На правах рукописи

ТУРУШЕВ НИКИТА ВЛАДИМИРОВИЧ

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕГИСТРАЦИИ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК МИОКАРДА С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

специальность: 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск - 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ)

Научный руководитель: **Авдеева Диана Константиновна,** доктор технических наук, доцент.

Официальные оппоненты: **Новиков Алексей Алексеевич**, доктор технических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», профессор кафедры «Машиностроение и материаловедение»

Чухланцева Марина Михайловна, кандидат технических наук, доцент, директор ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Томской области»

Ведущая организация: Открытое акционерное общество научно-производственное объединение «Экран» (г. Москва)

Защита состоится «_27_» декабря 2016 г. в 17:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.269.09 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634028, г. Томск, ул. Савиных, д.7, ауд.215.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634034, г. Томск, ул. Белинского, 53, и на сайте: http://portal.tpu.ru/council/916/worklist

Автореферат разослан «___» ноября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доцент, к.т.н. Васендина Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Одной из наиболее распространенных патологий, встречающихся в медицине, является патология работы сердца, приводящая к смерти. Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место по количеству вызванных смертей. Согласно статистике Всемирной организации здоровья (ВОЗ) на 2015 год в мире умерло 17866560 человек от заболеваний сердечно-сосудистой системы, по прогнозам ВОЗ при сохранении текущего состояния здравоохранения и техногенного окружения в 2030 году эта цифра увеличится до 22245272 человек. Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены по всему возрастному спектру человека, три четверти всех смертей зарегистрированы среди населения с низким и средним достатком.

Наиболее коварным видом летального исхода является феномен внезапной сердечной смерти. Внезапная сердечная смерть – это вид скоротечной ненасильственной смерти, вызванной остановкой сердца. Феномен особенно опасен тем, что не обладает ярко выраженными специфичными симптомами, по которым его можно заранее определить и принять необходимые меры для его предотвращения или оказать соответствующую помощь.

Согласно статистическому анализу различных авторов, в США фиксируется от 300000 до 400000 случаев ВСС в год, частота возникновения варьируется от 0,36 до 1,28 на 1000 человек каждый год. В России предположительная частота составляет от 0,8 до 1,6 на 1000 человек в год. Средний показатель случаев ВСС для возрастной группы до 30 лет составляет 1,3 на 100000 человек в год, в то время как для возрастной группы от 60 лет частота значительно увеличивается до 8 случаев на 1000 человек в год.

Большой интерес для диагностики на данное время представляет исследование низкоамплитудных потенциалов сердца человека. Организация системы оценки по микропотенциалам степени повреждения или аномального функционирования участков сердца позволит стратифицировать население, проходящее диспансеризацию, по новым категориям риска развития ВСС и предотвратить возможные случаи смерти в будущем.

Процент выживающих после сердечного ареста вне стен больницы составляет 7,6%, поэтому определение рисков возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) и прогнозирование его вероятности является важнейшей задачей для снижения смертности.

45% всех случаев ВСС происходят у людей, у которых не было зарегистрировано болезней сердца при исследованиях в поликлинических условиях.

В настоящее время единственной диагностической аппаратурой, применяемой для глобального мониторинга населения в амбулаторных условиях, является исследование электрической активности сердца.

Регистрация микропотенциалов сердца является актуальной задачей для формирования новой системы стратификации пациентов.

Целью диссертационной работы является разработка и исследование электрокардиографа для неинвазивной регистрации спонтанной активности клеток миокарда с целью раннего обнаружения признаков внезапной сердечной смерти.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать электрокардиографический аппаратно-программный комплекс высокого разрешения для регистрации микропотенциалов сердца в реальном времени без усреднения и фильтрации в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц, уровень которых составляет 1 мкВ, единицы мкВ, десятки и сотни микровольт.
2. Разработать математическое, алгоритмическое и программное обеспечение фазового фильтра для устранения шума аппаратно-программного комплекса в реальном времени с целью стратификации пациентов на группы при электрокардиографическом исследовании в поликлинических исследованиях.
3. Разработать специальную конструкцию наносенсора и медицинского пояса для быстрого наложения наносенсоров на грудную клетку пациента в поликлинических исследованиях.
4. Провести технические испытания разработанного АПК на специальном испытательном оборудовании для оценки их технических характеристик и разрешающей способности.
5. Провести предварительные медицинские исследования аппаратно-программного комплекса на добровольцах, перенесших инфаркт с различными видами патологий сердечно-сосудистой системы, и на группе «норма».

Методы исследований

Теоретические и экспериментальные, основанные на теории измерительных сигналов, прикладной и вычислительной математике, прикладных программах для персонального компьютера, принципах построения современных аппаратно-программных средств.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждаются использованием аттестованного испытательного стенда, прошедшего испытания в Томском центре стандартизации и метрологии, и подтверждены результатами технических испытаний и предварительных медицинских исследований на добровольцах.

Научная новизна работы:

1) Впервые для электрокардиографических исследований разработан электрокардиографический аппаратно-программный комплекс на наносенсорах, способный регистрировать микропотенциалы уровнем 1 мкВ, единицы мкВ, десятки и сотни микровольт в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц в реальном времени без фильтрации в измерительном канале и последующего усреднения при обработке электрокардиосигнала, что

подтверждено техническими испытаниями и предварительными медицинскими исследованиями на добровольцах.

2) Разработано математическое, алгоритмическое и программное обеспечение фазового фильтра для устранения шума аппаратно-программного комплекса в реальном времени с целью стратификации пациентов на группы при электрокардиографическом исследовании в поликлинических исследованиях и разработан алгоритм для ручной коррекции сегментирования электрокардиограмм, форма которых значительно отличается от классической.

3) Впервые по результатам предварительных медицинских исследований доказана связь значений зарегистрированных микропотенциалов в реальном времени с состоянием сердца. Показано, что для ранней диагностики внезапной сердечной смерти необходимо динамическое наблюдение за состоянием спонтанной активности клеток миокарда путем регистрации микропотенцилов в реальном времени и оценки следующих параметров и характеристик:

- амплитуда и длительность микропотенциалов,
- спектр электрокардиосигнала и амплитуда боковых спектральных составляющих,
- гистограммы по амплитудным, средним значениям микропотенциалов и их длительности.

Практическая ценность работы:

1) Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами работ Института неразрушающего контроля ФГАОУ ВО НИ ТПУ, по проекту РФФИ № 12-08-00996 «Исследование искажений тонкой структуры (низкоамплитудных высокочастотных колебаний) биопотенциалов сердца и мозга, вносимых фильтрующими схемами медицинского диагностического оборудования; поиск путей устранения помех с сохранением тонкой структуры уровнем менее 1 мкВ в полосе частот 0 – 150 Гц», 2012-2013 гг., и по проекту ФЦП «Разработка экспериментального образца аппаратно-программного комплекса для неинвазивной регистрации микропотенциалов сердца в широкой полосе частот без фильтрации и усреднения в реальном времени с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти», Соглашение № 14.578.21.0032 от 05.06.2014, 2014-2016 гг.

2) Разработана конструкция наносенсора и медицинского пояса для быстрой установки наносенсоров на груди пациента в условиях поликлиники, программа и методика испытаний аппаратно-программного комплекса, программа и методики предварительных медицинских исследований на добровольцах, необходимые для внедрения результатов работы в серийное производство.

3) Проведены технические испытания аппаратно-программного комплекса и предварительные медицинские исследования на добровольцах в Томском НИИ кардиологии, которые подтверждают возможность регистрации микропотенциалов сердца в реальном времени без фильтрации и

усреднения уровнем 1 мкВ, единицы мкВ, десятки и сотни микровольт в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц, длительностью от 0,3 мс до 100 мс.

Личный вклад автора

Основные научные теоретические и экспериментальные исследования выполнены автором самостоятельно либо при его непосредственном участии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1) Аппаратно-программный комплекс на наносенсорах, способный регистрировать микропотенциалы уровнем 1 мкВ, единицы мкВ, десятки и сотни микровольт длительностью от 0,3 мс до 100 мс, в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц в реальном времени без фильтрации в измерительном канале и последующего усреднения при обработке электрокардиосигнала.

2) Алгоритм фазового фильтра для устранения собственного шума аппаратно-программного комплекса в реальном времени при съёме электрокардиограммы для стратификации пациентов и формирования группы повышенного риска для дальнейшего углубленного исследования.

3) Комплекс параметров и характеристик микропотенциалов сердца для раннего обнаружения признаков внезапной смерти человека:

- амплитуда и длительность микропотенциалов,
- спектр электрокардиосигнала и амплитуда боковых спектральных составляющих,
- гистограммы по амплитудным, средним значениям микропотенциалов и их длительности.

Апробация работы

Основные результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

- Международная конференция студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». – Томск, 22-25 апреля 2014 г.
- Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные техника и технологии». – Томск, 14-18 апреля 2014 г.
- Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Неразрушающий контроль: электронное приборостроение, технологии, безопасность». – Томск, 26-30 мая 2014 г.
- Пятая международная конференция «Нанотехнологии и биосенсоры». – Барселона, Испания, 18-20 декабря 2014 г.
- Международная конференция по мехатронике и механическому дизайну. – Гонконг, Китай, 26-28 декабря 2014 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе: 1 – в изданиях из списка ВАК, 3 – в зарубежных изданиях, рецензируемых базой цитирования SCOPUS. Получено 4 патента на полезную модель. Результаты исследований изложены в 1 отчете по НИР и в двух отчетах о ПНИ, зарегистрированных в ЦИТИС.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы и 7 приложений. Общий объем 303 страницы, в т.ч. рисунков – 142, таблиц – 20, библиография содержит 93 наименования. Общий объём приложений составляет 124 страницы.

В первой главе диссертации сделан аналитический обзор методов и технических средств для обнаружения признаков внезапной сердечной смерти. Дано описание феномена внезапной сердечной смерти и её причин. Показано, что на данный момент единственной диагностической аппаратурой, применяемой для глобального мониторинга населения в амбулаторных условиях, является исследование электрической активности сердца. Отмечается, что, несмотря на высокую информативность электрокардиографии, стандартный подход не позволяет определить признаки внезапной сердечной смерти, особенно среди молодых групп населения, которые также подвергаются риску ВСС. Сделано обоснование проблемы регистрации микропотенциалов сердца в реальном времени и их анализа по результатам предварительных медицинских исследований на добровольцах для понимания процессов, вызывающих микропотенциалы, их корреляцию с факторами риска ВСС. Отмечается, что в существующих на рынке электрокардиографах высокого разрешения используется метод Симсона для оценки поздних потенциалов желудочков и предсердий, основанный на усреднении электрокардиосигналов и фильтрации.

На основании проведенного анализа сделаны следующие выводы:

1. Процент выживающих после сердечного ареста вне стен больницы составляет 7,6 %, поэтому определение рисков возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) и прогнозирование его вероятности является важнейшей задачей для снижения смертности.
2. Существующие диагностические методики и аппаратура для обнаружения признаков ВСС являются дорогостоящими и применяются для клинических исследований больных, находящихся под медицинским контролем.
3. 45% всех случаев ВСС происходят у людей, у которых не было зарегистрировано болезней сердца при исследованиях в поликлинических условиях.
4. В настоящее время единственной диагностической аппаратурой, применяемой для глобального мониторинга населения в амбулаторных условиях, является исследование электрической активности сердца.
5. Регистрация микропотенциалов сердца реального времени является актуальной задачей для формирования новой системы стратификации пациентов.
6. В разработанном аппаратно-программном комплексе микропотенциалы регистрируются в реальном времени в полосе частот от 0 до 3500 Гц с частотой дискретизации 16000 Гц. Измерение длительности микропотенциалов, которая характеризует степень поражения миокарда, не предусмотрено.

7. Для измерения длительности микропотенциалов от долей миллисекунд до единиц и десятков миллисекунд актуальной является задача создания АПК в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц с частотой дискретизации 32000 Гц.

8. В разрабатываемом АПК необходимо создать высокоэффективный фильтр для устранения собственного шума прибора в реальном времени при регистрации электрокардиограммы для предварительного отбора пациентов с риском ВСС и последующего углубленного исследования.

9. Для поликлинических условий необходимо разработать специальную конструкцию наносенсора и медицинского пояса для быстрой установки наносенсоров на груди исследуемого.

Во второй главе дано описание аппаратно-программной части АПК, представлены результаты технических испытаний АПК в соответствии с разработанной программой и методикой испытаний АПК, приведена конструкция наносенсора и медицинского пояса для быстрой установки наносенсоров на грудной клетке исследуемого в поликлинических условиях, описаны аппаратная часть аппаратно-программного комплекса (АПК) и наносенсоры. Технические испытания АПК проводились на специально разработанном для этих целей испытательном оборудовании, аттестованном ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Томской области». Амплитудно-частотная характеристика АПК приведена на рисунке 1. Испытания показали, что полоса пропускания АПК изменяется от 0 до 10000 Гц.

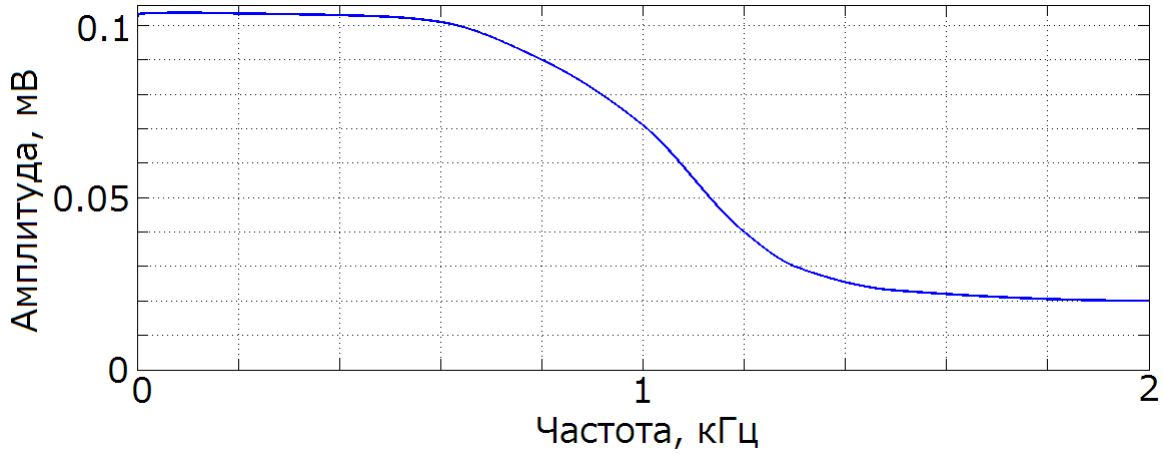
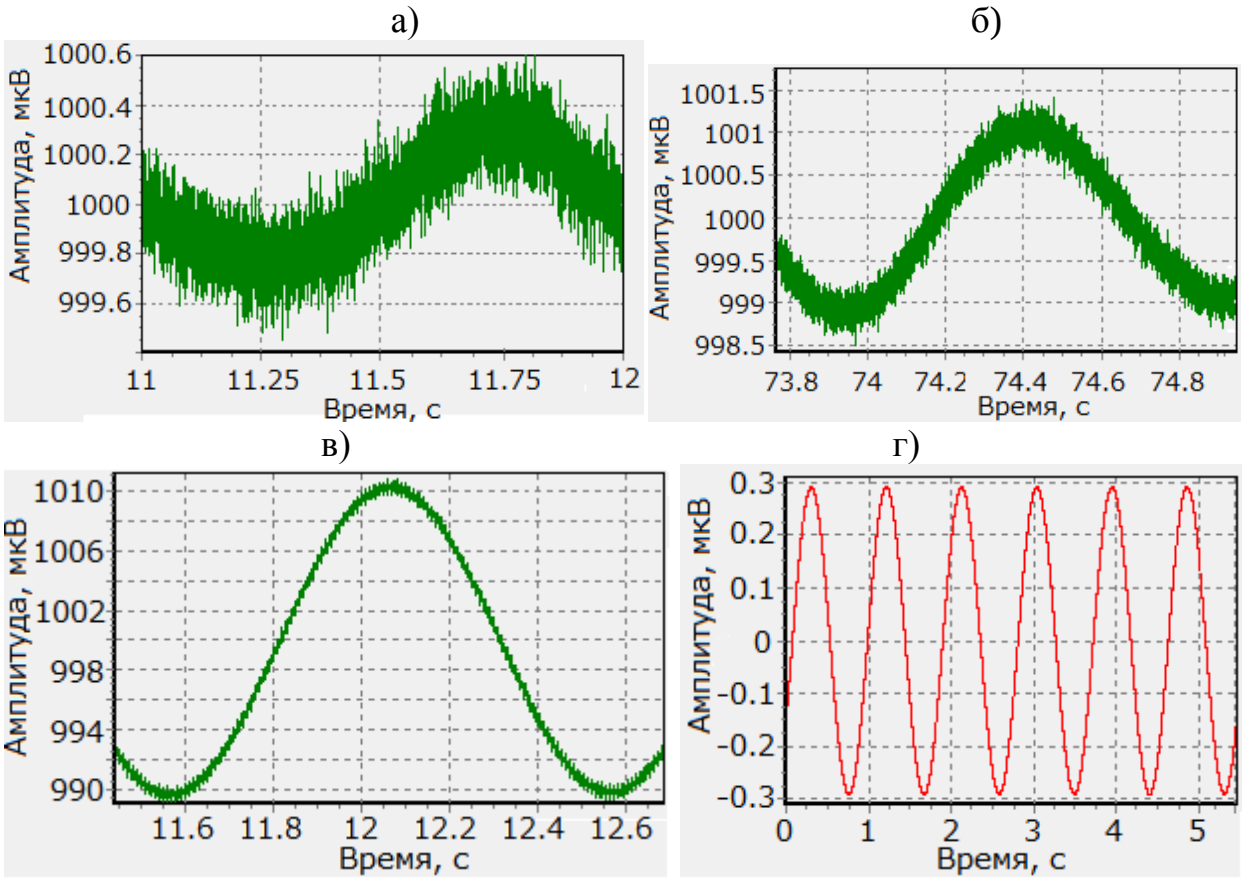


Рисунок 1 – АЧХ аппаратно-программного комплекса

Результаты испытания синусоидального напряжения 0,3 мкВ, 1 мкВ, 10 мкВ (амплитудное значение) частотой 1 Гц и чувствительности 0,1 мкВ/см представлены на рисунке 2 а,б,в,г. Результаты испытаний, рисунок 2 а,б,в,г, показывают возможность регистрации сигналов от 300 нВ и выше в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц. Шумы определяются суммарными шумами АПК и испытательного стенда, в котором для данного испытания используется резистивный делитель.



а) синусоидальный сигнал, 300 нВ, частота 1 Гц; б) синусоидальный сигнал, 1 мкВ, частота 1 Гц; в) синусоидальный сигнал, 10 мкВ, частота 1 Гц; г) проверка чувствительности 0,1 мкВ/см

Рисунок 2 – Результаты испытаний АПК

На рисунке 3 представлен результат измерений смещения сегмента ST искусственной ЭКГ уровнем 10 мкВ.

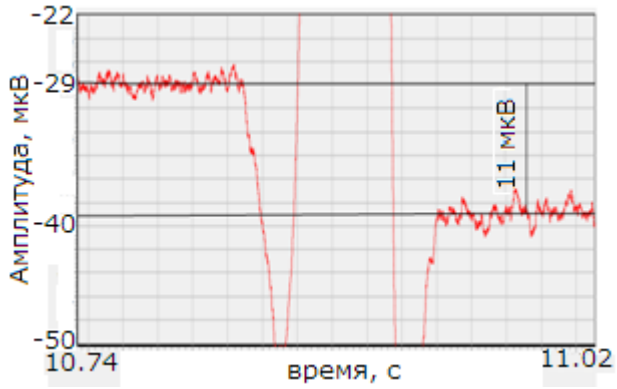


Рисунок 3 – Искусственная ЭКГ, смещение сегмента ST – 10 мкВ

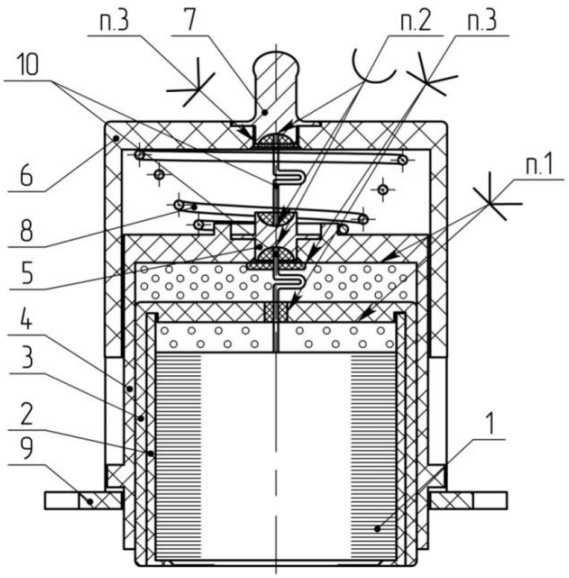


Рисунок 4 – Сборочная единица наносенсора

Разработана конструкция наносенсора, рисунок 4, для установки в специально разработанный медицинский пояс. На рисунке 4 изображена

сборочная единица наносенсора с пружиной. Чувствительный элемент 1 собирается из набора диафрагм; к чувствительному элементу 1 подпаивается проводник МГТФ 1.5х0.5. После пайки чувствительный элемент 1 помещается в капсулу 2 и заливается силиконовым герметиком. Через отверстие корпуса 3 выводится проводник 10 и запрессовывается, отверстие корпуса позиция 3 заливается компаундом ЭЗК-10 ОСТ 11028.006-74 для обеспечения защиты от разрыва между проводником и диафрагмой; в отверстие крышки 4 устанавливается токопроводящий контакт 5, к которому припаивается проводник 10. Место пайки заливается компаундом ЭЗК-10 ОСТ 11028.006-74. На крышку 4 помещается пружина 8 и с обратной стороны токопроводящего контакта 5 подпаивается проводник МГТФ 1.5х0.5, 10. Кнопка 7 устанавливается на крышку 6, затем к ней подпаивается проводник МГТФ 1.5х0.5 и компаундом ЭЗК-10 ОСТ 11028.006-74 фиксируется место припоя; вся собранная конструкция помещается в кронштейн 9.

Проведенные технические испытания АПК подтвердили соответствие параметров АПК требованиям программы и методики испытаний, а именно:

- диапазон входных напряжений от ± 0,3 мкВ до ± 10 мВ;
- частотный диапазон от 0 до 10000 Гц;
- частота дискретизации 32000 Гц;
- диапазон измерения длительности микропотенциалов изменяется от 0,3 мс до 100 мс.

В процессе испытаний была показана работоспособность специального программного обеспечения.

В третьей главе дается математическое и алгоритмическое обоснование фазового фильтра. Актуальным является разработка метода устранения собственного шума АПК в реальном времени при исследовании потока пациентов в условиях поликлиники для отбора пациентов с целью полномасштабного исследования сердца с помощью разработанного программного обеспечения АПК. Формируется искусственный ступенчатый сигнал, который состоит из двух прямоугольных сигналов общей длительностью немного меньше интервала обработки $T_И$., рисунок 5. Первый импульс начинается в момент времени *dn*, его длительность меньше половины длительности интервала наблюдения, длительность второго импульса равна половине длительности интервала наблюдения – $T_И/2$.

Искусственный ступенчатый сигнал имеет две основных характеристики:

- отношение высоты второй ступени U_2 к высоте первой ступениU_1:

$$D=U_2/U_1. \quad (1)$$

- отношение длительности интервала наблюдения $T_И$ к длительности обеих ступеней опорного импульса:

$$M=T_И/(T_И-dn), \quad (2)$$

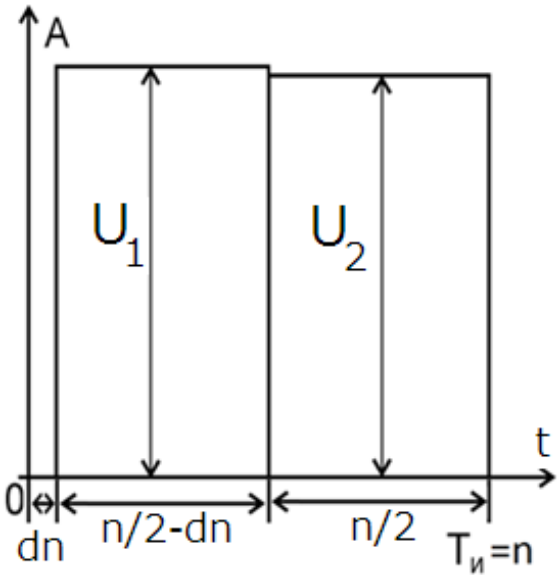


Рисунок 5 – График опорного импульса длительностью $T_и$ и амплитудами ступеней U_1 и U_2 соответственно

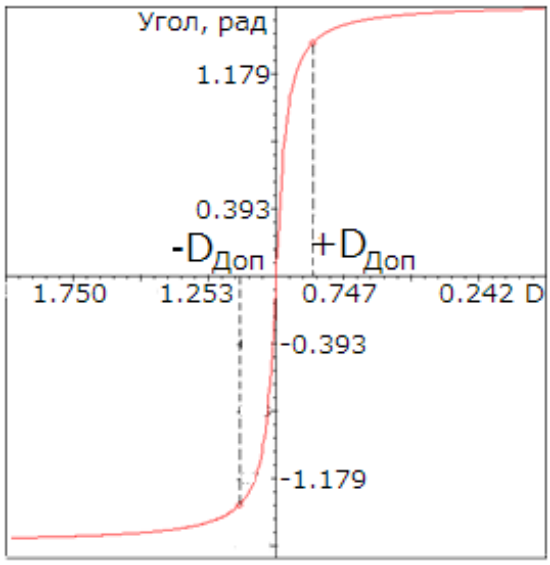


Рисунок 6 – График зависимости фазы от аргумента D при постоянном параметре M, точками отмечены границы квазилинейного участка

Фазовый спектр опорного импульса определяется выражением (3):

$$\varphi_{\Sigma}(\omega) = arctg\left[\frac{U_1 - U_2}{U_1 + U_2} tg(\omega\frac{T_И}{4})\right], \qquad (3)$$

или

$$\varphi(\omega) = arctg\left[\frac{1-D}{1+D} tg(\frac{\pi}{2M})\right], \qquad (4)$$

где ω - частота гармоники.

Основные характеристики фазовых спектров ступенчатых импульсов:

- значение спектра периодично, изменяется в интервале $\pm 90^{o}$, чем ближе M–>1, тем резче скачок изменения фазы;
- производная $\partial\varphi_{\Sigma}/\partial U_2$ в точке U_2/U_1=1 при $\omega * T_И \rightarrow 2\pi$ стремится к ∞.

На рисунке 6 представлен график зависимости фазы опорного сигнала от изменения соотношения амплитуд ступеней при постоянном отношении длительности ступеней к длительности интервала измерения в соответствии с выражением (4).

Измеряемый сигнал (электрокардиограмма с шумами) изменяется в широком диапазоне от единиц микровольт до нескольких милливольт. Данный сигнал суммируется с опорным импульсом с амплитудой U_2 на интервале от $n/2$ до n, рисунок 5. При измерении изменяющегося по уровню сигнала при постоянном опорном напряжении необходимо ввести коэффициент, нормирующий сигнал, для обеспечения линейной шкалы измерения, рисунок 6

Размах сигнала $U_с$ на интервале от $n/2$ до n равен:

$$U_{\text{с разм.}} = U_{\text{с}+max} + U_{\text{с}-max}, \qquad (5)$$

где

$$U_{\text{с}+max} = \max_{t\in\frac{Tu}{2}}[U_{\text{с}}(t) - U_{\text{сср.}}], \tag{6}$$

$$U_{\text{с}-max} = \left|\min_{t\in\frac{Tu}{2}}\left[U_{\text{с}}(t) - U_{\text{сср.}}\right]\right|, \tag{7}$$

где $U_{\text{сср.}}$ – среднее значение сигнала на интервале от $n/2$ до n.

Значение допустимого размаха $U_{\text{сразм. доп.}}$ сигнала можно определить по формуле:

$$\begin{aligned} U_{\text{с разм.доп.}} &= 2\Delta U = 2(U_1 - U_2) \\ &= 2U_1\left(1 - D_{\text{доп.}}\right). \end{aligned} \tag{8}$$

Тогда нормирующий коэффициент A равен:

$$A = \frac{U_{\text{с разм.доп.}}}{U_{\text{с разм.}}} = \frac{2U_1\ (1 - D_{\text{доп.}})}{U_{\text{с разм.}}}\ . \tag{9}$$

Допустимый размах $U_{\text{сразм. доп.}}$ сигнала определяется по формуле:

$$U_{\text{с разм.доп.}} = U_{\text{с разм.}} \cdot \text{A}\ . \tag{10}$$

Представим выражение (4) в виде:

$$\text{tg}\,\varphi = \frac{U_1 - U_2}{U_1 + U_2} \cdot T\ , \tag{11}$$

где $T = \text{tg}(\frac{\pi}{2M})$,

Отсюда:

$$U_2 = U_1\frac{T - \text{tg}\,\varphi}{T + \text{tg}\,\varphi}\ . \tag{12}$$

Если $U_2 = const$, то выражение (12) можно представить в виде:

$$U_2 = U_1\frac{T - \text{tg}\,\varphi_1}{T + \text{tg}\,\varphi_1}\ . \tag{13}$$

При добавлении измеряемого сигнала выражение (13) имеет вид:

$$U_2 + U_{\text{с разм.доп.}} = U_1\frac{T - \text{tg}\,\varphi_2}{T + \text{tg}\,\varphi_2}\ . \tag{14}$$

Значение $U_{\text{с разм.доп.}}$ равно:

$$\begin{aligned} U_{\text{с разм.доп.}} &= U_1\frac{T - \text{tg}\,\varphi_2}{T + \text{tg}\,\varphi_2} - U_1\frac{T - \text{tg}\,\varphi_1}{T + \text{tg}\,\varphi_1} = \\ &= U_1\frac{2T(\text{tg}\,\varphi_1 - \text{tg}\,\varphi_2)}{(T + \text{tg}\,\varphi_2)(T + \text{tg}\,\varphi_1)} \end{aligned} \tag{15}$$

Переходим к реальному сигналу:

$$U_{\text{с разм.}} = U_1\frac{2T(\text{tg}\,\varphi_1 - \text{tg}\,\varphi_2)}{(T + \text{tg}\,\varphi_2)(T + \text{tg}\,\varphi_1)A}. \tag{16}$$

Для определения границ интервала допустимых значений параметра $D_{\text{доп.}}$, т.е. ширины квазилинейного участка определяется первая производная значения фазы опорного импульса (4) по параметру D при $\text{tg}(\frac{\pi}{2M}) = T = const$:

$$\varphi'(\mathrm{D}) = \frac{2\sin T * \cos T}{(1+D)^2\cos^2 T + (1+D)^2\sin^2 T}. \quad (17)$$

Отсюда можно найти максимальное значение первой производной, очевидно, что оно будет при $D = 1$:

$$\varphi'(1) = \frac{\sin T}{2\cos T} = \frac{1}{2}\mathrm{tg}T \ . \quad (18)$$

Затем выбирается число $0 \le L \le 1$, определяющее долю значений фазы, попадающих на квазилинейный участок, решается уравнение (18) с $\varphi'(D) = (1-L)\cdot\varphi'(1)$ и находятся два значения $D_{доп.}$, соответствующие левой и правой границам интервала:

$$\frac{1}{2}\mathrm{tg}T \cdot (1-L) = \frac{2\sin T \cdot \cos T}{\left(1+D_{\text{доп}}\right)^2\cos^2 T + \left(1+D_{\text{доп}}\right)^2\sin^2 T}. \quad (19)$$

$$D_{доп} = 1 - 2\cos^2(T) \pm 2\cos(T)\sqrt{\frac{L\cos(2T) - L - \cos(2T) - 1}{2L-2}}, \quad (20)$$

На рисунке 7 представлен график производной функции $\varphi(D)$, на котором наглядно показан интервал значений $D_{доп.}$, соответствующий заданной доле значений фазы, попадающих на квазилинейный участок при заданном значении M.

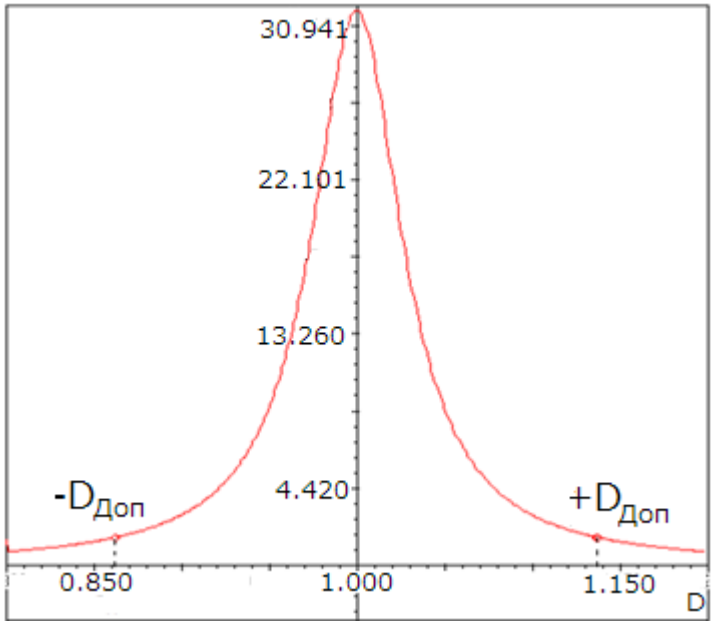


Рисунок 7 – График производной $\varphi'(D)$ с точками, указывающими границы допустимого интервала значений $D_{доп.}$

Разработан алгоритм и программа «Фазовый фильтр».

На рисунке 8 представлена ЭКГ с шумами АПК, на рисунке 9 представлена ЭКГ после обработки фазовым фильтром.

Внесена ручная коррекция в программное обеспечение «ЭКС анализатор» для точного детектирования сегментов ЭКГ в связи с большими отклонениями формы электрокардиограмм пациентов, перенесших инфаркт, от классической и которую практически невозможно автоматически детектировать, рисунок 10.

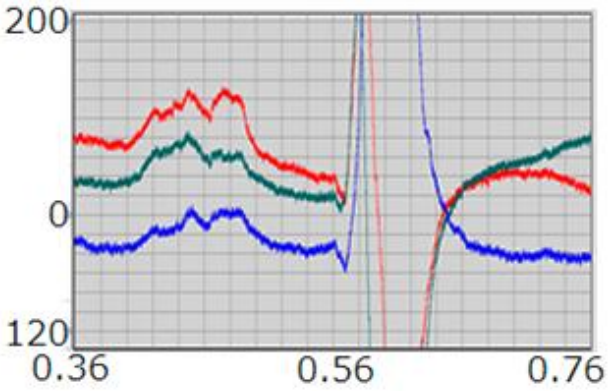


Рисунок 8 – Электрокардиограмма с шумами АПК

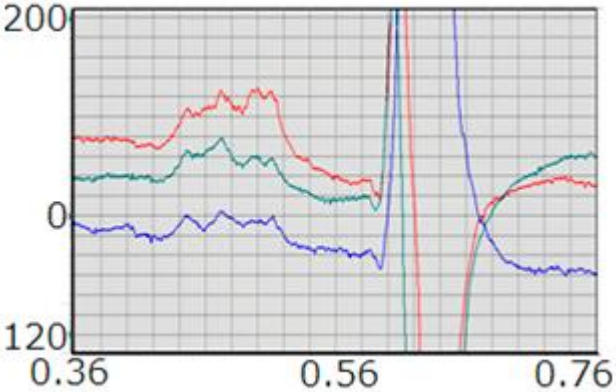


Рисунок 9 – после обработки фазовым фильтром

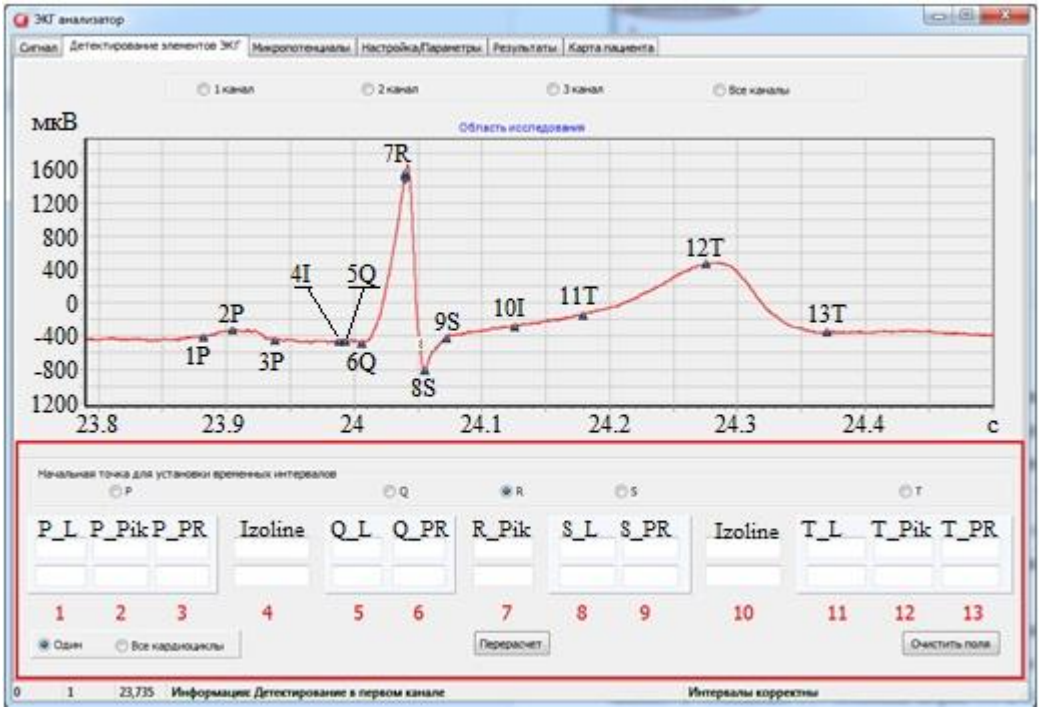


Рисунок 10 – Интерфейс корректировки найденных точек

В четвертой главе описаны методики проведения предварительных медицинских исследований, представлена программа и методики предварительных медицинских исследований, определен порядок проведения предварительных медицинских исследований. Предложены следующие методики:

- сравнение энергии электрокардиосигнала и собственного шума измерительной аппаратуры в узких частотных диапазонах;
- анализ поздних потенциалов желудочков (ППЖ) по Симсону как на усредненном кардиоцикле за (20-30) с, так и на одиночных кардиоциклах;
- анализ микропотенциалов реального времени на ST-сегменте;
- анализ микропотенциалов предсердий реального времени;
- анализ ЧСС за время исследований ЭКГ высокого разрешения;
- демонстрация фрагмента ЭКГ высокого разрешения в увеличенном масштабе и спектра в диапазоне (0-100) Гц;
- получение стандартной ЭКГ с помощью программных фильтров;

- анализ сдвига ST-сегмента;
- динамический анализ временных интервалов ЭКГ;
- определение альтернации зубца Т.

Исследования проводились в Томском НИИ кардиологии на пациентах, перенесших инфаркт, и группе «норма», давших согласие на исследование.

Для выполнения исследований была сформирована группа из 8 врачей исследователей для работы с больными и выполнения регистрации высокоточной ЭКГ по разработанной методике, а также выполнения анализа состояния пациента, динамики изменения заболевания, заполнения базы данных.

Врач определял при поступлении больного показания для регистрации высокоточной ЭКГ и включения его в программу исследования микропотенциалов сердца с помощью разработанного АПК. За основу методики регистрации высокоточной ЭКГ была выбрана 3-х канальная запись сигнала при стандартном расположении электродов на грудной клетке в соответствии с методом суточной регистрации ЭКГ по методике Холтера. **Конечной целью на предварительном этапе исследований** разработанного экспериментального образца аппаратно-программного комплекса для неинвазивной регистрации микропотенциалов сердца в широкой полосе частот без фильтрации и усреднения в реальном времени с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти являлась **проверка возможности регистрации микропотенциалов сердца в реальном масштабе времени** у пациентов высокого риска развития ВСС, а также **подтверждение возможности регистрации** с помощью аппаратно-программного комплекса высокоточной ЭКГ у тяжелых больных с острым ИМ и выявления микропотенциалов сердца, имеющих признаки высокого риска ВСС.

В пятой главе сделан анализ предварительных медицинских исследований на добровольцах.

Частотный диапазон ЭКГ высокого разрешения определялся по результатам анализа значений энергии электрокардиосигналов и шума АПК при закороченных проводах в узких частотных интервалах (0,8 Гц) в частотной области. Как показали исследования, энергия ЭКГ присутствует в достаточно широком частотном диапазоне до 5000 Гц на фоне энергии собственного шума АПК при закороченных проводах в узких частотных диапазонах. Энергия шума АПК при регистрации электрокардиосигнала не превышает энергии шума АПК при закороченных проводах.

Анализ помехоустойчивости АПК на наносенсорах к сосредоточенным помехам при медицинских исследованиях показал, что сосредоточенные помехи отсутствуют в сигнале, если регистрация осуществляется вдали от источников помех, например, в медицинской палате, рисунок 11.

Рисунок 11 – Записи электрокардиосигнала пациента # 178 в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц

Рисунок 12 – Записи электрокардиосигнала пациента # 144 в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц

На рисунке 12 представлены записи электрокардиосигнала пациента # 144-43 г. в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц и спектр в диапазоне (0-100) Гц, группа 1А (летальный исход).

Гистограммы распределения микропотенциалов желудочков пациента # 144 по максимальным амплитудам, среднему значению и времени существования представлены на рисунке 13.

25.04.2016 **10.05.2016**

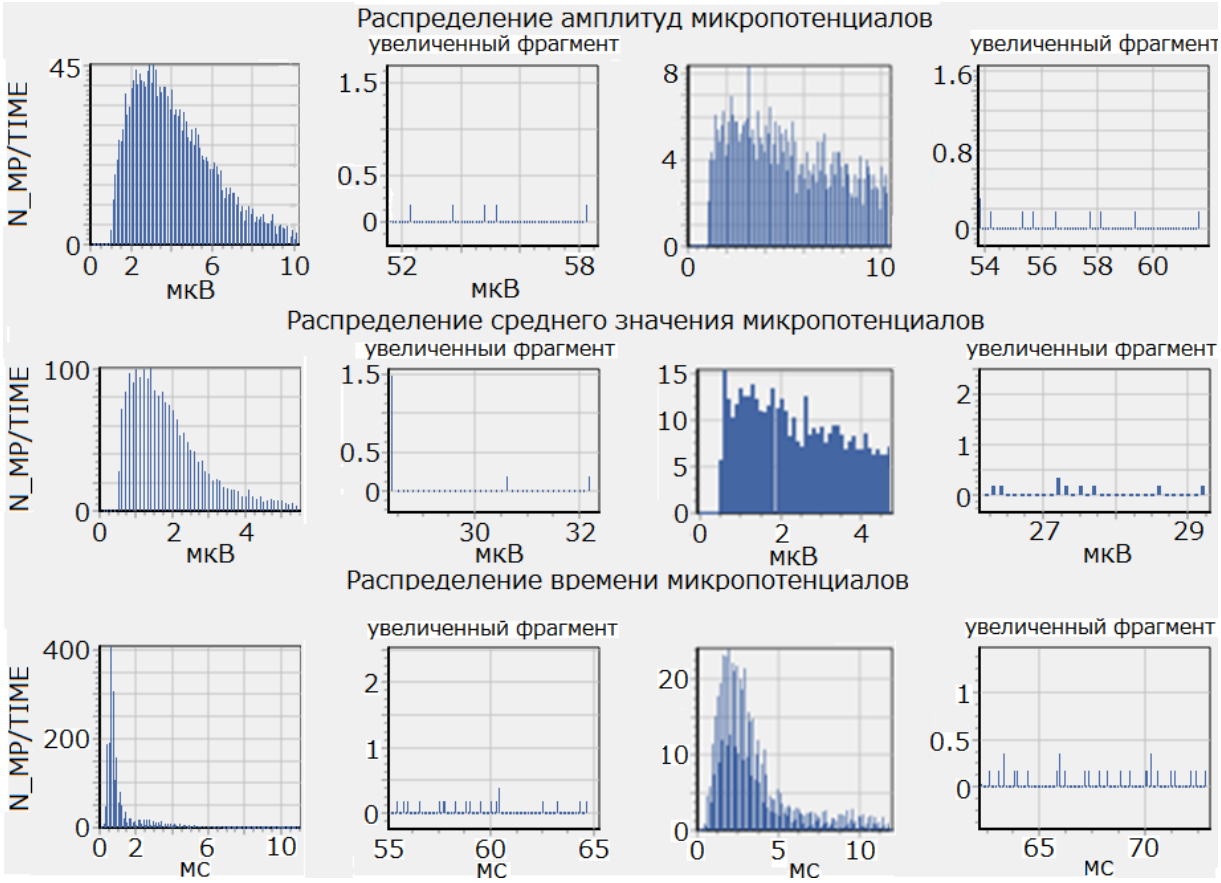


Рисунок 13 – Гистограммы микропотенциалов реального времени на ST-сегменте для пациента # 144

По результатам исследований можно сделать вывод о том, что максимальная амплитуда микропотенциалов желудочков практически не

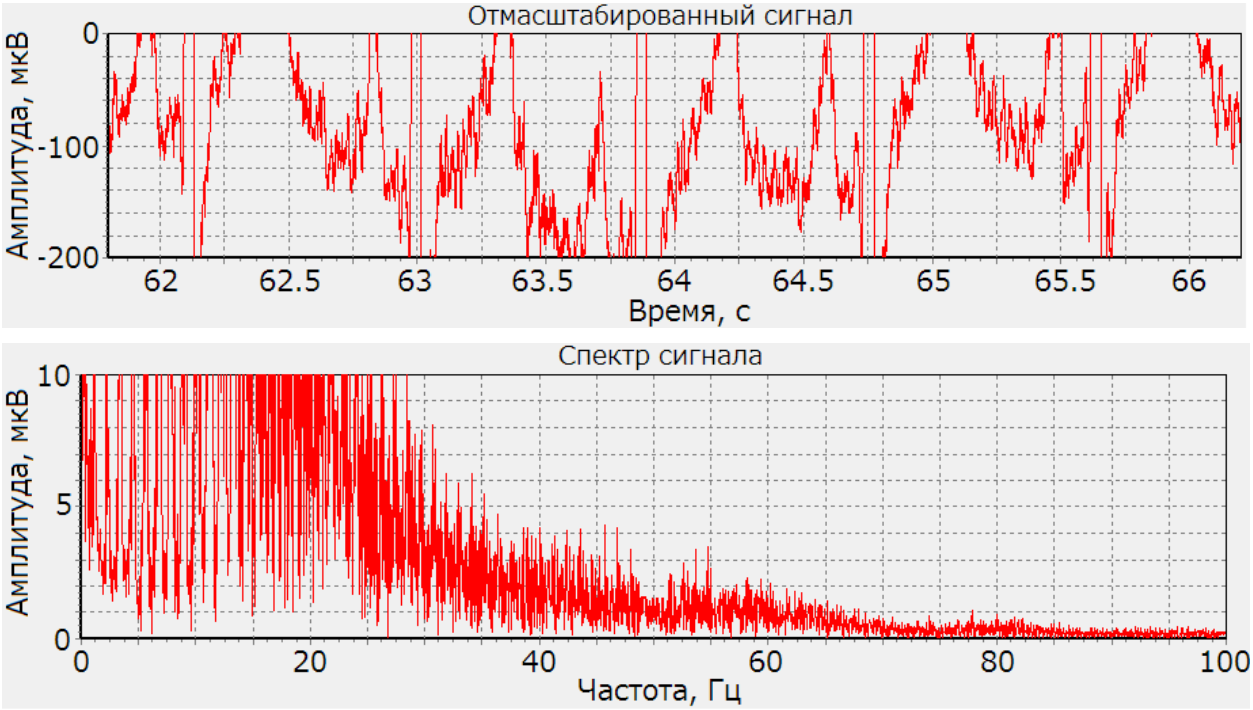
изменялась и была равна 58,2 мкВ при исследовании 25.04.2016 и 61,5 мкВ при исследовании 10.05.2016, гистограммы близки к нормальному распределению и имеют максимальное значение в области амплитуд 2-4 мкВ, длительностей микропотенциалов от 0,3 мс до 1 мс, количество микропотенциалов за 1 секунду амплитудой 2-4 мкВ уменьшилось за день до летального исхода от 45 до 7. Перед летальным исходом наблюдается обеднение спектров, рисунок 12, боковые спектральные составляющие практически обнуляются.

В группе 1А (летальный исход) было исследовано 4 пациента. По результатам исследований сделаны следующие выводы:

- амплитуда микропотенциалов желудочков и предсердий имеет большое значение, изменяется под воздействием лечебных процедур, либо незначительно уменьшается, либо увеличивается;
- гистограммы близки к нормальному распределению, имеют максимальное значение в области амплитуд 1-2 мкВ, длительностей микропотенциалов от 0,3 мс до 1 мс.
- перед летальным исходом наблюдается обеднение спектров, боковые спектральные составляющие практически обнуляются.

В качестве примера приведены результаты исследования пациента # 101-56 лет до аортокоронарного шунтирования 08.04.2015 г. и после аортокоронарного шунтирования 28.04.2015 г., рисунок 14.

08.04.2015



28.04.2015

Рисунок 14 – Фрагменты ЭКГ в увеличенном масштабе и спектры от 0 до 100 Гц

Гистограммы распределения микропотенциалов желудочков по максимальным амплитудам, среднему значению и времени существования представлены на рисунке 15.

08.04.2015 **28.04.2015**

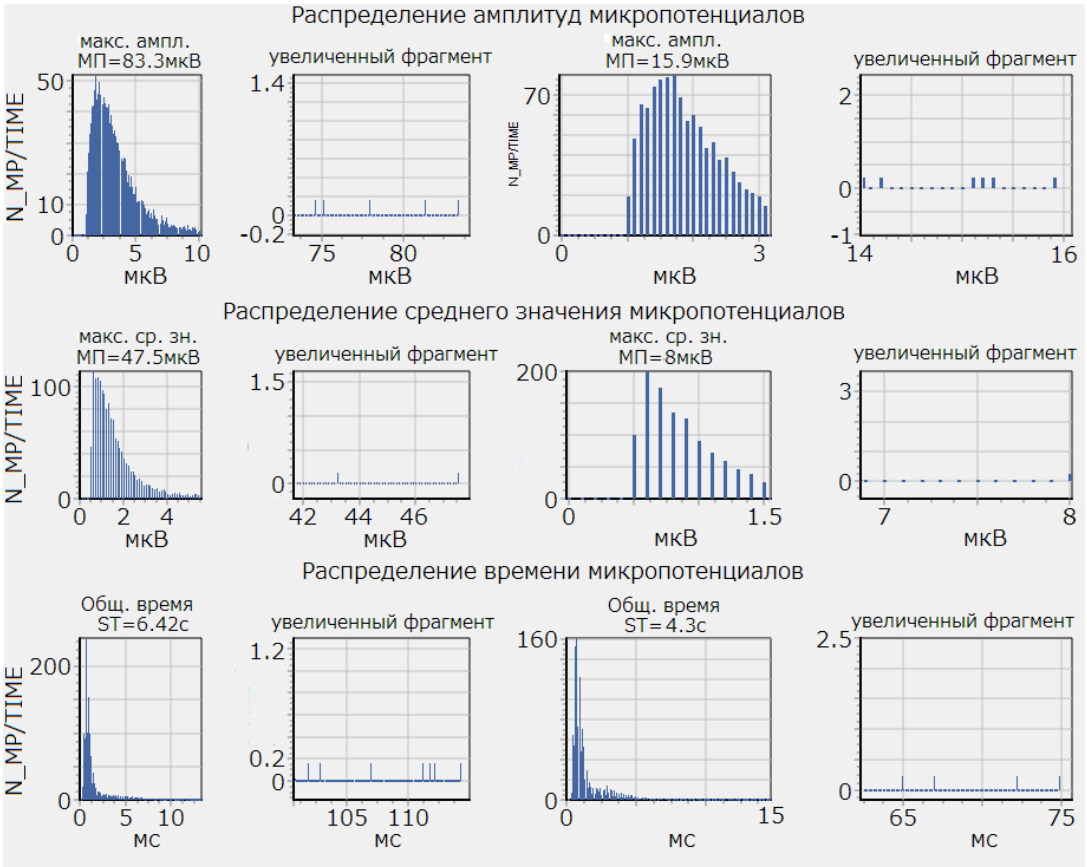


Рисунок 15. – Гистограммы микропотенциалов реального времени на ST-сегменте

По результатам исследований пациента # 101, даты исследования 08.04.2015, 28.04.2015, можно сделать вывод о том, что максимальная амплитуда микропотенциалов желудочков изменялась по датам исследований соответственно 84,0 мкВ и 16,0 мкВ, гистограммы близки к нормальному распределению и имеют максимальное значение в области амплитуд (1-3) мкВ, длительностей микропотенциалов от 0,3 мс до 1 мс. После операции аортокоронарного шунтирования амплитуда микропотенциалов значительно уменьшилась. Спектры в диапазоне от 0 до 100 Гц изменялись в зависимости от состояния сердца.

В результате проведенных предварительных медицинских исследований впервые на клиническом материале показана зависимость значений микропотенциалов желудочков и предсердий, зарегистрированных в реальном времени разработанным АПК, от состояния сердца пациента и проводимых лечебных процедур – терапия либо хирургическое вмешательство.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Основные результаты диссертационной работы:

1) Регистрация микропотенциалов сердца в реальном времени является актуальной задачей для формирования новой системы стратификации пациентов.

2) Процент выживающих после сердечного ареста вне стен больниц составляет 7,6 %, поэтому определение рисков возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) и прогнозирование ее вероятности является важнейшей задачей для снижения смертности. Разработан аппаратно-программный комплекс (АПК) для исследования биоэлектрической активности сердца человека, способный регистрировать сигналы от 300 нВ и выше в реальном времени в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц,

3) В разработанном АПК предусмотрено измерение амплитуды микропотенциалов сердца и их длительности в диапазоне от 0,3 мс до 100 мс.

4) Разработана программа и методика технических испытаний АПК

5) Проведенные технические испытания АПК подтвердили соответствие параметров АПК требованиям программы и методики испытаний, а именно:

– диапазон входных напряжений от ± 0,3 мкВ до ± 10 мВ;

– частотный диапазон от 0 до 10000 Гц;

– частота дискретизации 32000 Гц;

– диапазон измерения длительности микропотенциалов изменяется от 0,3 мс до 100 мс.

6) В процессе испытаний была показана работоспособность специального программного обеспечения.

7) Разработано математическое и алгоритмическое обоснование фазового фильтра реального времени для устранения собственного шума аппаратно-программного комплекса в процессе съёма электрокардиограммы

и отбора пациентов для углубленного исследования сердца с помощью программного обеспечения АПК.

8) Разработана программа «Фазовый фильтр», которая используется при выводе электрокардиограммы на монитор для просмотра врачом электрокардиограммы в процессе съёма ЭКГ.

9) Для обработки электрокардиограмм, форма которых значительно отличается от стандартной ЭКГ, внесены изменения в программу «ЭКС анализатор», обеспечивающие ручную корректировку детектирования элементов электрокардиограммы.

10) Разработана программа и методики предварительных медицинских исследований аппаратно-программного комплекса на добровольцах, описаны методы исследования.

11) Определены группы пациентов, разработан порядок предварительных медицинских исследований на добровольцах.

12) Показано, что частотный диапазон электрокардиограммы может достигать 5000 Гц.

13) Проведенные исследования доказывают помехоустойчивость АПК на наносенсорах к сосредоточенным электромагнитным помехам при условии, если регистрация осуществляется вдали от источников помех, например, в медицинской палате. Энергия шума при регистрации электрокардиограммы в узких частотных диапазонах (0,8 Гц) не превышает энергию шума АПК при закороченных проводах.

14) Впервые на клиническом материале показана зависимость значений микропотенциалов желудочков и предсердий, зарегистрированных в реальном времени разработанным АПК, от состояния сердца пациента и проводимых лечебных процедур – терапия либо хирургическое вмешательство.

15) Вид гистограмм распределения микропотенциалов по максимальным амплитудам, среднему значению и времени существования зависит от состояния сердца пациента – меняется максимальное значение гистограммы и её характер.

16) Показано, что для ранней диагностики внезапной сердечной смерти необходимо динамическое наблюдение за состоянием спонтанной активности клеток миокарда путем регистрации микропотенциалов в реальном времени и оценки следующих параметров и характеристик:

- амплитуда и длительность микропотенциалов,
- спектр электрокардиосигнала и амплитуда боковых спектральных составляющих,
- гистограммы по амплитудным, средним значениям микропотенциалов и их длительности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Турушев Н.В. Предварительные медицинские исследования, основанные на электрокардиографе на наносенсорах [Электронный ресурс] / Турушев Н.В., Григорьев М.Г.// Современные проблемы науки и образования. - 2014 - №. 6. - С. 1-6. - Режим доступа: http://www.science-education.ru/120-15426 (дата доступа: 12.08.2016).

Публикации в журналах SCOPUS:

2. Avdeeva D.K. The simulation results of the high-pass and low-pass filter effect on the quality of micropotential recordings on the electrocardiogram / Avdeeva D.K., Kazakov V.Y., Natalinova N.M., Ivanov M.L., Yuzhakova M.A., Turushev N.V // European Journal of Physical and Health Education. - 2015 - №. 6. - С. 1-10.
3. Avdeeva D. K. Signal waveform extraction in the presence of regular and random noise / Avdeeva D. K., Vylegzhanin O. N., Yuzhakova M. A., Rybalka S. A., Grigorjev M. G., Turushev N. V.// Biosciences Biotechnology Research Asia. - 2014 - Том 11. - С. 377-380.
4. Turushev N.V. Computer Simulation of Cardiac Electrical Activity using an Electrocardiograph on Nanosensors / Grigorjev M.G., Turushev N.V // Advanced Materials Research. - 2014 - Том 1040. - С. 928-932.

Изобретения:

5. Патент № 152856 РФ, МПК GO1R 27/00. Устройство для измерения активного сопротивления / Д.К. Авдеева, М.Г. Григорьев, Н.В. Турушев, М.Л. Иванов; Заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2014148394/28; заявл. 01.12.2014; опубл. 20.06.2015, Бюл. № 36;
6. Патент №147588 РФ, МПК GO1R/00. Устройство для измерения активного сопротивления / Д.К. Авдеева, М.Г. Григорьев, Н.В. Турушев; Заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2014122619/28; заявл. 03.06.2014; опубл. 10.11.2014, Бюл. № 31;
7. Патент № 145579 РФ, МПК GO1R 27/00. Устройство для измерения активного сопротивления / М.Г. Григорьев, Н.В. Турушев; Заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2014119324/28; заявл. 13.05.2014; опубл. 20.09.14, Бюл. № 26;
8. Патент №147306 РФ. Устройство для измерения активного сопротивления / Д.К. Авдеева, М.Г. Григорьев, Н.В. Турушев; Заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО НИ ТПУ. – № 2014123055/28; заявл. 05.06.2014; 10.11.2014, Бюл. №31.

Подписано к печати 24.10.16 Тираж 100 экз.
Кол-во стр. 22. Заказ №150138
Бумага Xerox Colortech. Формат А5. Печать Xerox.
Отпечатано в типографии Luna Print (ООО «Луна Принт»).
634050 г. Томск, пр. Фрунзе, 240а, строение 11, тел. (382-2) 234560.
www.luna-print.com, office@luna-print.com