение молочной железы и отдельных ее участков. В результате добиться совмещения с точностью до 500 мкм практически невозможно.

Вычитательная маммография (ДВМ)  
(*dual-energy subtraction mammography*)

$$\ln \frac{N_0^L}{N^L} - \ln \frac{N_0^H}{N^H} = k_\alpha z \rho d,$$

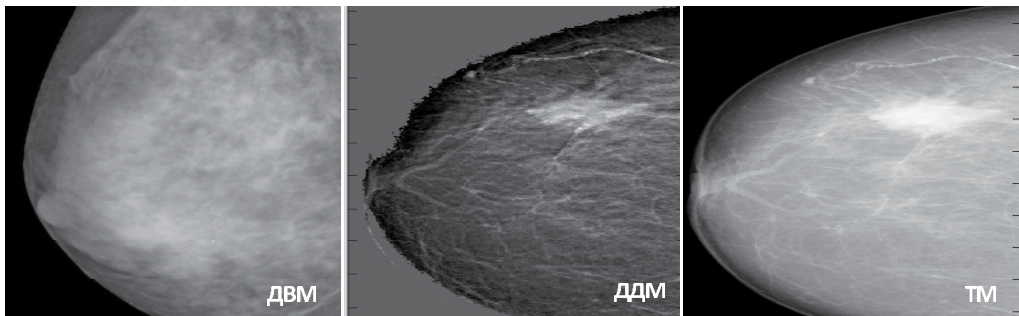
Делительная маммография (ДДМ)  
(*dual-energy division mammography*)

$$\frac{\ln \left( \frac{N_0^L / N^L}{N_0^H / N^H} \right)}{\ln \left( \frac{N_0^H / N^H}{N^H} \right)} = k_\beta z,$$

где  $Z$  — эффективный атомный номер;  $\rho$  — плотность ткани;  $d$  — толщина МЖ;

$N^L, N^H$  — числа зарегистрированных фотонов ( $L$  — низкая энергия,  $H$  — высокая);

$N_0^L, N_0^H$  — исходные числа фотонов



Недостатки двухэнергетической маммографии:

- увеличение радиационной нагрузки на орган;
- невозможность реконструкции подвижных органов

**Рис. 1.** Виды двухэнергетической маммографии

В данном материале рассматривается гипотеза о том, что распределение эффективного атомного номера может быть оценено без увеличения радиационной нагрузки путем одновременной регистрации рассеянного и трансмиссионного излучений. Основа этой гипотезы — зависимость от атомного номера отношения линейного коэффициента комптоновского рассеяния к полному коэффициенту поглощения. Существенное преимущество метода — принципиальная возможность проведения реконструкции даже на подвижном органе.

Для проведения исследования была разработана статистическая модель взаимодействия фотонов с объектом (молочной железой), в котором последовательно моделировались траектории фотонов до фотопоглощения или выхода из объекта.

Эффективный атомный номер включений в молочной железе варьируется от 4 (холестерин) до 12 (микрокальцинаты). Однако, учитывая малые концентрации данных включений, диапазон изменения эффективного атомного номера существенно уже — от 6 до 8.

Для данного диапазона изменения  $Z$  при энергии фотонов 20...30 кэВ имеет место наилучшее разрешение в идентификации эффективного атомного номера по отношению к рассматриваемым коэффициентам поглощения и рассеяния.

График на рис. 2 представляет зависимости массовых коэффициентов фотопоглощения, комптоновского рассеяния и полного поглощения от эффективного атомного номера для энергии 25 кэВ.

Отношение коэффициента комптоновского рассеяния к полному коэффициенту поглощения равно отношению числа рассеянных фотонов к числу исходных минус число трансмиссионных фотонов. Но возникает проблема: как определить число рассеянных фотонов, если часть претерпевает фотопоглощение?

Для ее разрешения было проведено моделирование двух объектов: однородного и неоднородного. Оба объекта представляли собой параллелепипеды размером  $100 \times 100 \times 40$  мм, состоящие из 400 воксел (минимальных объемных элементов) размером  $5 \times 5 \times 40$  мм.

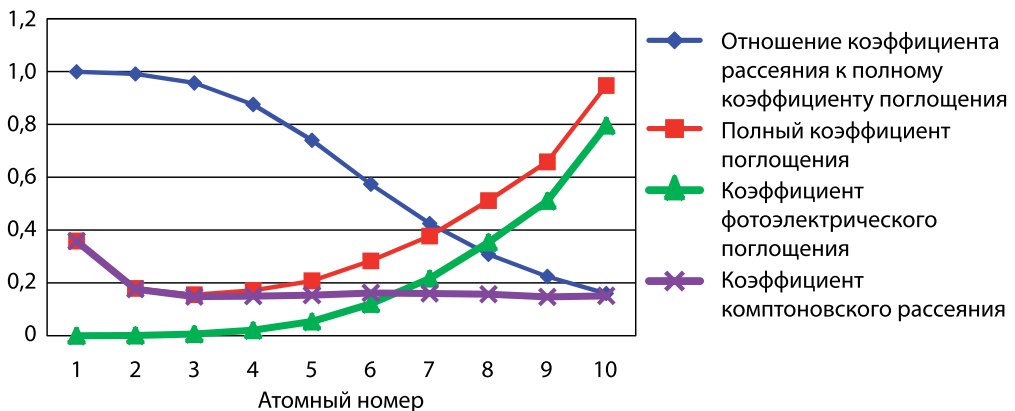


Рис. 2. График зависимости коэффициентов от атомного номера,  $E = 25$  кэВ

При этом были сделаны следующие допущения:

- а) коллимация исходного излучения идеальна;
- б) регистрируются все рассеянные фотоны, вышедшие из объекта;
- в) регистрируются все трансмиссионные фотоны, не претерпевшие взаимодействия с объектом.

Как показали результаты моделирования взаимодействия с однородным объектом, число рассеянных и покинувших объект фотонов при вводе исходного излучения в различные координаты объекта непостоянно (в отличие от числа трансмиссионных фотонов). При вводе излучения в воксели, расположенные на границах объекта, число вышедших фотонов больше, чем при вводе излучения в центре объекта. Это связано с тем, что число рассеянных фотонов, претерпевающих фотоэлектрическое поглощение при их вводе в центр объекта, больше, чем при их вводе в крайние воксели.

Полученные зависимости могут являться основой перевода числа зарегистрированных рассеянных фотонов в общее число рассеянных, включая и те, которые претерпели фотопоглощение в молочной железе.

Графики на рис. 3 представляют распределение числа зарегистрированных рассеянных и трансмиссионных фотонов, коэффициенты перевода зарегистрири-

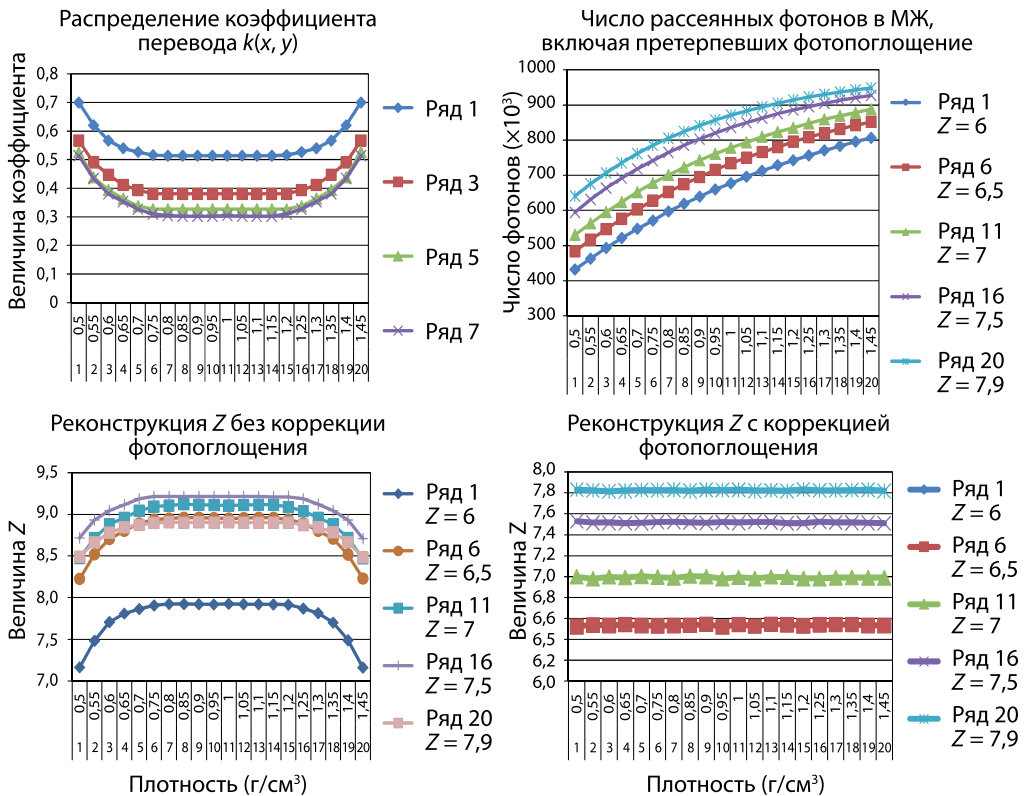


Рис. 3. Реконструкция распределения эффективного атомного номера

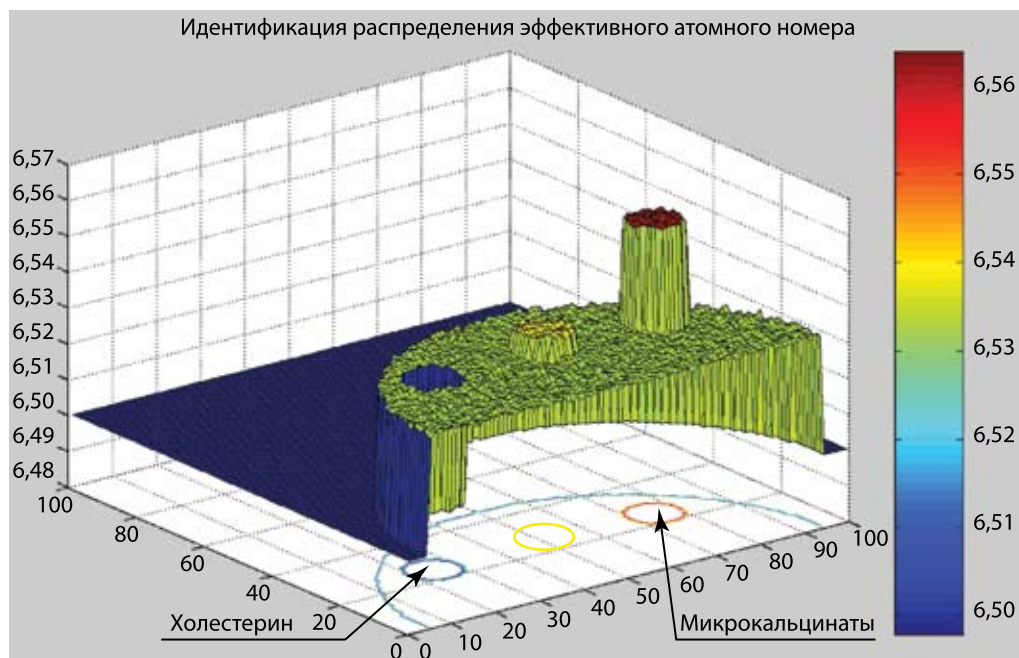
рованных рассеянных фотонов в общее число рассеянных фотонов и вычисленное число зарегистрированных рассеянных фотонов с учетом их фотопоглощения.

При реконструкции распределения эффективного атомного номера по числу зарегистрированных рассеянных фотонов имеет место систематическое смещение на границах молочной железы. При реконструкции эффективного атомного номера по скорректированному числу рассеянных фотонов такого смещения нет.

Отсутствие каких-либо систематических ошибок в восстановлении эффективного атомного номера позволяет также считать возможным исследование эффективности реконструкции  $Z$  на одноактной модели (без учета фотоэффекта и многократного рассеяния) с восстановлением фактического зарегистрированного числа рассеянных фотонов посредством тарировочных зависимостей, полученных на однородной модели. Это существенно сокращает время моделирования и позволяет моделировать объект с разрешением реальных маммограмм.

Одной из проблем проведения диагностики на ранней стадии заболевания является различие областей с холестерином и микрокальцинатами, поскольку их проявления на рентгеновском снимке сходны.

Для исследования возможности идентификации холестерина и микрокальцинатов был создан фантом молочной железы с включениями холестерина и микрокальцинатов. На рис. 4 представлены результаты реконструкции.



**Рис. 4.** Реконструкция фантома молочной железы с включениям холестерина и микрокальцинатов

На распределении атомного номера виден различный характер проявления холестерина и микрокальцинатов.

В качестве объектов реконструкции использовались полученные в ФГУ «Российский научный центр рентгенологии Росмедтехнологий» (Москва) распределения эффективного атомного номера. На рис. 5 показаны результаты реконструкции распределения эффективного атомного номера онкологической опухоли с микрокальцинатами и здорового участка молочной железы. Как видно, распределение  $Z$  характеризуется большей контрастностью и резкостью.

Результативность реконструкции эффективного атомного номера оценивалась среднеквадратичным отклонением реконструируемого распределения от фактического.

Как показали исследования, имеет место оптимальная энергия, при которой ошибки минимальны. Увеличение числа исходных фотонов приводит к уменьшению ошибки (рис. 6, 7), однако, начиная со 100...200 тыс., уменьшение ошибки несущественно.

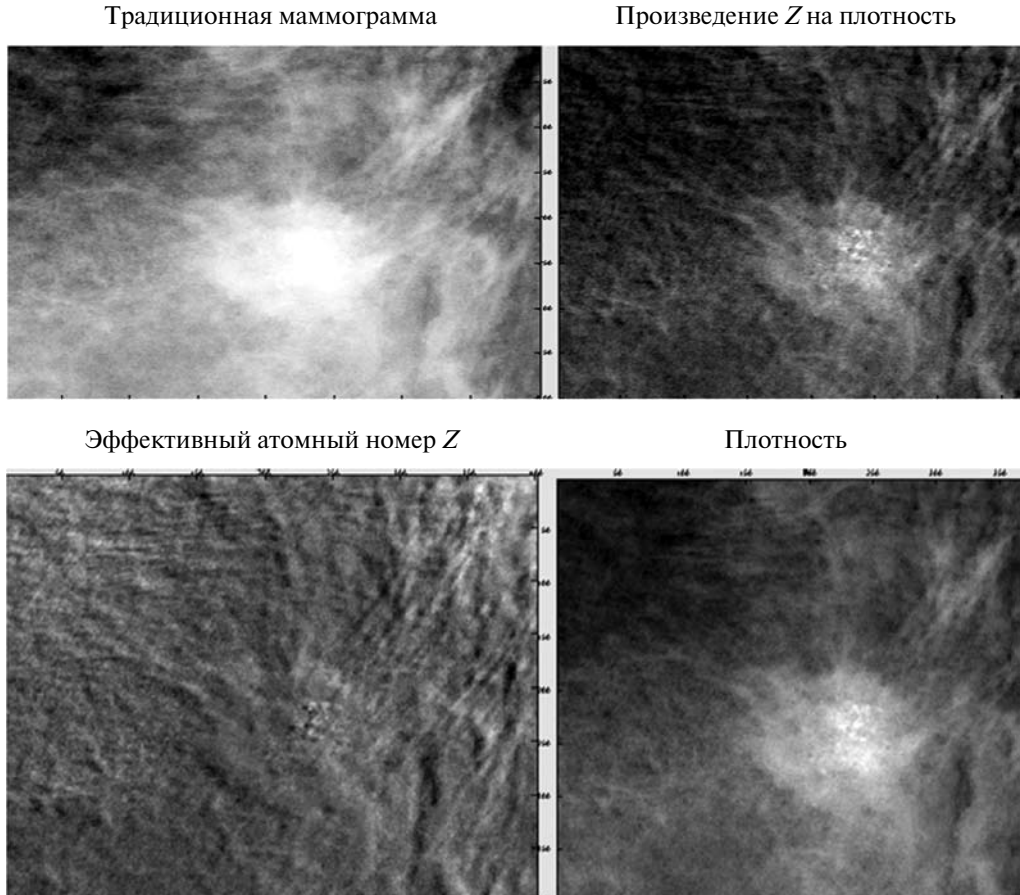


Рис. 5. Результаты реконструкции

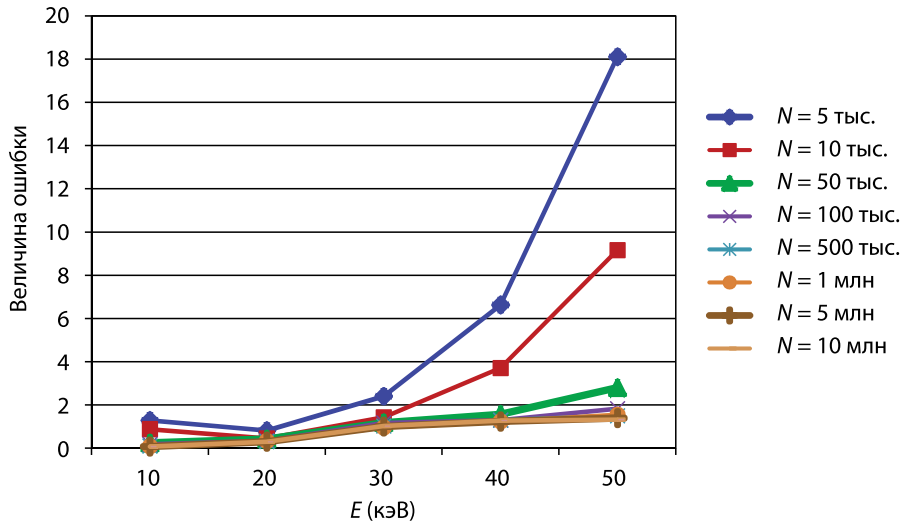


Рис. 6. Зависимость ошибки при восстановлении атомного номера от энергии

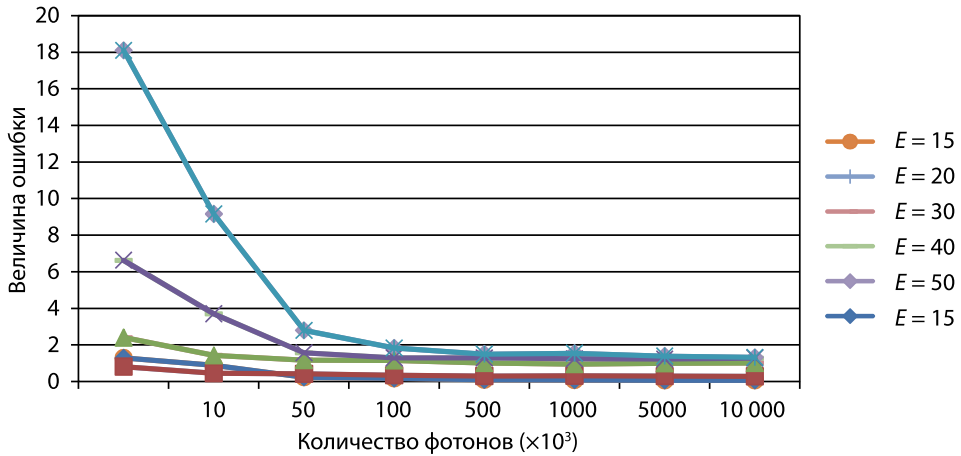


Рис. 7. Зависимость ошибки при восстановлении атомного номера от исходного числа фотонов

Предлагаемая методика также позволяет получить трехмерное изображение онкологической опухоли в трехмерном представлении распределения эффективного атомного номера, т. е. провести томосинтез распределения  $Z$ . Здесь встает проблема восстановления числа рассеянных фотонов по числу зарегистрированных. В связи с этим было проведено моделирование многоактного процесса взаимодействия рентгеновского излучения с весьма простым объектом.

Применяя тот же подход в нахождении распределения коэффициента связи общего числа рассеянных фотонов с числом зарегистрированных рассеянных

фотонов на однородном объекте, можно восстановить распределение фактической плотности в объекте. Графики на рис. 8 показывают распределение общего количества рассеянных фотонов и рассеянных фотонов, зарегистрированных детекторами, расположенными вокруг объекта. Данные реконструкции получены при учете числа рассеянных фотонов слева, справа, сверху и снизу молочной железы. Это доказывает возможность проведения томосинтеза распределения эффективного атомного номера в молочной железе.

Алгоритм идентификации распределения эффективного атомного номера включает:

- восстановление исходного числа фотонов  $N_0$  (на основе эталонной пластины);
- отношения линейных коэффициентов комптоновского рассеяния и полного поглощения;
- распределения эффективного атомного номера;
- распределения фактической плотности;
- распределения линейных коэффициентов полного поглощения, комптоновского рассеяния и фотопоглощения.

Регистрация распределения рассеянного и трансмиссионного излучений осуществляется посредством системы сканирования и детектирующей части.

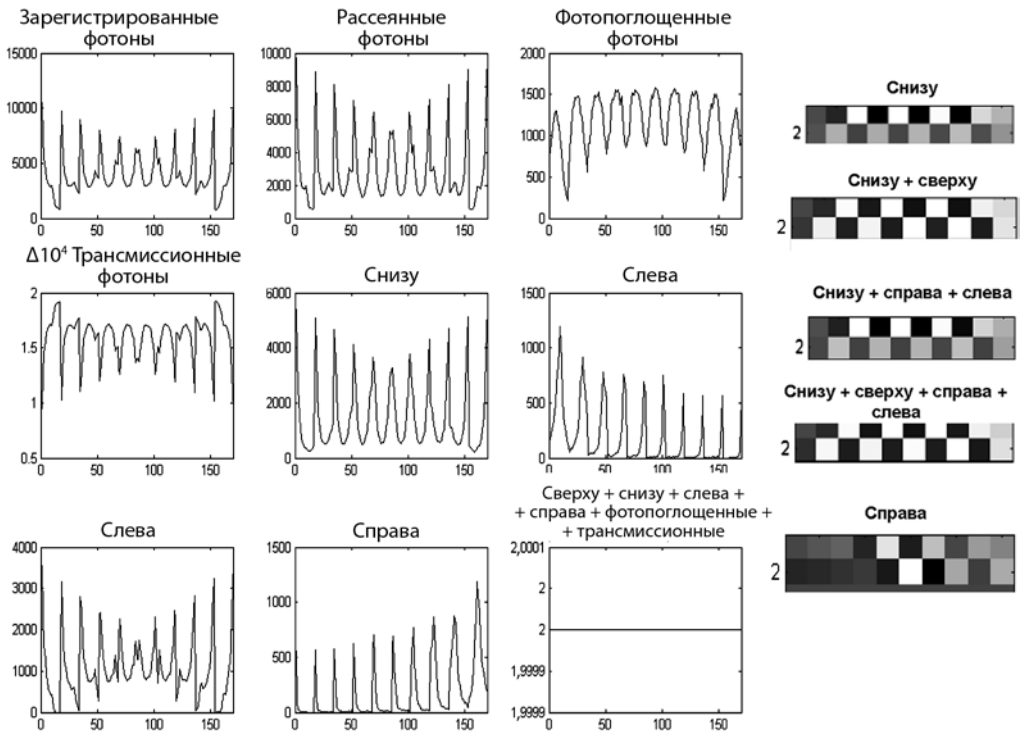


Рис. 8. Восстановление числа рассеянных фотонов



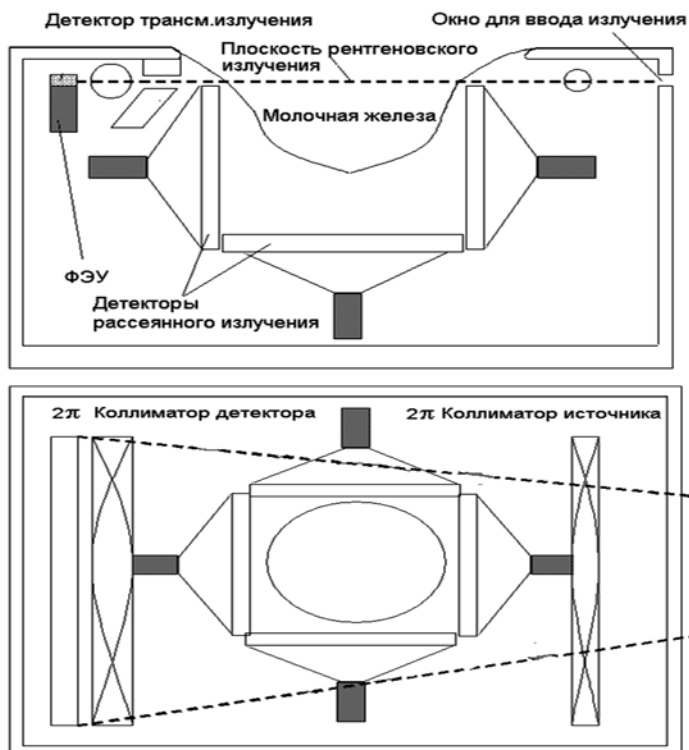


Рис. 9. Схема сканирования при горизонтальном позиционировании

Для предотвращения регистрации рассеянного излучения детектор трансмиссионного излучения, представляющий собой параллелепипед кристалла NaI, располагается позади цилиндрического коллиматора с двумя  $\pi$ -прорезями.

Детектор рассеянного излучения представляет собой набор больших кристаллов, которые располагаются вокруг молочной железы таким образом, чтобы обеспечить максимум регистрации рассеянных фотонов.

Горизонтальное сканирование (рис. 9) производится с помощью двух цилиндрических коллиматоров, один из которых имеет две  $\pi$ -прорези, второй (расположенный внутри первого) — две  $\kappa\lambda$ -прорези (например,  $10\pi$ -прорези), что позволяет существенно уменьшить сечение исходного пучка излучения. Для усиления потока электронов используется фотоэлектронный умножитель (ФЭУ).

Вертикальное сканирование осуществляется вертикальным перемещением устройства относительно молочной железы.

Такая система сканирования позволяет исследовать любые прямоугольные участки молочной железы.

При разработке конструкции прибора были решены следующие проблемы:

1. Необходимо было использовать двигатели, позволяющие менять положение основного устройства сканирования на минимальное расстояние.

Первоначально предполагалось использовать шаговые двигатели, однако из-за их склонности к проявлению резонанса решено было использовать более дорогостоящие сервоприводы.

2. Основной была выбрана схема горизонтального сканирования, так как исследование занимает более продолжительное время, нежели стандартная рентгенология. В связи с этим основное устройство сканирования было размещено на штырях, крепящихся посредством шарниров. Используемые в данной модели сервоприводы имеют разную скорость, в связи с чем устройство меняет не только положение относительно плоскости, на которой размещается пациент, но и угол наклона, что позволяет позиционировать рентгеновский луч на детекторы трансмиссионного излучения.

**Выводы.** На сегодняшний момент существует возможность создания диагностического прибора, который обладает следующими преимуществами:

- выявляет скопления микрокальцинатов на начальной стадии в объекте исследования (молочной железе);
- определяет изменение плотности в объекте;
- позволяет производить диагностику на подвижном объекте.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Горшков В. А.* (2001) Способ томографической оценки распределения плотности и эффективного атомного номера вещества. Пат. РФ 2168717М. Бюл. 2001. № 5.
- Горшков В. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П.* (2008) Визуализация распределения эффективного атомного номера в маммографии // Контроль. Диагностика. 2008. № 11. С. 33–35.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П.* (2006) Рассеянное рентгеновское излучение в диагностике заболеваний молочной железы // Мед. техника. 2006. № 4. С. 4–7.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П.* (2009) Особенности рентгенологической визуализации молочной железы на основе идентификации распределения эффективного атомного номера // Мед. визуализация. 2009. № 2. С. 95–99.
- Рожкова Н. И., Горшков В. А., Прокопенко С. П., Кириленко К. Г.* (2007) Маммография на рассеянном неколлимированном излучении. Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование // Сб. тр. 3-й Международ. научно-практич. конф. «Исследование, разработка и применение высоких технологий в промышленности». СПб., 2007.
- Bliznakova K., Kolitsi Z., Pallikarakis N.* Dual-energy mammography: simulation studies // *Physics in Medicine and Biology*. 2006. V. 51. P. 4497–4515.
- Boone J. M., Shaber G. S., Tecotzky M.* (1990) Dual energy mammography: a detector analysis // *Medical Physics*. 1990. V. 17. P. 665–675.
- Gorshkov V. A., Kröning M., Anosov Y. V., Dorjgochoo O.* (2005) X-ray scattering tomography // *Nondestructive Testing and Evaluation*. Sept. 2005. V. 20. Nr. 3. P. 147–157.
- Gorshkov V. A., Kröning M., Anosov Y. V., Kuzelev N. R., Yumashev V. M., Kosarev L. I., Samossadny V. T., Miloserdin V. Yu.* (2003) X-ray tomography on the base of non-collimat-

ed Radiation // *Computed Tomography and Image Processing for Industrial Radiology*. Berlin. 2003. P. 9.

*Lewin J. M., Isaacs P. K., Vance V., Larke F. J.* (2003) Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility // *Radiology*. 2003. V. 229. Nr. 1. P. 261–268.

## **MAMMOGRAPH ON SCATTERING X-RAY EMISSION**

**K. V. Kirilenko**

*Space Research Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow*

This article deals with a new technology of mammography that makes it possible to calculate accumulation of tiny calcifications, which are characterised by the raised atomic number. A side benefit of the given device is theoretical possibility to make reconstruction on floating body. The algorithm of identification of distribution of effective atomic number and device design is considered.

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	3
<b>1. НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЕРДЦЕ, ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ И НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА</b>	
<i>Е. Д. Суровяткина</i> Явление мультистабильности в динамике электрической активности сердечной клетки человека .....	9
<i>Г. Г. Иванов, А. Эльгаили, М. Ахмед, А. М. Каждан, М. Ю. Орквасов</i> Новые методы электрокардиографической диагностики: состояние проблемы и перспективы развития .....	21
<i>С. Н. Кислая, М. Ю. Орквасов, Т. В. Павлюк, Г. Г. Иванов, А. М. Каждан</i> Анализ баланса водных секторов методом биоимпедансометрии у больных гипертонической болезнью .....	24
<i>А. Эльгаили, М. Ахмед, А. М. Каждан, Т. В. Павлюк, М. Ю. Орквасов, Г. Г. Иванов</i> Оценка тяжести течения и отдаленного прогноза острого коронарного синдрома при использовании методов ЭКГ высокого разрешения, дисперсионного картирования .....	36
<i>А. Эльгаили, М. Ахмед, Т. В. Павлюк, Ю. Н. Стрельникова, Н. А. Зенова, М. Ю. Орквасов, Г. Г. Иванов</i> Показатели дисперсионного картирования ЭКГ при проведении нагрузочных тестов .....	42
<b>2. ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИЙ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ С РАЗЛИЧНОЙ ФОРМОЙ ИМПУЛЬСА</b>	
<i>В. А. Востриков</i> Эффективность и безопасность электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий .....	55
<i>В. А. Востриков, Б. Б. Горбунов, К. А. Мамекин</i> Анализ биполярного импульса дефибриллятора DEFIGARD 5000 .....	73
<i>Б. Б. Горбунов</i> Оценка эффективности монополярных импульсов дефибрилляции методом характеристической энергии .....	81
<b>3. СОЛНЕЧНАЯ АКТИВНОСТЬ: ОТ ЗАДАЧ КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b>	
<i>Т. К. Бреус</i> Космическая и земная погода и их влияние на здоровье и самочувствие людей .....	99

<i>Ю. И. Гурфинкель, Н. В. Каце, О. В. Макеева, В. М. Михайлов</i> Возможности использования неинвазивной компьютерной капилляроскопии в космической медицине и в клинической практике. . . . .	111
<i>В. А. Ожередов, Т. К. Бреус, Ю. И. Гурфинкель, Б. А. Ревич, Т. А. Митрофанова</i> Линейное и нелинейное распознавание признаков неблагоприятных метео- и геомагнитных условий в отношении заболеваний инфарктом миокарда и гипертонической болезнью . . . . .	123
<i>Т. А. Зенченко, А. М. Мерзлый, Т. К. Бреус</i> Характерные типы реакций на действие земной и космической погоды у здоровых людей и больных с артериальной гипертензией . . . . .	141
<i>Р. М. Заславская, Т. В. Лилица, Э. А. Щербань, С. И. Логвиненко</i> Мелатонин (мелаксен) в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Мелатонин — адаптоген для метеочувствительных больных стенокардией и артериальной гипертензией. . . . .	156

#### 4. НЕЛИНЕЙНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В РЕНТГЕНОВСКОЙ МАММОГРАФИИ

<i>В. А. Горшков, Н. И. Рожкова, С. П. Прокопенко</i> Двухэнергетическая делительная маммография. . . . .	173
<i>К. В. Кириленко</i> Маммограф на рассеянном рентгеновском излучении . . . . .	193

Научное издание

**Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии**  
**Физические подходы и клиническая практика**

**Выпуск 2**  
**Таруса, 8–10 мая 2009 года**

*Под редакцией Р. Р. Назирова*

Заведующая редакцией *Игнатова Е. С.*

Ведущий редактор *Климкин М. С.*

Редактор *Корниленко В. С.*

Корректор *Федотова А. Л.*

Художник *Терехова Г. Д.*

Компьютерная верстка *Комаровой Н. Ю.*

Директор издательства *Чепыжов В. В.*

Подписано в печать \_\_. \_\_. 2010.

Формат 70×100/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Newton. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 16,74. Тираж 100 экз. Заказ №

ООО «Издательство «КДУ», 119234, а/я 587.

Тел./факс: (495) 939-57-32, 939-44-91.

E-mail: [kdu@kdu.ru](mailto:kdu@kdu.ru) [Http://www.kdu.ru](http://www.kdu.ru)

Отпечатано в типографии КДУ

Тел./факс: (495) 939-40-36.

E-mail: [press@kdu.ru](mailto:press@kdu.ru)