

На правах рукописи



ГО ВЭНЦЗЯ

**РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ АППАРАТНО – ПРОГРАММНОГО
КОМПЛЕКСА НА НАНОСЕНСОРАХ С ЦЕЛЮ СТРАТИФИКАЦИИ
ПАЦИЕНТОВ ПО СТЕПЕНИ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ
СМЕРТИ**

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Томск – 2021

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:

Кистенев Юрий Владимирович,
доктор физико-математических наук,
профессор, ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Томский государственный
университет», заместитель проректора
по научной и инновационной деятельности

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

Защита состоится «02» июля 2021 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.14 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: Россия, 634034, г. Томск, пр-кт. Ленина, д.43, ауд.122.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и на сайте: <http://dis.tpu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ДС.ТПУ.14,

К.Т.Н.



Филиппова Е.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Проблема заболеваний сердечно-сосудистой системы человека является одной из актуальных проблем здравоохранения, признаваемой учеными во всем мире. Распространение патологий сердечно-сосудистой системы носит массовый характер. Опасность сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) заключается в незаметности их протекания до перехода в острые формы, часто приводящие к летальным исходам. По данным Всемирной организации здравоохранения ССЗ являются причиной смерти 17,5 миллионов человек в год (31 % от всех смертей в год). Наиболее серьезную проблему в таком явлении, как смертность от ССЗ представляет феномен внезапной сердечной смерти (ВСС). В год от внезапной сердечной смерти во всем мире умирает от 4 до 5 миллионов человек. Существующие методы классификации внезапной сердечной смерти не позволяют точно определить группы риска и корректно рекомендовать лечение. Таким образом, актуальность разработки новых методов и системы стратификации населения на предмет предрасположенности к эпизодам ВСС является критическим на глобальном уровне.

Цель диссертационной работы

Провести исследования структуры микропотенциалов сердца человека по результатам регистрации ЭКГ высокого разрешения программно-аппаратным комплексом (АПК) на базе наносенсоров для оценки диагностической ценности метода регистрации микропотенциалов в различных когортах добровольцев и разработать промышленный образец АПК, конструкцию наносенсора и средства крепления для удобного и быстрого размещения наносенсоров на поверхности грудной клетки человека.

Для достижения поставленной цели необходимо найти решение для следующих задач:

1. Обобщить известные методы стратификации внезапной сердечной смерти.
2. Разработать алгоритмы и программы обработки электрокардиограммы высокого разрешения с микропотенциалами сердца с сохранением данных в автоматизированной базе данных.
3. Провести медицинские исследования на различных когортах добровольцев.
4. Выполнить статистическую обработку результатов и сделать анализ диагностической ценности метода регистрации микропотенциалов сердца для стратификации потока пациентов.
5. Разработать промышленный образец программно-аппаратного комплекса на базе наносенсоров и средство крепления наносенсоров на грудной клетке для регистрации микропотенциалов сердца.

Объект исследования – микропотенциалы сердечно-сосудистой системы человека.

Предмет исследования – метод стратификации пациентов по степени риска внезапной сердечной смерти по результатам регистрации микропотенциалов сердца аппаратно-программным комплексом высокого разрешения на

наносенсорах, оценка диагностической ценности метода, промышленный образец аппаратно-программного комплекса, наносенсоров и средства крепления наносенсоров на грудной клетке.

Методы исследований

В ходе проведенных исследований были применены экспериментальные и теоретические методы, полагающиеся на теорию прикладной и вычислительной математики, принципы построения современных аппаратно-программных средств, теории измерительных сигналов. В исследованиях так же использовались современные прикладные математические программы для персонального компьютера.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждаются использованием аттестованного испытательного стенда и результатами статистической обработки микропотенциалов сердца.

Научная новизна работы:

1. Впервые разработаны алгоритм и программа для автоматизированной обработки электрокардиограммы высокого разрешения с микропотенциалами сердца и определения распределения энергии микропотенциалов по амплитудно-временным интервалам с записью данных в автоматизированную базу данных.

2. Впервые проведена регистрация ЭКГ высокого разрешения с микропотенциалами АПК на наносенсорах на различных когортах добровольцев.

3. Впервые проведено исследование структуры микропотенциалов, которое показало следующее:

- превышение суммарной энергии микропотенциалов при динамических исследованиях выше 150 % и уменьшение ниже 50 % являются предикторами внезапной сердечной смерти;

- исследование энергий микропотенциалов в различных амплитудных и временных интервалах показало высокую диагностическую ценность данного метода.

Практическая ценность работы:

1. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами работ Инженерной школы неразрушающего контроля и безопасности ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 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. Спроектированы и изготовлены аппаратная часть промышленного образца аппаратно-программного комплекса, наносенсоры и средства крепления наносенсоров на грудной клетке.

3. Проведены медицинские исследования на добровольцах в Томском НИИ кардиологии.

Личный вклад автора

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Алгоритмы и программы для автоматизированной обработки электрокардиограммы высокого разрешения с микропотенциалами сердца и определения распределения энергии микропотенциалов по амплитудно-временным интервалам с записью данных в автоматизированную базу данных.

2. Метод стратификации пациентов по степени риска внезапной сердечной смерти по результатам измерения энергий микропотенциалов сердца аппаратно-программным комплексом высокого разрешения на наносенсорах в различных амплитудных и временных интервалах.

3. Результаты предварительных медицинских исследований сердечно-сосудистой системы человека, которые показали высокую диагностическую ценность разработанного метода стратификации пациентов по степени риска внезапной сердечной смерти.

Апробация работы

Основные результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на следующих конференциях: II Международная конференция «Когнитивная робототехника» (Россия, г. Томск, 22-25 ноября 2017 г.); VIII International scientific and practical conference “Information and measuring equipment and technologies” (Россия, г. Томск, 22-25 ноября 2017 г.); VII Международная конференция школьников, студентов, аспирантов, молодых ученых «Ресурсоэффективные системы в управлении и контроле: взгляд в будущее (Россия, г. Томск, 8-13 октября 2018 г.); IX научно-практическая конференция «Информационно-измерительная техника и технологии» (Россия, г. Томск, 21-24 ноября 2018 г.); V Международная конференция по инновациям в неразрушающем контроле SIBTEST (Россия, г. Екатеринбург, 26-28 июня 2019 г., 2 доклада).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе: 1 – из списка ВАК, 8 – в зарубежных изданиях, рецензируемых базой цитирования WoS и SCOPUS, 3 – в других источниках, получено 1 свидетельство на программу ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы и 7 приложений. Общий объем 393 страницы, в т. ч. рисунков – 38, таблиц – 15, библиография содержит 98 наименований. Общий объем приложений составляет 292 страницы

В первой главе диссертации выполнен анализ методов и технических средств на наличие предикторов ВСС у человека.

На основании проведенного анализа сделаны следующие выводы:

1. Наиболее широкое применение для классификации внезапной сердечной смерти получили электрокардиографический метод и метод эхокардиографии.

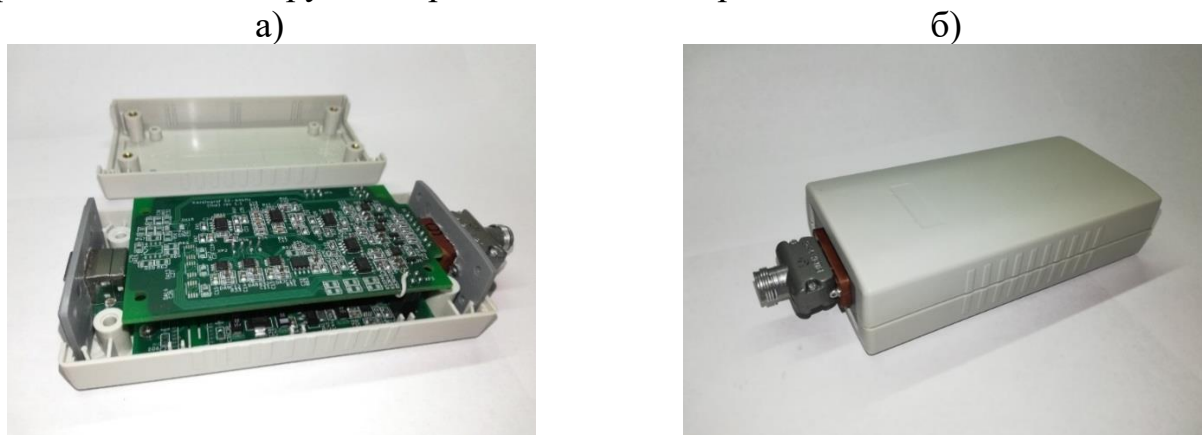
2. Существующие методы классификации внезапной сердечной смерти не позволяют точно определить группы риска и корректно рекомендовать лечение.

3. На данный момент группой людей, находящейся в наибольшей уязвимости при стратификации населения, являются больные без явных признаков ССЗ, так как службы здравоохранения и сама группа людей остаются в неведении о предстоящем событии и не могут предпринять предупреждающих ВСС мер. Таким образом, актуальность разработки новых методов и системы

стратификации населения на предмет предрасположенности к эпизодам ВСС является критическим на глобальном уровне.

Во второй главе дано описание аппаратной части промышленного образца АПК и средств крепления наносенсоров на грудной клетке.

Была поставлена задача: уменьшить габаритные размеры экспериментального образца АПК для удобства пользователей аппаратуры: для врачей скорой помощи, участковых врачей и домашнего применения. На рисунке 1 представлена конструкция промышленного образца АПК.



а) вид АПК со снятой крышкой, б) АПК в собранном виде

Рисунок 1 – Конструкция АПК

В состав АПК входит измерительный блок, 7 наносенсоров и ноутбук.

Испытания аппаратно-программного комплекса проводились на аттестованном в региональном центре стандартизации, метрологии и испытаний Томской области (аттестат от 30.06.2015 №70/15, заводской номер 001). Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Технические характеристики АПК

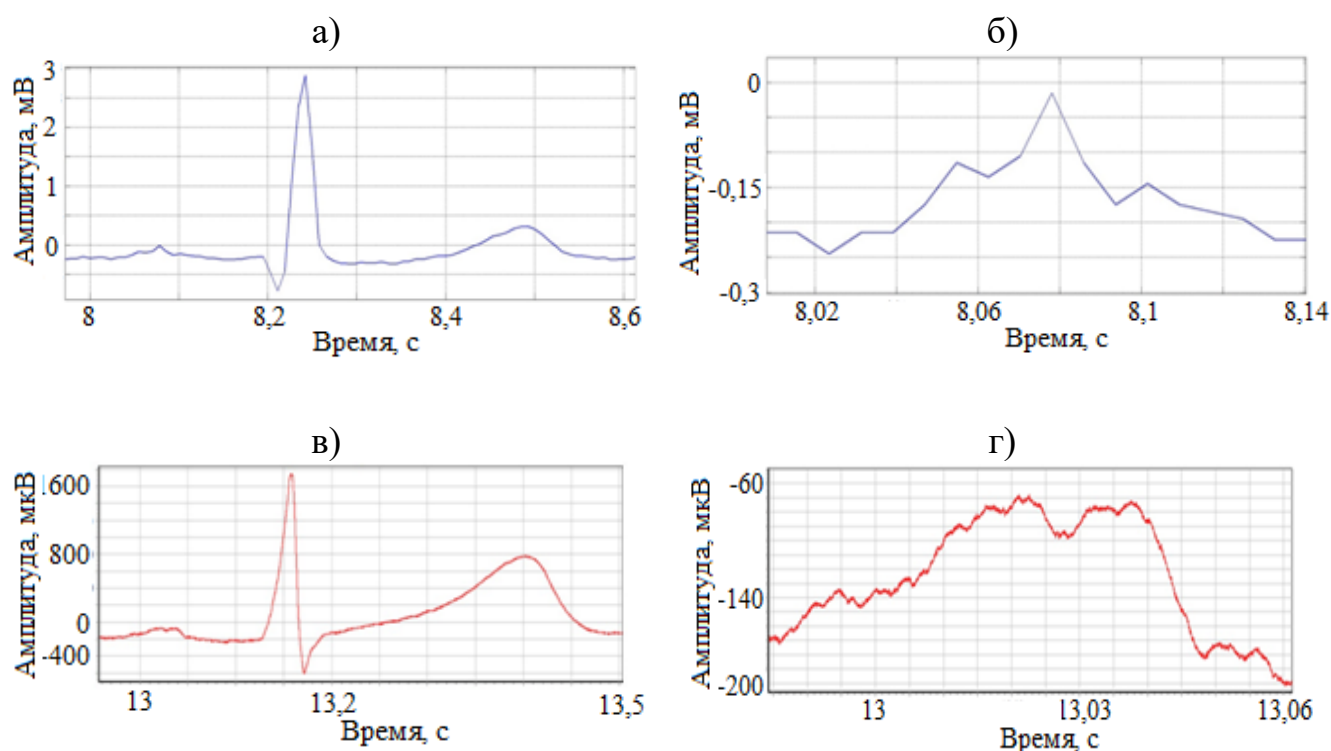
Параметр	Значение, экспериментальный образец АПК	Значение, промышленный образец АПК
Ток, потребляемый АПК в режиме записи ЭКГ	не более 300 мА	не более 300 мА
Диапазон входных напряжений при регистрации ЭКГ	от $\pm 0,3$ мВ до ± 10 мВ	от $\pm 0,3$ мВ до ± 10 мВ
Частотный диапазон	от 0 до 10000 Гц	от 0 до 10000 Гц
Частота дискретизации	32000 Гц 64000 Гц	32000 Гц 64000 Гц
Входной импеданс	не менее 10 Мом	не менее 10 Мом
Неравномерность АЧХ в диапазоне от 0 до 10000 Гц	от ± 20 % до ± 10 %	от ± 20 % до ± 10 %
Постоянный ток в цепи пациента	не более 0,1 мкА	не более 0,1 мкА
Диапазон измеряемых длительностей микропотенциалов	от 0,1 мс до 100 мс	от 0,1 мс до 100 мс
Габаритные размеры, мм	186x96x40	117x58x30

Промышленный образец АПК имеет значительно меньшие габариты и вес и более удобен для применения пользователями АПК.

Разработано средство крепления наносенсора на грудной клетке с направляющими. Пояс изготовлен из кремнийорганической (силиконовой) резины ТУ 9398-006-48423543-2003, направляющие изготовлены из силикона.

В третьей главе дано описание метода детектирования элементов электрокардиосигнала высокого разрешения и обоснование метода автоматизированной обработки микропотенциалов.

С помощью прикладной программы MATLAB был построен график для сравнения качества электрокардиограммы из открытой базы данных (<https://physionet.org/cgi-bin/atm/ATM>, Normal Sinus Rhythm Database, record 16786) и электрокардиограммы, зарегистрированной АПК на наносенсорах, рисунок 2. По визуальной оценке можно сделать вывод, что АПК на наносенсорах качественнее описывает формы зубцов. Такие записи позволят повысить точность и возможности детектирования элементов в кардиосигнале.



а) кардиоцикл из записи 16786 в базе MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database, б) зубец Р из кардиоцикла на рисунке 2а, в) кардиоцикл из записи АПК на наносенсорах, г) зубец Р из кардиоцикла на рисунке 2в

Рисунок 2 – Пример записи из открытой базы данных ЭКГ и записи АПК на наносенсорах

Для исследования кардиосигнала высокого разрешения, зарегистрированного АПК на наносенсорах, была разработана программа в среде объектно-ориентированного программирования DELPHI XE 5. Общий алгоритм работы программы представлен на рисунке 3.

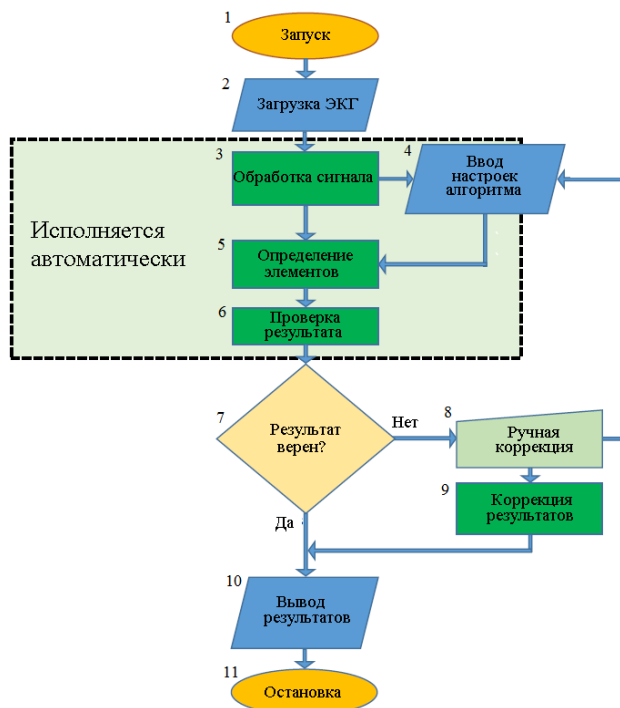


Рисунок 3 – Общая схема алгоритма программы

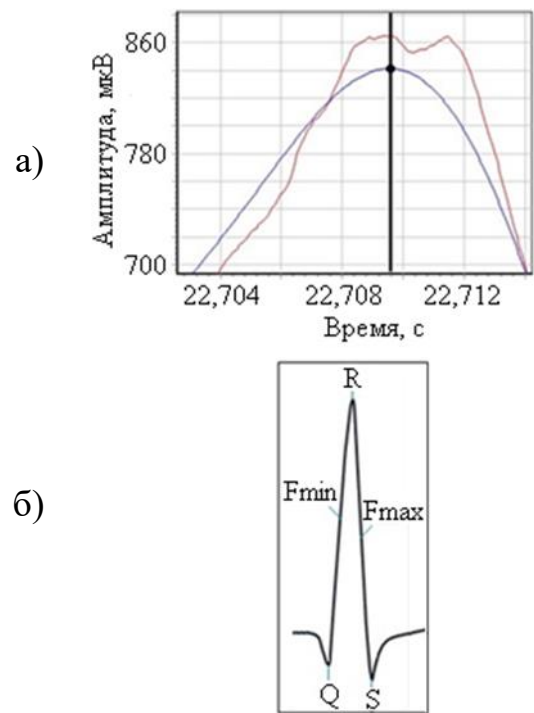


Рисунок 4 – Детектирование комплекса QRS

Одной из первых задач, решаемых в программе, является определение длительности кардиоцикла (R-R). Этот параметр используется в виде переменной для поиска элементов в кардиоцикле. Из-за различных форм и длительностей элементов сигнала в кардиоциклах у пациентов, потребовался алгоритм с возможностью определения центра комплекса QRS, его направления и возможностью исключения ошибочного принятия экстрасистолы за комплекс QRS.

Алгоритм основан на поиске точек, которые определяют интервал комплекса QRS. Для определения их местоположения используется производная первого порядка, поэтому для исключения ложных экстремумов используется фильтрация. Кроме пиков Q, R, S зубцов детектируются точки с максимальным ростом и снижением сигнала в пределах комплекса QRS, рисунок 4.

В программе используются несколько смоделированных цифровых фильтров с целью детектирования элементов с различными амплитудно-временными параметрами. Все фильтры были спроектированы в математическом пакете MATLAB и перенесены в программу обработки с помощью расчетных коэффициентов и формулы рекурсивного цифрового фильтра четвертого порядка, описываемого разностным уравнением 1:

$$f_2[n] = a_0 f_1[n] + a_1 f_1[n-1] + a_2 f_1[n-2] + a_3 f_1[n-3] + a_4 f_1[n-4] + b_1 f_2[n-1] + b_2 f_2[n-2] + b_3 f_2[n-3] + b_4 f_2[n-4] \quad (1)$$

На рисунке 4а показано определение центра R зубца с помощью производной первого порядка и двунаправленной фильтрации. В сигнале высокого разрешения у пациентов встречается плохо выраженный пик R, либо он

может быть раздвоенный, с этой проблемой помогает справиться используемая фильтрация.

Кроме центра R определяются пики Q, S зубцов, максимальное ($F_{\max}$) и минимальное ($F_{\min}$) значение производной в интервале QRS, рисунок 4б, которые используются в поиске следующих QRS комплексов по алгоритму: если в окне поиска появляется значение более половины модуля значения $F_{\max}$ или $F_{\min}$, то запускается детектирование точек комплекса QRS. Для подтверждения, что найден QRS комплекс, выполняется корреляция по центральной точке R зубца из предыдущего кардиоцикла.

Результатом выполнения алгоритмом детектирования в программе является массив, в котором записаны координаты точек. В каждом кардиоцикле определяется местоположение 13 точек, рисунок 5.

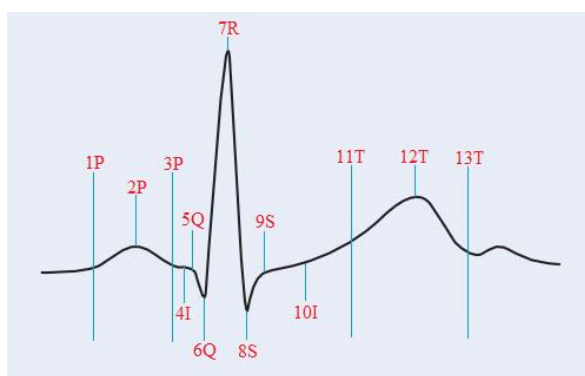


Рисунок 5 – Детектируемые точки в кардиоцикле

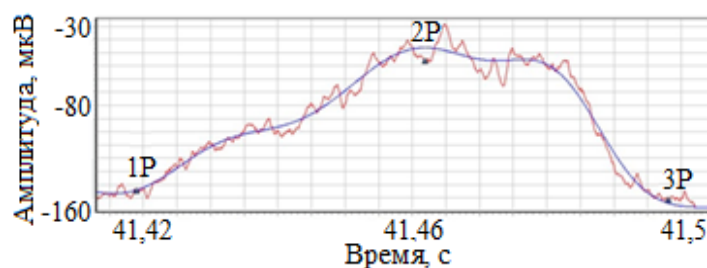


Рисунок 6 – Детектирование Р-зубца

Используя морфологию кардиосигнала, в алгоритме заложен последовательный порядок определения зубцов, по отдаленности расположения от зубца R. Результат детектирования Р-зубца представлен на рисунке 6. Сделана оценка результатов детектирования элементов кардиосигнала при анализе более 600 кардиоциклов у различных пациентов (чувствительность (Se), абсолютная погрешность по времени (Δ)). Минимальная ошибка получена в точке 7R, максимальная ошибка в точке 12T. Для реализации данного алгоритма разработана специальная программа.

Для автоматизации анализа статистических данных был разработан модуль, позволяющий формировать таблицы данных. Схема алгоритма модуля для автоматизации формирования статистических данных показана на рисунке 7.

Первым этапом в работе алгоритма является загрузка ЭКГ сигнала и Excel файла, в котором сформированы строки и столбцы таблиц для заполнения данных. Загружаемый Excel-файл может содержать данные или быть пустым. При наличии данных в таблице программа определяет, в какие ячейки требуется записывать следующие данные. Метод открытия Excel-файла реализован через переменную «OLEVariant», позволяющий оперировать настройками и данными таблицы через код программы.

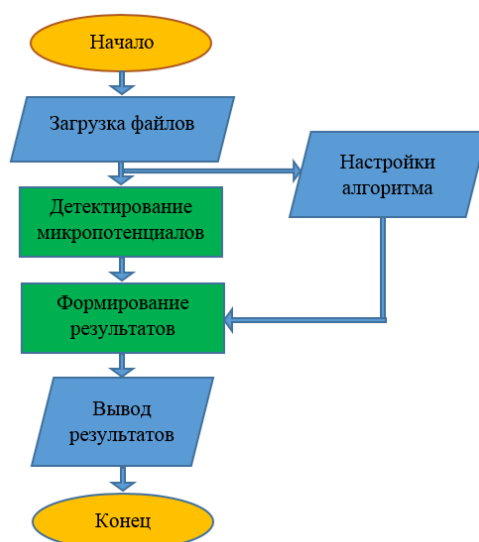


Рисунок 7 – Схема алгоритма автоматизации формирования статистических данных

На этапе детектирования микропотенциалов реализован алгоритм нахождения микропотенциалов на всей длительности сигнала. Как и с загрузкой ЭКГ-файла, так и с детектированием микропотенциалов, в настройках можно указать отображение данных. Так как производится обработка большого количества ЭКГ записей, все данные были разделены на интервалы. Временная шкала была разделена на 20 интервалов с шагом 1 мс, а амплитудная шкала на 5 интервалов: (0,5–1,0) мкВ, (1,1–3,0) мкВ, (3,1–5,0) мкВ, (5,1–20,0) мкВ, (50,1–100,0) мкВ. Данные интервалы были выбраны экспериментальным методом, который позволил выделить области, отражающие особенности работы сердца. Для динамических исследований в таблицах указывается дата обследования. В итоге в одном файле Excel могут формироваться таблицы с информацией о работе сердца пациента при многократных исследованиях.

В четвертой главе представлен анализ результатов предварительных медицинских исследований.

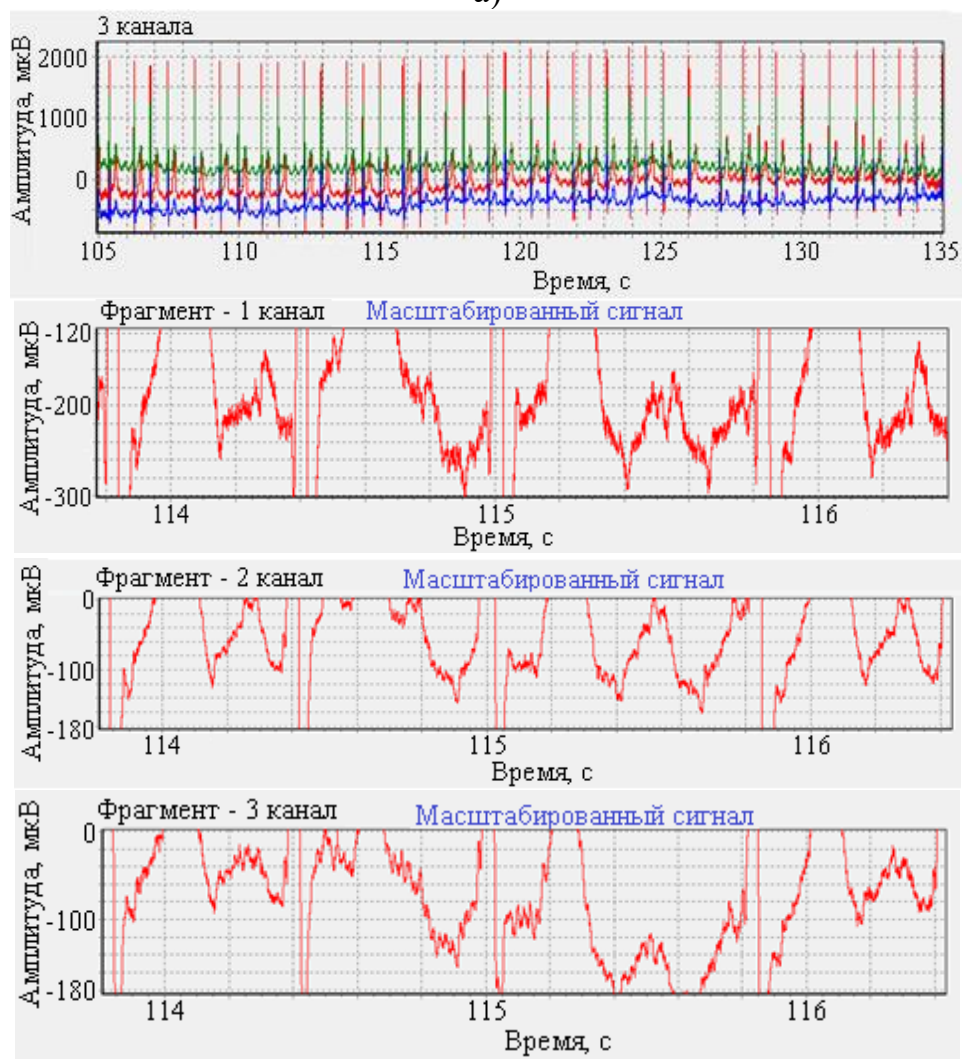
Для оценки диагностической ценности регистрируемых микропотенциалов сердца были проведены длительные исследования микропотенциалов сердца у добровольца с персистирующей фибрилляцией предсердий в течение нескольких лет, у которого после стентирования восстановился синусовый ритм, то есть произошли значимые изменения в сердце. Регистрация проводилась с интервалом 7-10 дней.

Клинический пример

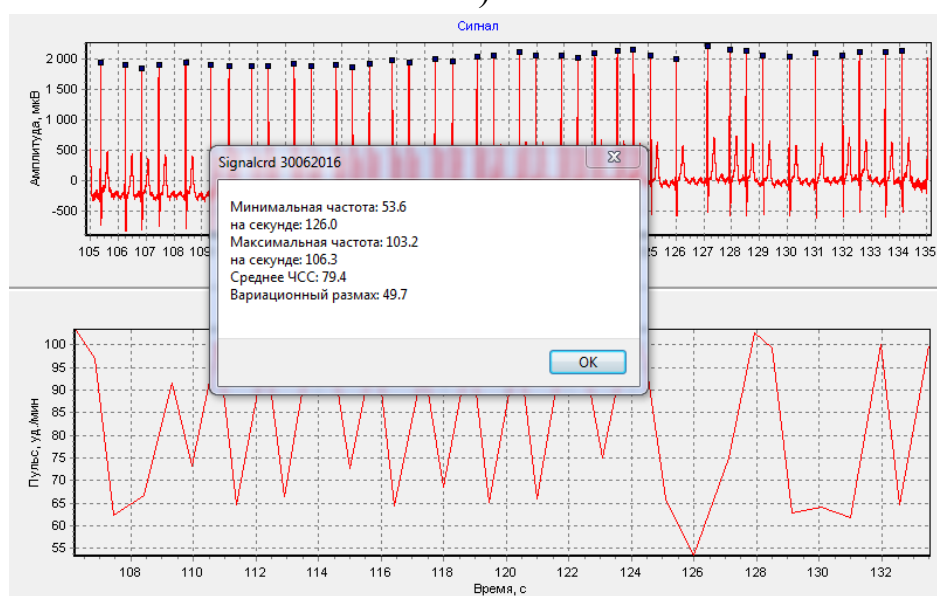
Доброволец К., 70 лет, имел диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения Функциональный класс 2. Атеросклероз коронарных артерий: Передняя нисходящая артерия до 75 %, 1-я Диагональная артерия стеноз 50 %. Хроническая (персистирующая) форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. Радиочастотная абляция устья легочных вен от 2002, 2006, 2007, 2009, 2010 гг. Синусовый ритм восстановлен не был. С 2016 года имелась стенокардия напряжения. Была выполнена операция дилатации и стентирования стенозов передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием Xience Prime 3.0x18мм 01.03.2017 г. В динамике еженедельно пациенту

регистрировали электрокардиограмму в 3 (1, 2, 3-е) отведениях с грудной клетки по Холтеру аппаратно-программным комплексом на наносенсорах с 25.11.2016 г. по 30.09.2019 г. Результаты ЭКГ контроля над динамикой микропотенциалов сердца пациента за период наблюдения представлены на рисунках 8 и 9.

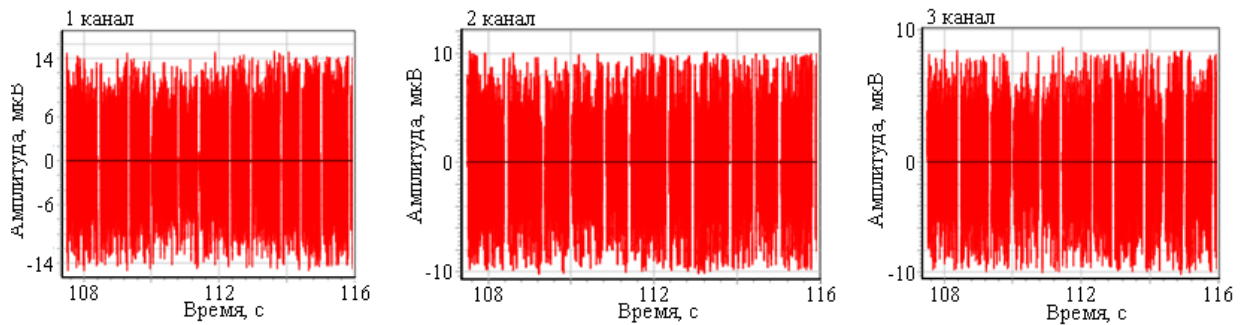
а)



б)



в)

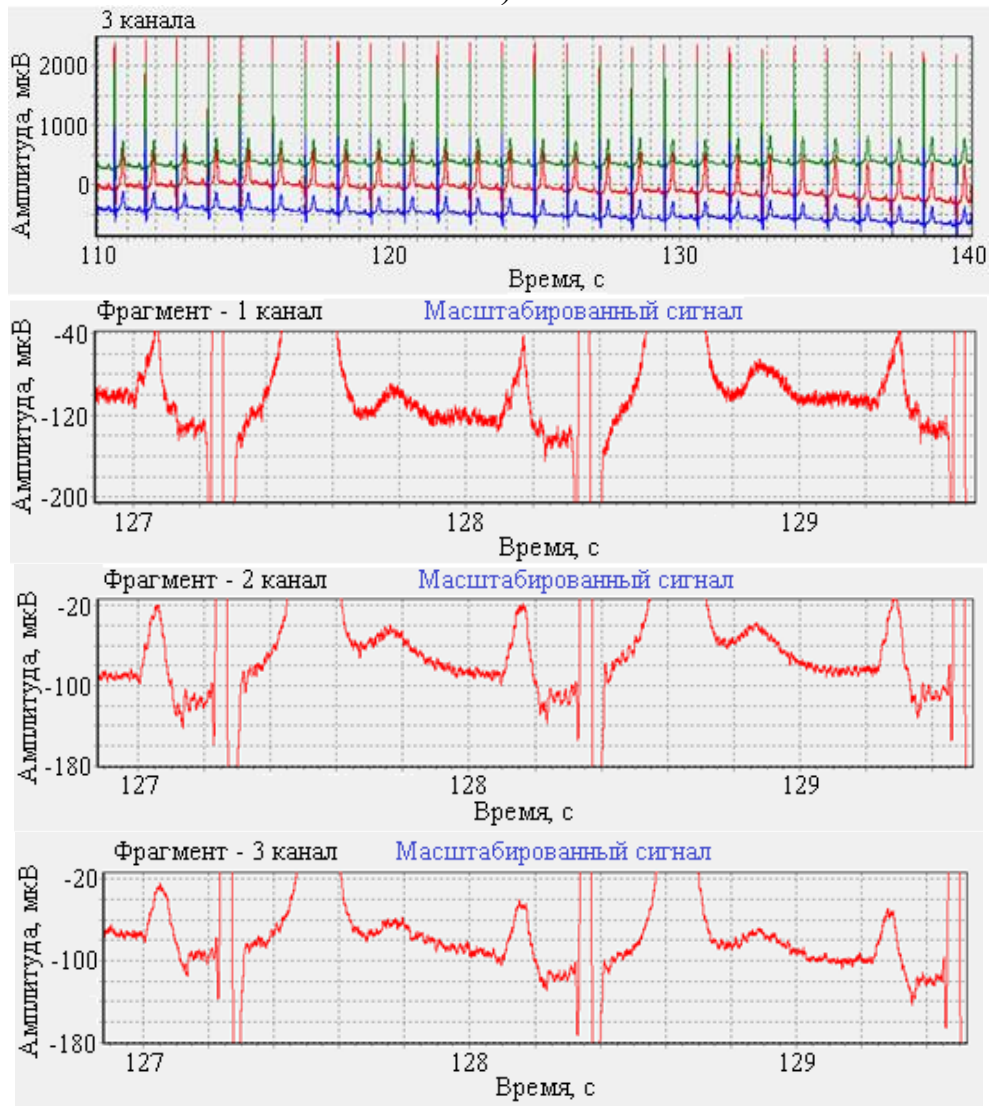


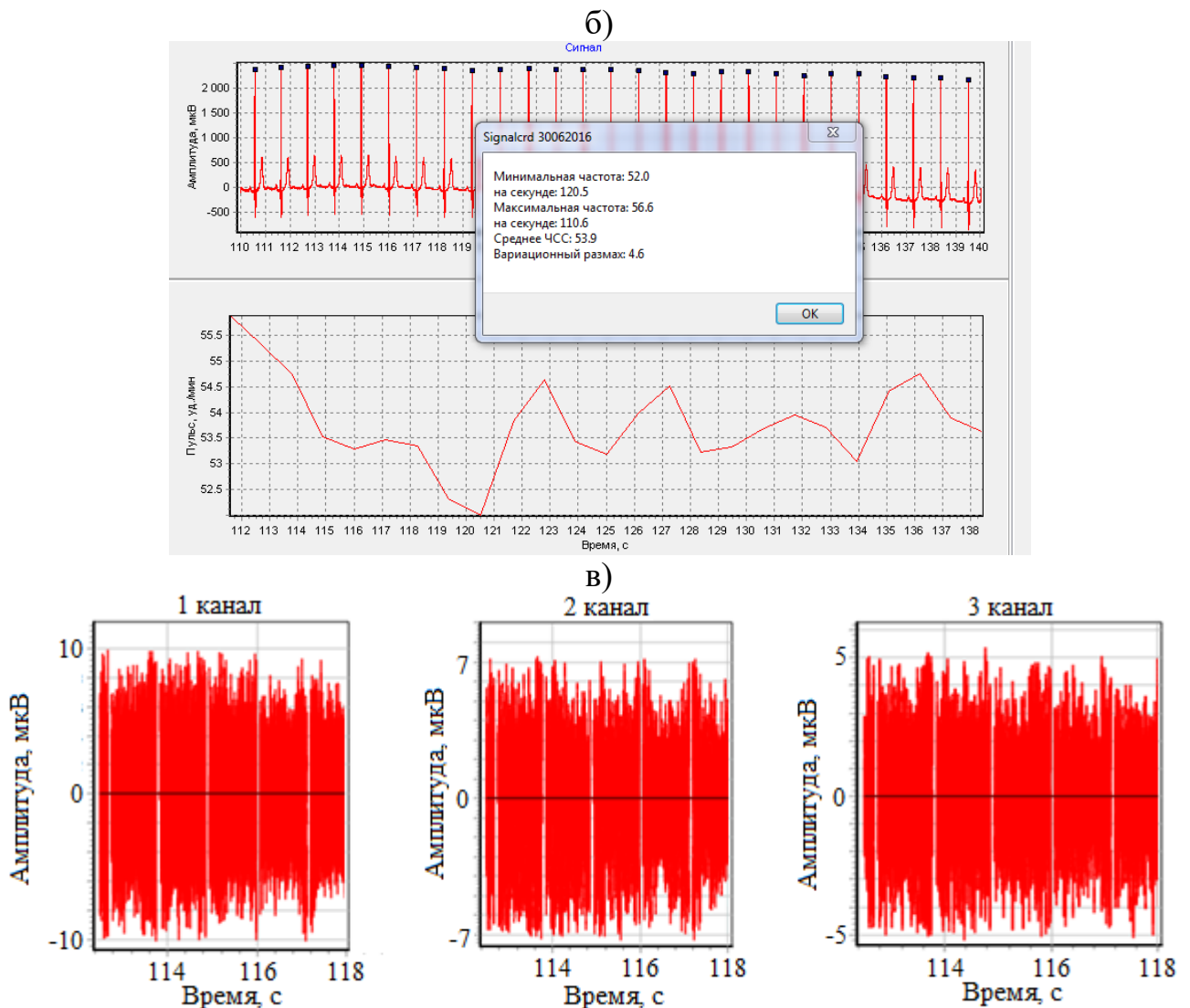
а) запись в течение 30 с. и фрагменты записей по каналам, чувствительность 20 мкВ/дел, б) ЧСС, в) микропотенциалы, 1, 2, 3 каналы, чувствительность 2 мкВ/дел

Рисунок 8 – Результаты исследований добровольца с фибрилляцией предсердий 25.11.2016 г.

24.05.2019 г. зарегистрирован синусовый ритм, который наблюдается и по настоящее время, фибрилляция предсердий прекратилась.

а)





а) запись в течение 30 с. и фрагменты записи по каналам, чувствительность 20 мкВ/дел., б) ЧСС, в) микропотенциалы, 1, 2, 3 каналы, чувствительность 2 мкВ/дел.

Рисунок 9 – Результаты исследований добровольца с фибрилляцией предсердий

Приведены результаты статистической обработки энергии микропотенциалов в различных интервалах по уровню амплитуды микропотенциалов и по длительности. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы «STATISTICA». В таблице 2 приведены относительные средние значения энергии в интервалах длительностей, в которых наблюдается значимое уменьшение средней энергии по годам либо значимое увеличение средней энергии, в процентах в 3 отведении. Значение средней энергии в 2016 году равно 100 %. Голубой цвет отражает интервалы, где средняя энергия увеличивается, желтый цвет отражает интервалы, где средняя энергия уменьшается.

Стентирование стеноза передней нисходящей артерии восстановило кровотоки и создало предпосылки для восстановления функции кардиомиоцитов.

24.05.2019 г. произошло восстановление синусового ритма, прекратилась фибрилляция предсердий.

Таблица 2 – Относительные средние значения энергии, 3 отведение, в %.

Интервал амплитуд, мкВ	0,5-1,0				1,1-3,0			
мс	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
0,1-1,0	100,0	109,8	114,6	119,5	100,0	62,0	69,8	53,4
1,1-2,0	100,0	116,2	116,8	122,7	100,0	68,0	59,0	58,2
2,1-3,0	100,0	132,8	153,0	164,3				
3,1-4,0	100,0	119,0	138,8	150,4	100,0	118,1	127,1	128,5
4,1-5,0	100,0	119,3	134,5	147,2	100,0	107,2	116,7	123,0
5,1-6,0	100,0	141,6	150,4	170,4	100,0	106,3	110,9	113,8
6,1-7,0	100,0	136,4	156,8	170,4	100,0	113,4	119,6	121,1
7,1-8,0	100,0	148,9	171,1	162,2	100,0	118,9	121,2	121,4
8,1-9,0	100,0	111,4	134,3	125,7	100,0	124,3	129,3	118,9
9,1-10,0	100,0	141,20	182,4	176,5	100,0	140,9	151,4	135,4
10,1-11,0					100,0	139,2	150,1	137,4
11,1-12,0					100,0	145,0	156,8	143,9
Среднее за год	100,0	127,7	145,3	150,93	100,0	123,7	131,5	127,04

Продолжение таблицы 2

Интервал амплитуд, мкВ	3,1-5,0				5,1-20,0			
мс	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
1,1-2,0	100,0	45,2	36,1	30,0	100,0	43,0	24,4	8,0
2,1-3,0	100,0	66,1	41,6	38,7	100,0	41,1	16,4	6,2
3,1-4,0	100,0	88,4	70,9	63,7	100,0	48,3	20,1	10,7
4,1-5,0	100,0	95,1	90,6	90,6	100,0	56,8	31,3	24,1
5,1-6,0	100,0	86,6	87,0	82,3	100,0	57,1	42,9	35,6
6,1-7,0	100,0	86,0	86,0	79,5	100,0	62,4	50,4	51,2
7,1-8,0	100,0	87,3	82,8	75,7	100,0	62,2	59,5	69,1
8,1-9,0	100,0	109,9	103,3	86,6				
9,1-10,0	100,0	104,7	97,3	83,2				
13,1-14,0	100,0	86,8	83,7	53,2				
Среднее за год	100,0	85,6	77,9	68,35	100,0	53,0	35,0	29,3

Статистический анализ средней энергии микропотенциалов в 3 отведении, таблица 2, показал, что наблюдается постепенный рост средней энергии микропотенциалов с 2016 г. по 2019 г. для диапазона микропотенциалов (0,5-1,0) мкВ и (1,1-3,0) мкВ. Для диапазонов (3,1-5,0) мкВ и (5,1-20,0) мкВ наблюдается постепенное значительное снижение средней энергии микропотенциалов с 2016 г. по 2019 г. Самое высокое значимое снижение энергии микропотенциалов в 2019 г. на порядок и больше наблюдается в диапазоне амплитудных значений (5,1-20,0) мкВ и длительностей (1,1-2,0) мс, (2,1-3,0) мс, (3,1-4,0) мс, то есть исчезают высокоамплитудные и малой длительности микропотенциалы, большое количество которых в спонтанной активности клеток миокарда связано с фибрилляцией предсердий. Широко применяемые в медицине электрокардиографы, постоянно либо длительно носимые аппараты регистрировать данные микропотенциалы не могут.

Среднее значение энергии в 2019 г. в (1-3) отведениях в диапазоне (0,5-1,0) мкВ увеличилось: 1 отведение – на 28,9 %, 2 отведение – на 52,0 %, 3 отведение – на 50,93 %.

Среднее значение энергии в 2019 г. в (1-3) отведениях в диапазоне (1,1-3,0) мкВ изменилось следующим образом: 1 отведение – уменьшилось на 21,0 %, 2 отведение – увеличилось на 36,9 %, 3 отведение – увеличилось на 27,04 %.

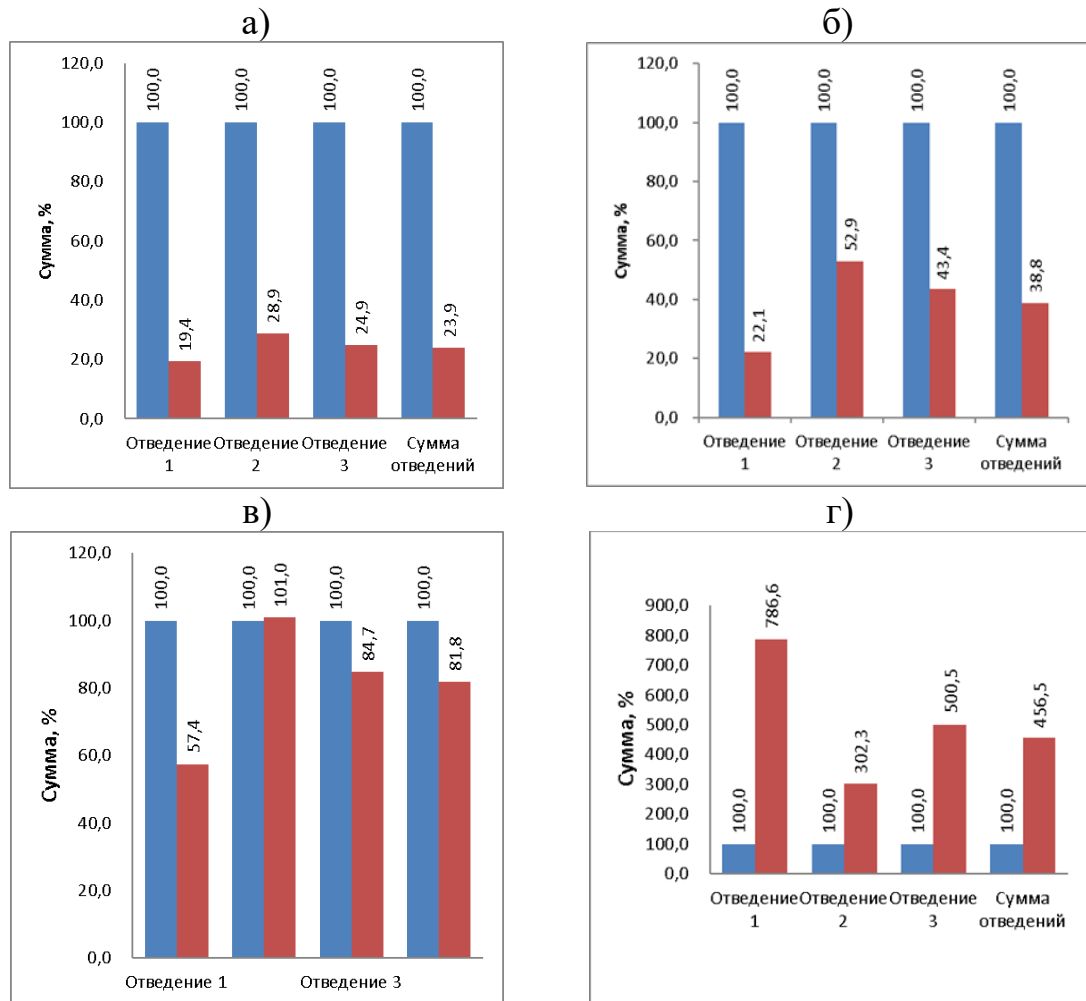
Среднее значение энергии в 2019 г. в (1-3) отведениях в диапазоне (3,1-5,0) мкВ изменилось следующим образом: 1 отведение – уменьшилось на 44,7 %, 2 отведение – уменьшилось на 49,6 %, 3 отведение – уменьшилось на 31,65 %.

Среднее значение энергии в 2019 г. в (1-3) отведениях в диапазоне (5,1-20,0) мкВ изменилось следующим образом: 1 отведение – уменьшилось на 60,7 %, 2 отведение – уменьшилось на 63,5 %, 3 отведение – уменьшилось на 70,7 %.

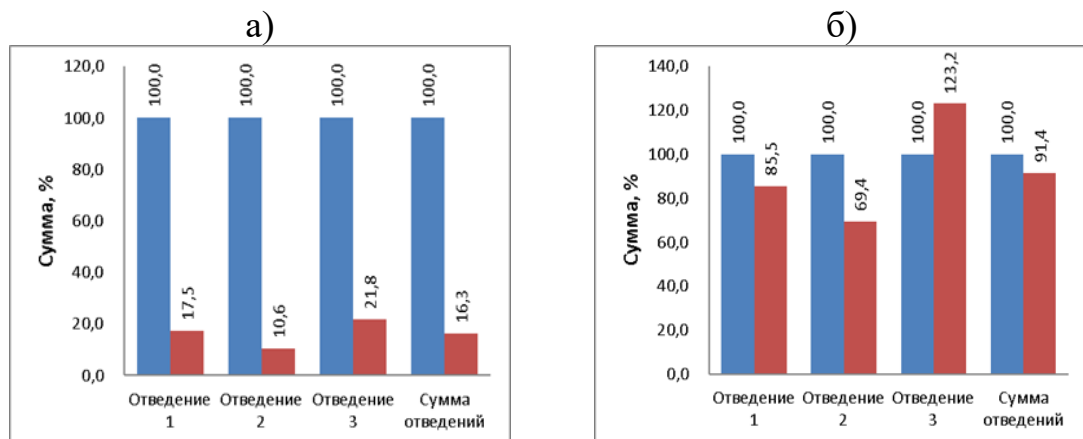
Для оценки диагностической ценности регистрируемых микропотенциалов сердца были проведены исследования микропотенциалов сердца в двух группах добровольцев: группа 1А – пациенты, умершие от кардиогенного шока – 6 добровольцев, группа 1Б сравнения – пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), выжившие – 10 добровольцев. Примеры результатов исследования группы 1А представлены на рисунках 10 и 11, группы 1Б – на рисунке 12. Предварительные медицинские исследования проводили на базе клиник в Томском НИИ кардиологии. ЭКГ регистрировали с трёх отведений с грудной клетки по системе Холтера.

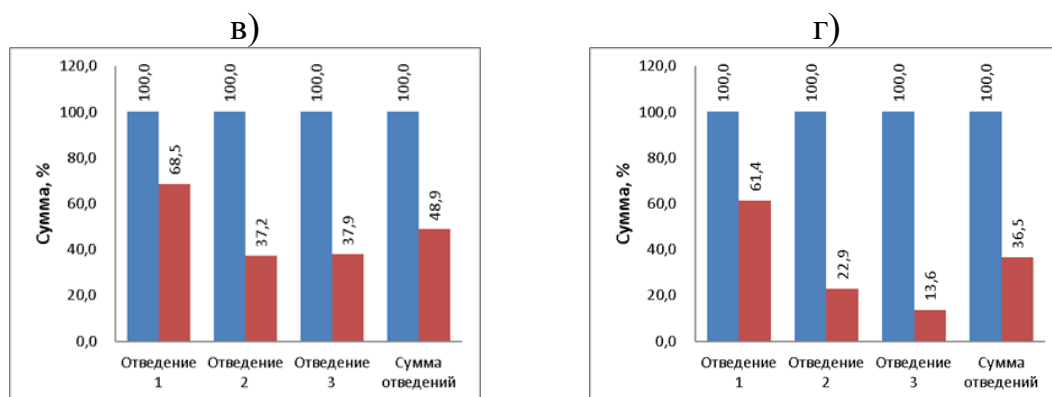
На рисунках 10-12 приведены примеры относительных средних значений суммарной энергии микропотенциалов в 1, 2, 3 отведениях по всем временным интервалам в следующих амплитудных интервалах: (0,5-1,0) мкВ, (1,1-3,0) мкВ, (3,1-5,0) мкВ, (5,1-20,0) мкВ в динамике исследований. Результат 1-го исследования принимается за 100 %. Также определяется суммарная энергия по 3-ём отведениям и вычисляется отношение результатов при последующих исследованиях к энергии 1-го исследования в %. Результаты распределены на 3 диапазона: значение суммарной энергии по всем временным интервалам более 150 %, менее 50 % и в диапазоне от 50 % до 150 %. У добровольцев 2, 4, 6, группа 1А, энергия микропотенциалов упала ниже порога 50 %, у добровольцев 1, 3, 5 энергия микропотенциалов превысила порог 150 %. В группе 1Б (тяжело больные,

но выжившие после инфаркта миокарда, группа сравнения) у всех 10 добровольцев энергия микропотенциалов находилась в диапазоне (50-150) %.

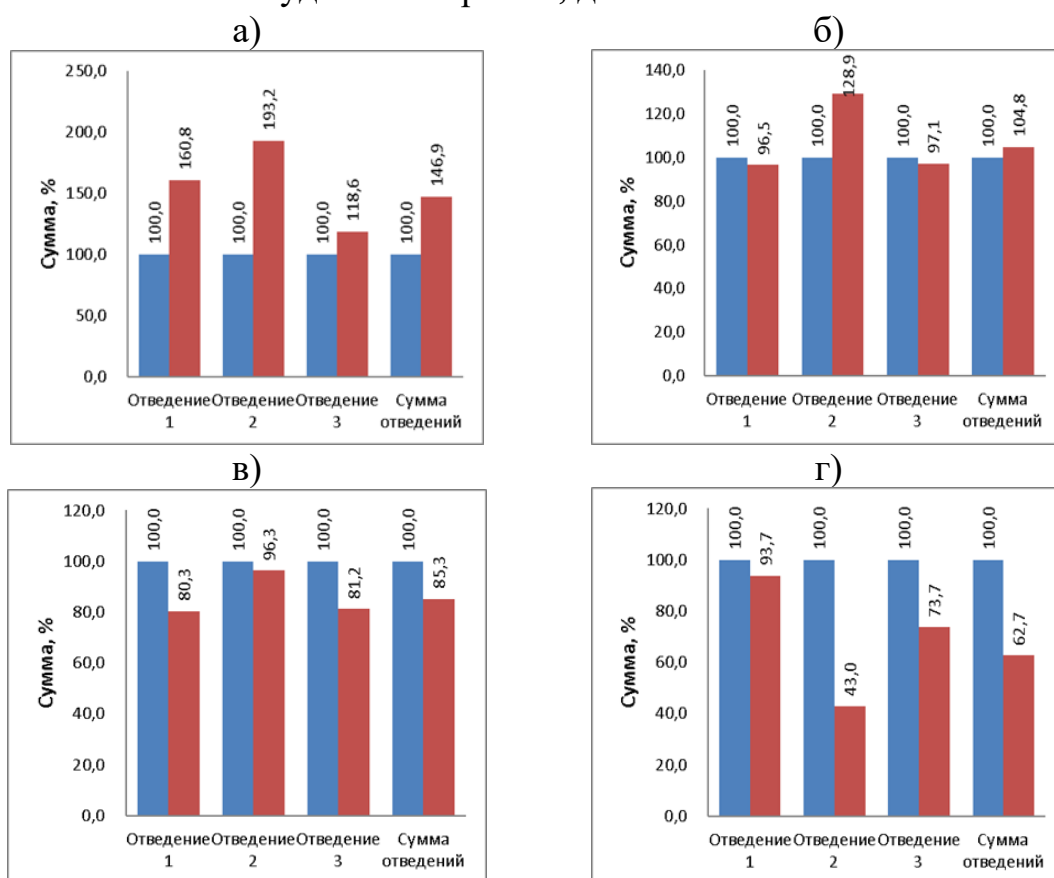


а) (0,5-1,0) мкВ, б) (1,1-3,0) мкВ, в) (3,1-5,0) мкВ, г) (5,1-20,0) мкВ
Рисунок 10 – Пациент №1, группа 1А, первая запись – 04.05.2014 г.,
вторая запись – 06.08.2015 г., ВСС вне клиники через 6 месяцев,
амплитудные интервалы, диапазон более 150 %





а) (0,5-1,0) мкВ, б) (1,1-3,0) мкВ, в) (3,1-5,0) мкВ, г) (5,1-20,0) мкВ
 Рисунок 11 – Пациент №4, группа 1А, первая запись – 27.04.2016 г.,
 вторая запись – 28.04.2016 г. за сутки до летального исхода,
 амплитудные интервалы, диапазон менее 50 %



а) (0,5-1,0) мкВ, б) (1,1-3,0) мкВ, в) (3,1-5,0) мкВ, г) (5,1-20,0) мкВ
 Рисунок 12 – Пациент №3, группа 1Б, первая запись – 10.02.2016 г.,
 вторая запись – 17.02.2016 г., амплитудные интервалы,
 диапазон (50-150) %

Методом Манна-Уитни был проведен сравнительный анализ в группах 1А и 1Б, группа 1А и «Норма», группа 1Б и «Норма».

Пример результата обработки методом Манна-Уитни систематизированы и представлены в таблицах 3-5.

- зона незначимости
- зона значимости, вероятность 99 %
- зона значимости, вероятность 95 %

Таблица 3 – Группа 1А и 1Б

Интервал амплитуд, мкВ	0,5-1,0			1,1-3,0			3,1-5,0			5,1-20,0		
Отведение	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0,1-1,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	X	X
1,1-2,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2,1-3,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
3,1-4,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
4,1-5,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5,1-6,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
6,1-7,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма по всем отведениям	●			●			●			●		
Сумма по всем интервалам	●											

Значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 1 временном интервале, (1,1-3,0) мкВ получены в 4-х временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 6 временных интервалах, (5,1-20,0) мкВ – в 5 временных интервалах.

Таблица 4 – Группа 1А и «Норма»

Интервал амплитуд, мкВ	0,5-1,0			1,1-3,0			3,1-5,0			5,1-20,0		
Отведение	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0,1-1,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	X	X
1,1-2,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2,1-3,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
3,1-4,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
4,1-5,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5,1-6,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
6,1-7,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма по всем отведениям	●			●			●			●		
Сумма по всем интервалам	●											

Значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 5 временных интервалах, (1,1-3,0) мкВ получены в 3-х временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 6 временных интервалах, (5,1-20,0) мкВ – в 6 временных интервалах.

Таблица 5 – Группа 1Б и «Норма»

[illegible]

Продолжение таблица 5

Интервал амплитуд, мкВ	0,5-1,0			1,1-3,0			3,1-5,0			5,1-20,0		
Отведение	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
5,1-6,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
6,1-7,0 мс	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сумма по всем отведениям	●			●			●			●		
Сумма по всем интервалам	●											

Значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 6 временных интервалах, (1,1-3,0) мкВ получены в 2-х временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 1 временном интервале, (5,1-20,0) мкВ – в 4 временных интервалах.

Основные результаты исследований и выводы:

1. Наиболее широкое применение для классификации внезапной сердечной смерти получили электрокардиографический метод и метод эхокардиографии.

Существующие методы классификации внезапной сердечной смерти не позволяют точно определить группы риска и корректно рекомендовать лечение.

На данный момент группой людей, находящейся в наибольшей уязвимости при стратификации населения, являются больные без явных признаков ССЗ, так как службы здравоохранения и сама группа людей остаются в неведении о предстоящем событии и не могут предпринять предупреждающих ВСС мер.

Известные стационарные и носимые технические средства имеют следующие основные технические параметры:

- амплитудный диапазон от 30 мкВ до 10 мВ;
- частотный диапазон от 0,05 Гц до 100 Гц;
- частота дискретизации от 128 Гц до 1024 Гц.

Создание новых методов и подходов по зарегистрированным неинвазивно микропотенциалам сердца для динамического наблюдения за работой сердца исследуемого является актуальной задачей.

2. Разработана аппаратная часть промышленного образца АПК для исследования биоэлектрической активности сердца человека, способного регистрировать сигналы от 300 нВ и выше в реальном времени в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц. В разработанном АПК предусмотрено измерение амплитуды микропотенциалов сердца и их длительности в диапазоне от 0,1 мс до 100 мс.

Проведенные технические испытания АПК подтвердили следующие параметры:

- диапазон входных напряжений от $\pm 0,3$ мкВ до ± 10 мВ;
- частотный диапазон от 0 до 10000 Гц;
- частота дискретизации 32000 Гц и 64000 Гц;
- диапазон измерения длительности микропотенциалов изменяется от 0,1 мс до 100 мс.

Для промышленного образца разработаны 2 печатные платы в пакете MICAD. Разработана конструкция наносенсора и средства крепления наносенсора с направляющими для установки наносенсора в места отведения электрокардиограммы.

3. Разработан алгоритм и программа, позволяющие детектировать элементы кардиоимпульсов с высокой точностью.

Разработан алгоритм и программа автоматизации формирования статистических данных для анализа микропотенциалов по амплитудно-временным интервалам с записью результатов расчета в базу данных.

4. Динамическое наблюдение за состоянием электрической активности миокарда с применением метода регистрации и анализа параметров микропотенциалов сердца показало свою диагностическую ценность в процессе длительного наблюдения за пациентом. Проведенный анализ по годам показал, что улучшение в работе сердца пациента с фибрилляцией предсердий произошло после операции 01.03.2017 г. – баллонная дилатация и стентирование стенозов передней нисходящей артерии стентом, улучшение происходило постепенно и значимое изменение произошло 24.05.2019 г., восстановился синусовый ритм.

Метод обладает высокой информативностью. Применение метода возможно как в лечебных учреждениях, так и в домашних условиях для персонального применения.

Преимущества метода мониторингирования микропотенциалов сердца в динамике:

- Проведенное исследование показало, что для диагностики состояния мышцы сердца достаточно проводить наблюдение 1 раз в неделю, что не требует постоянного ношения оборудования.
- Исследования проводят в состоянии покоя, поэтому нет необходимости бороться с артефактами движения.
- Не предъявляются особые требования к весу и габаритам АПК.

5. Динамические исследования микропотенциалов являются актуальными для оценки динамики микропотенциалов, отражающих спонтанную активность клеток миокарда, для раннего выявления нарушений либо улучшений в электрофизиологической функции сердца. Разработанный метод регистрации микропотенциалов в реальном времени без фильтрации и усреднения АПК на наносенсорах имеет высокую диагностическую ценность. Параметры микропотенциалов (энергия, амплитуда и длительность) отражают состояние электрической активности сердечной мышцы.

Метод обладает высокой информативностью. Применение метода возможно как в лечебных учреждениях, так и в домашних условиях для персонального применения.

6. Превышение энергии микропотенциалов более порога 150 % или уменьшение энергии микропотенциалов менее порога 50 % являются предикторами критического изменения электрической активности миокарда, что может свидетельствовать о высоком риске развития осложнений течения заболевания, ВСС.

7. Результаты анализа энергий микропотенциалов в различных временных и амплитудных интервалах методом Манна Уитни показало следующее:

- для групп 1А и 1Б значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 1 временных интервалах, (1,1-3,0) мкВ получены в 4-х

временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 6 временных интервалах, (5,1-20,0) мкВ – в 5 временных интервалах;

- для групп 1А и «Норма» значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 5 временных интервалах, (1,1-3,0) мкВ получены в 3-х временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 6 временных интервалах, (5,1-20,0) мкВ – в 6 временных интервалах;

- для групп 1Б и «Норма» значимые изменения в амплитудном диапазоне (0,5-1,0) мкВ получены в 6 временных интервалах, (1,1-3,0) мкВ получены в 2-х временных интервалах, (3,1-5,0) мкВ – в 1 временном интервале, (5,1-20,0) мкВ – в 4 временных интервалах.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической ценности предложенного метода оценки энергий микропотенциалов в различных временных и амплитудных интервалах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Го Вэньцзя. Методы программного анализа электрокардиосигнала высокого разрешения, зарегистрированного с помощью аппаратно-программного комплекса на наносенсорах / Иванов М.Л., Авдеева Д.К., Южаков М.М., Рыбалка С.А., Го В., Максимов И.В., Балахонова М.В. // Омский научный вестник. 2020. № 4 (172). С. 74-79. DOI: 10.25206/1813-8225-2020-172-74-79.

Статьи в изданиях из баз WoS и Scopus:

2. Guo Wenjia. Research into spontaneous activity of myocardial cells under normal and pathological conditions using the hardware and software complex based on nanosensors / Yuzhakov M.M., Ivanov M.L., Turushev N.V., Maksimov I.V., Mazikov S.V., Kodermiyatov R.E., Guo W., Zimin I.A. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – 2018. – Vol. 457. № 1. [012013]. DOI: 10.1088/1757-899X/457/1/012013

3. Guo Wenjia. Results of measurements of the cardiac micropotential energies in the amplitude-time intervals recorded by the nanosensor-based hardware and software complex / Avdeeva D.K., Maksimov I.V., Ivanov M.L., Yuzhakov M.M., Turushev N.V., Rybalka S.A., Batalov R.E., Guo W., Filippova E.B. // Measurement – 2021. – Vol. 173. [108600]. DOI: 10.1016/j.measurement.2020.108600, (WoS – Q2, Scopus – Q1, IF 3,364).

4. Guo Wenjia. Results of recording electrophysiological signals by nanosensors during tests on volunteers / Avdeeva D.K., Guo W., Nguyen D.Q., Yuzhakov M.M., Ivanov I.L., Turushev N.V., Maksimov I.V., Balakhonova M.V. // Sensor Review – 2020. – Vol. 40. – №.3. p. 335-346. DOI: 10.1108/SR-12-2019-0323, (WoS – Q4, Scopus – Q2, IF 1.443)

5. Guo Wenjia. Recording of electromyographic biopotentials using nanosensors and osteosynthesis performed using porous implants with bioactive coatings as a basis for creating upper limb / Avdeeva D.K., Tverdokhlebov S.I., Popkov A.V., Gorbach E.N., Yuzhakov M.M., Turushev N.V., Ivanov M.L., Kodermiatov R.E., Guo W., Kozelskaya A.I. // International Journal of Mechanical Engineering and Technology. – 2018. – Vol. 9 – № 10. – p. 724-734.

6. Guo Wenjia. Methods and approaches for automatic processing and storage of high-potential electrocardiogram registered by hardware and software complex on nanosensors / Rybalka S.A., Yuzhakov M.M., Ivanov M.L., Nguyen Д.К., Kodermjatov R.E., Guo W., Maksimov I.V., Zimin I.A. // MATEC Web of Conferences. – 2018. – Vol. 155. [01008]. DOI: 10.1051/matecconf/201815501008

7. Guo Wenjia. Advanced features of ECG mapping [Электронный ресурс] / Avdeeva D.K., Yuzhakov M.M., Ivanov M.L., Turushev N.V., Maksimov I.V., Kodermjatov R.E., Mazikov S.V., Guo W., Zimin I.A. // IOP Conference Series: Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1327. № 1.[12027]. DOI: 10.1088/1742-6596/1327/1/012027

8. Guo Wenjia. Effect of averaging of high-resolution cardiac signals in medical diagnostics using Simson's method [Электронный ресурс] / Guo W., Ivanov M.L., Turushev N.V., Avdeeva D.K., Yuzhakov M.M. // IOP Conference Series: Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1327. № 1.[12028]. DOI: 10.1088/1742-6596/1327/1/012028

9. Guo Wenjia. New approaches to stratification of patients by the level of sudden cardiac death risk using the data on energies of cardiac micropotentials obtained by nanosensor-based hardware and software complex / Avdeeva D.K., Maksimov I.V., Guo W., Ivanov M.L., Turushev N.V., Yuzhakov M.M., Enshin S., Mazikov S., Marchenko E., Balakhonova M. // Progress in Material Science and Engineering. – 2021. – Vol. 351. – p. 217-236.

Статьи в других изданиях:

10. Го Вэньцзя. Новые возможности метода ЭКГ картирования / Д. К. Авдеева, М. М. Южаков, М. Л. Иванов, Н. В. Турушев, И. В. Максимов, Р. Э. Кодермятов, С. В. Мазиков, В. Го, И. А. Зимин // Материалы IX научно-практической конференции «Информационно-измерительная техника и технологии». Томск, 21-24 ноября 2018. — Томск: ТПУ, 2018. — С. 26-27.

11. Го Вэньцзя. Исследование спонтанной активности клеток миокарда в норме и патологии аппаратно-программным комплексом на наносенсорах / М. М. Южаков, М. Л. Иванов, Н. В. Турушев, И. В. Максимов, Р. Е. Кодермятов, С. В. Мазиков, В. Го, И. А. Зимин // Ресурсоэффективные системы в управлении и контроле: взгляд в будущее: сборник научных трудов VII Международной конференции школьников, студентов, аспирантов, молодых ученых, 8-13 октября 2018. — Томск: ТПУ, 2018. — С. 58.

12. Го Вэньцзя. Исследование влияния усреднения кардиосигнала высокого разрешения при диагностике методом Симсона / В. Го, М. Л. Иванов, Н. В. Турушев, К. Авдеева // Инновации в неразрушающем контроле (SibTest 2019): V международной конференции, Екатеринбург, 26-28 июня 2019 г. — Томск : Изд-во ТПУ, 2019. — С. 93-94.

Результаты интеллектуальной деятельности:

13. Детектирование микропотенциалов в электрокардиограмме: свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ / Иванов М.Л., Авдеева Д.К., Го Вэньцзя. // №2020618968, дата регистрации: 10.08.2020 г., www.onlinepatent.ru.