М.Галкин, Г.Змиевской,
А.Ларюшин, В.Новиков

КАРДИОДИАГНОСТИКА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММ С ПОМОЩЬЮ ДВУХКАНАЛЬНОГО ПЛЕТИЗМОГРАФА

Число сердечно-сосудистых заболеваний в мире неуклонно растет, и улучшение методов их лечения не обеспечивает нужного успеха. Выявить болезнь на ранней стадии, применить профилактику, провести лечение и не допустить критического состояния могут скрининговые и диагностические приборы. Они упрощают процедуру обследования и сохраняют информативность результатов для лечащего врача. В этом им помогает метод фотоплетизмографического исследования периферического кровотока.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ

Несмотря на опыт, есть некая неопределенность в том, как формируется и что дает фотоплетизмограмма (ФПГ). Считается, что ее постоянная составляющая связана с фиксированным объемом крови и поглощением излучения тканями лоцируемого участка, а пульсовая составляющая – с изменением объема крови этого участка при сердечном сокращении (рис.1) [1].

Поглощение излучения тканями зависит от длины волны. Так, оксигемоглобин HbO_2 и дезоксигемоглобин Hb имеют различные коэффициенты поглощения для λ=660 и 910 нм, определяемые их спектрами поглощения (рис.2).

Эта зависимость определяет работу пульс-оксиметров, оценивающих соотношение между HbO_2 и Hb на лоцируемом участке. При его изменении, например при окклюзии, сигнал ФПГ также будет изменяться. То есть амплитуда сигнала ФПГ может меняться: при изменении объема артериальной крови, при дыхании, изменении активности симпатической нервной системы, изменениях перфузии и т.п. [2,3]. Амплитуда сигнала меняется и при поднятии руки, так как это изменяет трансмуральное давление. В работах [4–6] отмечалось, что амплитуда сигнала критична к ряду возмущающих факторов, например к температуре объекта, но при этом форма сигнала меняется мало. Похожая картина наблюдалась при введении в артерию сосудорасширяющих веществ [7]. В этой работе применялась двухканальная

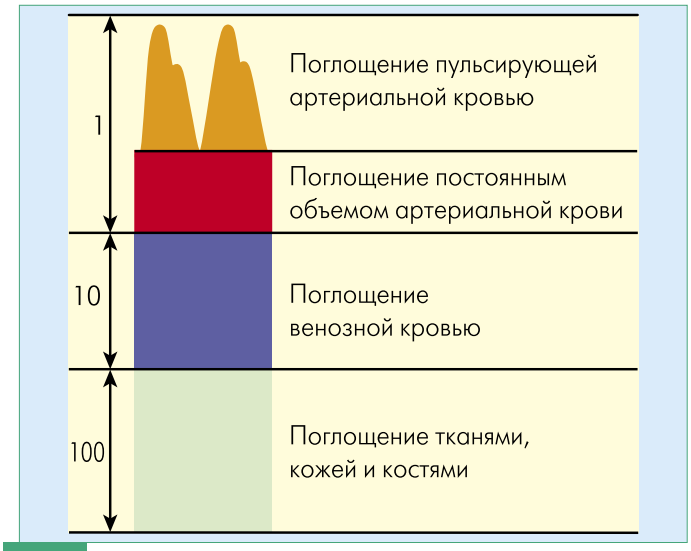

Рис.1 Поглощение оптического излучения при пульсовом кровенаполнении. Слева указаны цифры, пропорциональные оптической плотности каждого участка

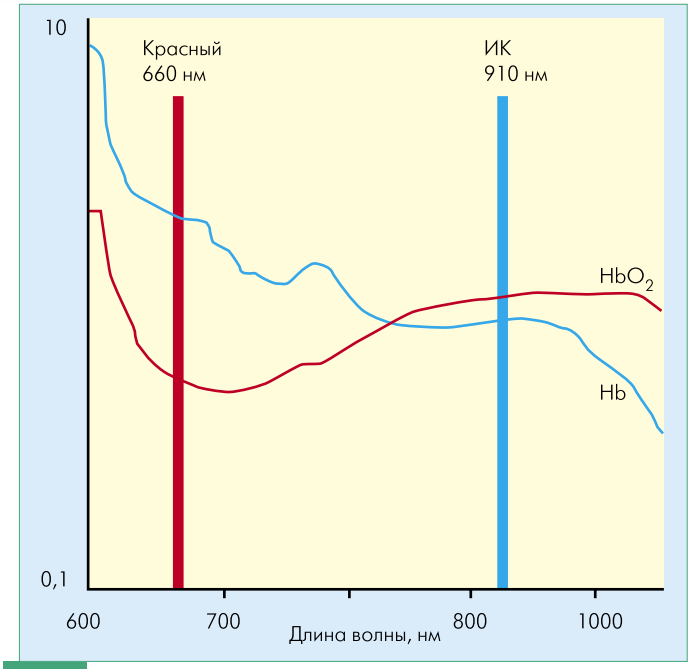

Рис.2 Спектры поглощения оксигемоглобина (HbO_2) и дезоксигемоглобина (Hb)

регистрация ФПГ (сигнал снимался как с той руки, в плечевую артерию которой вводилось лекарство, так и с другой). При этом на руке, в которую вводилось лекарство, амплитуда сигнала заметно возрастала, а на другой – практически не менялась. Форма же сигнала ФПГ на обеих руках не изменялась [7].

Анализируя опубликованные данные, можно сделать вывод, что на форму пульсовой волны влияет характер кровообращения, а значит, морфологический анализ сигнала ФПГ позволит диагностировать нарушения в системе кровообращения.

Анализ сигналов ФПГ ведется с 30-х годов прошлого века [8], что позволило физиологам дать их классификацию [9], см. табл.1 (здесь рост класса соответствует увеличению возраста пациента и жесткости артерий).

БИОФИЗИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ

Большинство физиологов применяют классификацию табл.1, но она носит описательный характер и не дает количественных параметров сигнала.

Более сложный подход к морфологическому анализу сигнала ФПГ предложен в работах [10–12], где использовалась 2-я производная этого сигнала. Такой анализ позволяет связать патологии пациентов с определенными математическими выражениями, содержащими 2-ю производную, однако они пока не подтверждены физиологическими и клиническими характеристиками. Это значит, что такой анализ прогнозирует только статистику закономерностей, а не моделирует физиологию работы организма. Для обработки статистики закономерностей требуется иметь единую базу данных ФПГ, на которой можно было бы проводить статистическую обработку данных. Этот подход сложно реализовать, так как трудно организовать непрерывную проверку адекватности результатов в клинике. Поэтому практическая медицина не спешит признавать полезность абстрактного математического анализа.

Несмотря на это, в сигнале ФПГ был выделен ряд параметров, связанных с физиологией. К ним относятся: *индекс жесткости* SI (stiffness index) и *индекс отражения* RI (reflection index) (рис.3).

В работе [13] была экспериментально (на 60 пациентах) получена передаточная функция (ПФ), описывающая связь между ФПГ и пульсовым кровенаполнением. Она позволяет проводить сравнительный анализ показателей сигнала ФПГ с точки зрения гемодинамики крови, а именно: пульсового изменения давления крови и просвета сосудов во время продвижения пульсовой волны. На этой ПФ была построена биофизическая модель, дающая качественное объяснение установленной зависимости.

Согласно предложенной модели, при распространении пульсовой волны по артериям происходит их расширение, и они принимают бочкообразную форму. Когда давление крови в аорте возрастает, происходит расширение сосуда, поэтому давление повышается неравномерно по длине сосудистого русла. Благодаря расширению аорты происходит определен-

Таблица 1. Общепринятая классификация сигналов ФПГ

Класс	Форма сигнала	Примечание
1		Отчетливо видна впадина на нисходящей части кривой ФПГ. Этот класс характерен для молодых пациентов
2		Нет впадины, на ее месте есть горизонтальный участок
3a		Нет впадины и горизонтального участка, но есть резкое изменение угла спадающей части ФПГ
3b		Нет впадины и горизонтального участка, но есть резкое изменение угла спадающей части ФПГ на нисходящей части; на восходящей части есть изменение угла подъема кривой
4		Нет впадины, горизонтального участка и скачка угла; кривая ФПГ имеет сглаженную форму. Этот класс характерен для пожилых пациентов

Таблица 2. Параметры ФПГ сигнала, полученного при помощи ФИПК-2К

Параметры			Описание
Статические параметры ФПГ	Основные параметры	A_1	Амплитуда главного максимума
		A_2	Амплитуда локального минимума
		A_3	Амплитуда локального максимума
		A_4	Амплитуда главного минимума
	Комбинационные параметры	$\Delta A_1 = A_1 - A_4$	Относительная амплитуда главного максимума
		$\Delta A_2 = A_2 - A_4$	Относительная амплитуда локального минимума
		$\Delta A_3 = A_3 - A_4$	Относительная амплитуда локального максимума
		$RI = \Delta A_3 / \Delta A_1$	Индекс отражения
		$SI = \frac{Рост\,[м]}{T_{A3} - T_{A1}}$	Индекс жесткости
		$HEI = 1 - \frac{\Delta A_2 + \Delta A_3}{2 \cdot \Delta A_1}$	Индекс эффективности сердца
		$Phase_{min} = (T_{A4})_{ref} - (T_{A4})_{ocl}$	Фазовый сдвиг между опорным и окклюзионным каналами по главным минимумам
		$HR = (T_{A4})_{i+1} - (T_{A4})_i$	Мгновенная частота сердечных сокращений
	Статистические параметры	$\overline{\Delta A_1} = \frac{1}{N} \cdot \sum_i^N (\Delta A_1)_i$	Среднее значение амплитуды главного максимума по выборке из N сердечных сокращений
		$\overline{\Delta A_2} = \frac{1}{N} \cdot \sum_i^N (\Delta A_2)_i$	Среднее значение амплитуды локального минимума по выборке из N сердечных сокращений
		$\overline{\Delta A_3} = \frac{1}{N} \cdot \sum_i^N (\Delta A_3)_i$	Среднее значение амплитуды локального максимума по выборке из N сердечных сокращений
		$\overline{HR} = \frac{1}{N} \cdot \sum_i^N (HR)_i$	Среднее значение частоты сердечных сокращений по выборке из N сердечных сокращений
		$HRV = \frac{HR_{max} - HR_{min}}{\overline{HR}}$	Индекс вариабельности сердечного ритма
Динамические параметры ФПГ	Амплитудные параметры	base	Величина ФПГ-сигнала во время окклюзии
		Δ_1	Амплитуда первого постокклюзионного максимума
		Δ_2	Амплитуда первого постокклюзионного минимума
	Релаксационные параметры	t_1	Время нарастания первого постокклюзионного максимума
		t_2	Время между первыми постокклюзионными максимумом и минимумом
		$T_{relax}^{0,1-0,9}(\Delta A_1)$	Время восстановления сигнала ФПГ по относительной амплитуде главного максимума до нового стационарного значения после окклюзии по уровням 10–90% от нового стационарного значения
		$T_{relax}^{0,1-0,9}(Phase_{min})$	Время восстановления сигнала ФПГ по фазовому сдвигу до нового стационарного значения после окклюзии по уровням 10–90% от нового стационарного значения
		$max(Phase_{min})$	Максимальное значение фазового сдвига, вычисленного по главным минимумам
	Параметры окклюзии	P_{base}	Давление в манжете, при котором стал появляться первый постокклюзионный максимум
		$P_{clamp}^{0,1 \cdot \Delta A_1}$	Давление в манжете во время пережатия, при котором относительная амплитуда главного максимума стала равна 1/10 стационарного значения

ное демпфирование давления крови. А этот процесс зависит от возможности аорты расширяться. В месте разветвления артерия не может расширяться настолько, чтобы сглаживать пульсовую волну давления, что приводит к локальному увеличению давления в этом месте, а значит, к появлению отраженной волны. Хотя дерево артерий имеет много таких мест, суммарное отражение можно приближенно аппроксимировать одной волной.

Такой подход правомерен, так как множество отдельных волн снова пройдут по демпфирующим участкам сосудистого русла, которые, как фильтр нижних частот, сгладят пульсации давления на выходе. Итак, сигнал ФПГ – это сумма прямой и отраженной от нижних конечностей волн. Чем больше жесткость артерии, тем меньше она расширяется при движении пульсовой волны, что приводит к большему давлению крови в аорте. Возросшее давление пульсовой волны уменьшит время прохождения отраженной волны от мест разветвления к месту регистрации. Индекс жесткости артерии начнет увеличиваться, поэтому показатель SI имеет прямую связь с физиологией – он отражает податливость артериальной стенки к пульсовому кровенаполнению. Второй показатель – индекс отражения RI – соответствует величине отраженной волны.

У пациентов независимо друг от друга возможно изменение обоих индексов. Величина отраженной волны зависит от тонуса артериол, поэтому может иметь большую амплитуду.

Установление параметров ФПГ, отражающих физиологию отклика сосудистой системы на внешнее воздействие, – сложная задача. Утверждать, что индексы жесткости и отражения адекватно описывают состояние сосудистого русла, нет никаких оснований. Трудно математически описать достаточно сложную форму ФПГ, используя два параметра. Поэтому нужно выявлять новые закономерности между параметрами сигнала и характеристиками сердечно-сосудистой системы.

Для выявления характеристик периферического кровообращения нужно работать в изобестической точке (805 нм), чтобы исключить влияние, вызванное изменением соотношения HbO_2 и Hb на лоцируемом участке. Применяемые пульс-оксиметры и фотоплетизмографы не позволяют этого, поэтому был разработан новый 2-канальный фотоплетизмограф ФИПК-2К. Он производит диагностику функционального состояния эндотелиальной ткани. Изучение функции эндотелия и установление его роли в патогенезе таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга и нижних конечностей, гипертония и др., диктует необходимость создания неинвазивного теста для ее оценки [14].

Прибор ФИПК-2К проводит диагностику за несколько минут в три этапа. Первый – это регистрация основных показателей сигнала ФПГ. Он длится 1–5 минут и зависит от

того, как быстро стабилизируются показатели ФПГ у пациента. На втором этапе создают искусственную гиперемию с помощью манжеты для измерения кровяного давления. Она длится пять минут, после чего воздух стравливают из манжеты (третий этап), восстанавливая кровообращение у пациента. Этот этап наиболее информативен для диагностики. Данный процесс можно описать в рамках биофизической модели.

После снятия давления скорость кровотока быстро растет (на 300–800% от исходного), что приводит к росту напряжения сдвига в плечевой артерии, прикладываемого к поверхности эндотелиальных клеток, а этот рост напряжения – к активации синтеза оксида азота эндотелиальными клетками [15,16]. Повышение концентрации оксида азота влияет на мышечный тонус артерии, приводя к вазодилатации [17] и к увеличению амплитуды сигнала ФПГ, после чего стенка артерии постепенно возвращается в исходное состояние.

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ СИГНАЛОВ ФПГ ПРИ РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИИ

Для выявления параметров сигнала ФПГ сначала опишем их (рис.4). Параметры можно разделить на группы, используя их связь с упомянутыми выше моделями. В результате получим классификацию параметров, приведенную в табл.2. Из них параметры RI, SI, HR (heart rate) относятся к традиционным характеристикам сердечно-сосудистой системы. Для остальных нужны пояснения.

Группа статических параметров характеризует ФПГ, снятую у пациента в спокойном состоянии. Подгруппа основных параметров A_1–A_4 и относительные амплитуды ΔA_1–ΔA_3 необходимы для расчета других показателей.

Рассмотрим *индекс эффективности сердца* HEI (heart efficiency index). Исходя из гипотезы о формировании сигнала ФПГ из двух волн, отраженная волна может возвращаться к сердцу настолько быстро, что начнет противодействовать систолическому давлению. Значит, сердце при сокращении будет тратить часть энергии на компенсацию отражения, и эффективность сокращения уменьшится. Чем меньше отраженная волна влияет на систолическую, тем больше индекс эффективности сердца. В противном случае индекс эффективности сердца может упасть до нуля (как у пациентов, имеющих ФПГ классов 3a, 3b и 4, табл.1). У этих пациентов сердце не работает эффективно из-за отсутствия демпфирования

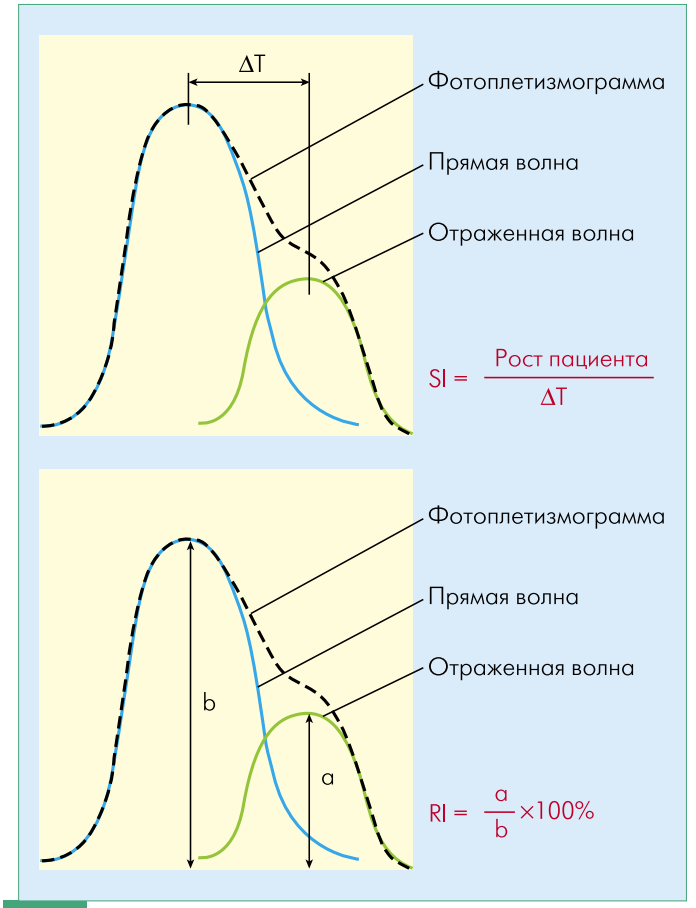

Рис.3 Индекс жесткости SI и индекс отражения RI

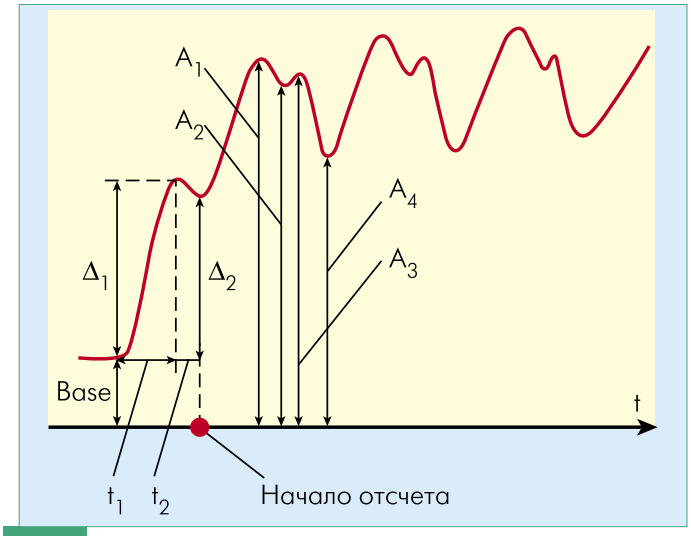

Рис.4 Основные параметры ФПГ-сигнала

пульсовой волны и мгновенного ее возвращения. Индекс HEI необходимо применять к молодым пациентам и тем, у кого начинается заболевание сердечно-сосудистой системы.

Параметр $Phase_{min}$ нужен для дальнейших вычислений. Он отражает фазовый сдвиг между сигналами, снятыми с руки, на которой не будет проводиться окклюзия (опорный сигнал) и с другой руки, на которую надета манжета.

Фазовый сдвиг связан с гемодинамикой. После снятия окклюзии возросший поток крови вызывает большие деформации сдвига, которые влияют на клетки эндотелия, выделяющего в кровь оксид азота, действующего на мышечный аппарат артерии и вызывающего ее расширение. Диаметр артерии при этом растет, а скорость кровяного потока падает. Однако при увеличении диаметра артерии общий объем крови в конечности после окклюзии становится больше, что приводит к лучшему демпфированию пульсовой волны. Если рассматривать электрическую аналогию, артерия – это RC-фильтр. Его время релаксации (t_{relax}=RC) зависит от сопротивления кровотоку и емкости, а емкость сильно меняется после окклюзии. Изменение t_{relax} после окклюзии приводит к изменению фазового сдвига между RC-фильтрами руки, используемой для опорного сигнала, и той, где проводилась окклюзия. Чем больше увеличится диаметр артерии после окклюзии, тем больше будет емкость в руке для крови, а значит и фазовый сдвиг между сигналами. То есть, фазовый сдвиг отражает увеличение просвета артерии и может использоваться, как и амплитудный критерий, но он более помехозащищен от влияния внешних условий и движений пациента.

Аналогично рассмотренному, параметр $max(Phase_{min})$ отражает максимальную податливость артерий. Чем он больше, тем большее давление пульсовой волны могут выдержать артерии, что и наблюдается у спортсменов-спринтеров.

Параметр HRV (heart rate variable) показывает, насколько меняется сердечный ритм пациента во время процедуры. При появлении аритмии он меняется и явно отражает физиологию. При диагностике опытный врач способен сам по графику ФПГ выявить аритмию, но количественно она характеризуется индексом HRV.

Параметр Δ_1 соответствует ударному объему кровотока (УОК). Сразу после окклюзии по артерии проходит первая систолическая волна. Чем больше УОК, тем больше амплитуда Δ_1. Амплитуда Δ_2 характеризует податливость артерий (кровь оттекает от руки с задержкой по времени, так как давление в манжете уменьшается постепенно). Расширение артерии приводит к уменьшению сигнала (чем больше расширение, тем меньше амплитуда Δ_2). При атеросклерозе амплитуда Δ_2 отсутствует.

Время нарастания первого постокклюзионного максимума t_1 определяется объемом крови при сердечном сокращении за время систолы, а время t_2 – временем релаксации артерии (его можно использовать для построения модели процесса демпфирования артерией пульсовой волны).

Параметры $T_{relax}^{0,1-0,9}(\Delta A_1)$ и $T_{relax}^{0,1-0,9}(Phase_{min})$ отражают время, в течение которого эндотелиальные клетки борются с возросшим кровяным потоком и восстанавливают кровообращение. Амплитудный (в отличие от фазового) способ фиксации окончания переходного процесса после окклюзии очень чувствителен к помехам.

Параметры P_{base} и $P_{clamp}^{0,1\cdot\Delta A_1}$ прямо связаны с систолическим давлением. Отметим, что при выраженном атеросклерозе они могут сильно отличаться от систолического давления, так как невозможно полностью перекрыть кровоток из-за кальциноза артериальных стенок.

Описанный набор параметров частично используется при обработке данных, полученных с помощью ФИПК-2К. Уже разработаны алгоритмы машинного поиска главных максимумов и минимумов, частоты сердечного сокращения и фазового сдвига, позволяющие анализировать данные, используя программы-интерпретаторы, дающие затем возможность дополнять и корректировать набор параметров.

Задача определения параметров отклика организма на заданное воздействие составляет основу дозиметрии. Построение зависимости "воздействие-отклик" позволяет управлять самим воздействием.

При известной *функции "воздействие-отклик"* (ФВО) можно решать и другую задачу дозиметрии – прогноз отклика. Если результаты воздействия определяются большим и заранее неизвестным количеством параметров, то построение ФВО затруднено, но не так безнадежно, как это представлено в [18]. Биология сегодня – область наиболее эффективного внедрения методов физики и математики. Это же справедливо и для биомедицинской оптики, называемой также биофотоникой, которая интенсивно развивается [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Kamal A.A. et al.** Skin photoplethysmography: a review. – Comput. Methods Programs Biomed., 1989, v.28, p.257.
2. **Johansson A., Oberg P.A.** Estimation of respiratory volumes from the photoplethysmographic signal. Pt.I: experimental results. Med. Biol. Eng. Comput. 1999, v.37, p.42.; Pt.2: a model study. Ibid, p.48.
3. **Nitzan M. et al.** The variability of the photoplethysmographic signal – a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. – Physiol. Means, 1998, v.19, p.93.
4. **Lax H. et al.** Studies of the arterial pulse wave and its modification in the presence of human arteriosclerosis. – J. Chronic. Dis., 1956, v.3, p.618.
5. **Hertzman A.B.** The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. – Am. J. Physiol., 1939, v.124, p.328.
6. **Hertzman A.B., Spealman C.R.** Observations on the finger volume pulse recorded photo-electrically. – Am. J. Physiol., 1937, v.119, p.334.
7. **Chowienczyk P.J. et al.** Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. – J. Am. Coll. Cardiol., 1999, v.34, p.2007.
8. **Dillon J.B., Hertzman A.B.** The form of the volume pulse in the finger pad in health, arteriosclerosis, and hypertension. – Am. Heart J., 1941; v.21, p.172.
9. **Dawber T.R. et al.** Characteristics of the dichotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. – Angiology, 1973, v.24, p.244.
10. **Takazawa K. et al.** Assessment of vasoactive agents and vascular aging by second derivative of the photoplethysmograph waveform. – Hypertension, 1998, v.32, p.365.
11. **Takada H. et al.** Acceleration plethysmography to evaluate aging effect in cardiovascular system. – Med. Progress Technol., 1997, v.21, p.205.
12. **Imanaga I. et al.** Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility. – Jpn. Heart J., 1998, v.39, p.775.
13. **Millasseau S.C. et al.** Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. – Hypertension, 2000, v.36, p.952.
14. **Vita J.A., Keaney J.F., Jr.** The clinical implications of endothelial dysfunction. – J. Am. Coll. Cardiol., 2003, v.42, No.7.
15. **Мелькумянц А.М., Балашов С.А.** Скорость кровотока – постоянно действующий фактор дилатации артерий. – Бюл. экспериментальной биологии и медицины, 1985, №1, с.7.
16. **Мелькумянц А.М., Балашов С.А.** Обусловленная эндотелием регуляция артерий соответственно напряжению сдвига. – Роль эндотелия в физиологии и патологии сосудов. – М., 1989, т.38, с.27.
17. **Осадчий Л. И. и др.** NO-зависимый механизм реакций системной гемодинамики. – Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2004, т.90, №8, с.490.
18. **Рогаткин Д.А.** Неинвазивные оптические диагностические технологии для медицины. – Лазер-Информ, 2003, №23 (278), с.2.
19. **Biophotonics.** Optical Science and Engineering for the 21st Century. Ed. By Xun Shen and R. Van Wijk. – N.Y.: Springer Science+Business Media, 2005. – 222p.