

Микропроцессорная система для диагностики сонного апноэ

Аннотация

В статье приводится медицинское обоснование выбора значимых показателей для диагностики сонного апноэ на основе анализа динамики изменения комплекса показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и системы дыхания пациента. Для диагностики апноэ предложено использовать следующие показатели: частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, сумма мощностей спектров и отношения $(VLF + LF)/HF$, LF/HF дыхательной компоненты, когерентность кардио-респираторной связи. Предложены структурные схемы многоуровневой телемедицинской системы диагностики сонного апноэ и структурная схема терминала пациента, предназначенного для съема и регистрации биомедицинских сигналов. Для реализации терминала пациента рекомендованы функциональные элементы на основе микросхем Analog Front End.

Актуальность

Неутешительная статистика смертности людей из-за апноэ сна заставляет уделять большое внимание совершенствованию технологии ее диагностики. Использование современных достижений информационных и компьютерных технологий, инструментальных средств регистрации биомедицинских сигналов позволяет сегодня на новом качественном уровне решать проблему диагностики апноэ сна и предложить системы, доступные для использования не только в клинических, но и в домашних условиях. Учитывая влияние апноэ сна на развитие ряда сердечно-сосудистых заболеваний и состояние здоровья человека в целом, проблему разработки систем диагностики апноэ, отличающихся высокой надежностью и достоверностью, следует считать актуальной.

Цель работы – медицинское обоснование выбора комплекса показателей для диагностики апноэ сна и разработка структурных схем микропроцессорной системы и терминала пациента.

Медицинское обоснование выбора диагностических показателей

Для определения диагностически значимых показателей, характеризующих наступление апноэ сна (АС), нами использовалась база данных Апноэ-ЭКГ, St. Vincent's University Hospital, и MIT-BIH полисомнографии из открытого доступа Physionet. На основе анализа ЭКГ-записей пациентов, у которых наблюдались периоды времени проявления и отсутствия апноэ сна, оценивались ряды RR-интервалов и дыхательная компонента (ДК), полученная по динамике амплитуды R-зубцов электрокардиосигнала (ЭКС). Для выделения R-зубцов и QRS-комплексов использовали биортогональный непрерывный вейвлет $bio1.5$ с масштабным коэффициентом, равным 15 [1]. При изучении характера изменения диагностически значимых показателей следует обратить внимание, что в зависи-

мости от причин развития апноэ сна различают центральную, обструктивную и смешанную формы. Центральная форма АС обусловлена нарушениями механизмов регуляции дыхания вследствие поражений головного мозга, первичной недостаточности дыхательного центра. Обструктивная форма АС обусловлена окклюзией верхних дыхательных путей при сохранении дыхательной регуляции со стороны ЦНС. Смешанная форма АС включает в себя комбинацию центральной и обструктивной форм.

На основе анализа рядов RR-интервалов и ДК-фрагментов при проявлении и отсутствии апноэ были получены временные и частотные характеристики. Статистический анализ рядов RR-интервалов позволил определить сердечный ритм, среднее значение RR-интервала, индекс стресса, дисперсию RR-интервалов. Для получения частотных характеристик использовался периодограммный метод с дискретизацией сплайн-функций с частотой 4 Гц. Частотные спектры сигналов были разделены на три составляющие: очень низкочастотные VLF (0,003...0,04 Гц), низкочастотные LF (0,04...0,15 Гц) и высокочастотный HF (0,15...0,4 Гц) спектр. Были получены отношения $(VLF + LF)/HF$ и LF/HF . Частотный анализ ДК позволил оценить мощности низкочастотного (до 0,2 Гц) и высокочастотного (от 0,2 до 0,6 Гц) составляющих спектра.

Анализ временных характеристик ЭКС выявил увеличение RR-интервалов (снижение ЧСС) во время приступов апноэ и гипноэ. Известно, что относительная величина изменения длительности RR-интервалов зависит от множества факторов: тяжести заболевания, длительности приступа апноэ-гипноэ, характера кардиорегуляции пациента. При анализе одномоментных фрагментов ЭКС наблюдалось увеличение дисперсии RR-интервалов, уменьшение индекса стресса во время приступа апноэ по сравнению с периодами времени отсутствия апноэ. При анализе пятиминутных фрагментов ЭКС при появлении у пациента обструктивного апноэ (ОА) наблюдалось значительное изменение длительностей RR-интервалов (рис. 1).

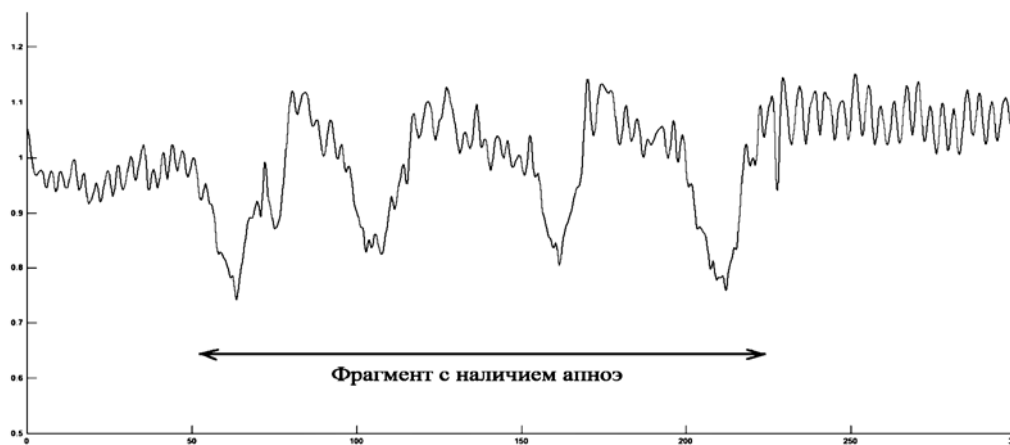


Рис. 1. Ритмограмма пятиминутного фрагмента ЭКС с проявлением и отсутствием апноэ

При анализе 30-секундных фрагментов ЭКС среднее значение RR-интервалов во время отсутствия апноэ составило 961 мс, а при проявлении АС – 1042 мс.

При анализе частотных характеристик пятиминутных фрагментов ЭКС выявлены различия показателей между фрагментами с наличием и отсутствием АС. Мощности спектров VLF и LF, сумма мощностей спектров и отношения $(VLF + LF)/HF$, LF/HF увеличивались при проявлении апноэ. Это означает увеличение мощности колебаний сердечного ритма с периодами выше 6...7 с (ниже 0,15 Гц) – дыхательной компоненты ЭКГ. При сравнении частотных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с проявлением апноэ и пациентов с нарушениями сердечного ритма наблюдались некоторые различия [2]. Эти результаты показали, что имеют место специфичные механизмы влияния апноэ на частотные показатели ВСР. В задаче диагностики апноэ нужно выявлять взаимно зависимые изменения ВСР и частоты дыхания.

Совместный анализ двух рядов RR-интервалов и ДК представляет перспективным и надежным методом диагностики обструктивного апноэ ОА. Он должен быть основан на изучении кардио-респираторной синхронизации. Сонное затрудненное дыхание связано с низкочастотными колебаниями частоты сердечных сокращений вследствие движения грудной клетки во время дыхания. Синдром затрудненного сонного дыхания может быть обнаружен в полностью автоматическом режиме от одного отведения ЭКГ. При анализе кардио-респираторной синхронизации необходимо оценивать перекрестную спектральную мощность и когерентность между двумя временными рядами NN-интервалов и ДК. Исследования выявили высокую когерентность кардио-респираторной связи HF (0,1...0,4 Гц) при наличии респираторного синусового ритма и низкую когерентность LF (0,01...0,1 Гц), обусловленную синдромом затрудненных дыханий. Например, среднее значение ДК при отсутствии АС составляет 2085 мА², ее дисперсия – 0,22, высокая частота – 1481 мА², низкая частота – 1078 мА². Отношение LF/HF составило 0,7, приближенно к 1. Напротив, среднее значение ДК во время ОА составляет 1972 мА², ее дисперсия – 0,73, HF – 7312 мА², LF – 15723 мА². Отношение LF/HF составляет 2,2. У здоровых людей во время сна состояние самопроизвольно переключается между стабильным и нестабильным сном. При проявлении у пациентов АС выявлена потеря сильной связи между ЭКГ и дыханием, что свидетельствует о нестабильном сне. Чем больше тяжесть апноэ, тем спектр ДК сдвигается в область низких частот. Сравнение спектров выявило также, что для центрального апноэ характерен узкополосный спектр, а для обструктивного апноэ – широкополосный спектр [3].

Анализ различных показателей показал, что электрокардиографический сигнал может эффективно использоваться при решении задачи диагностики апноэ. Увеличение мощностей спектров VLF, LF, суммы мощностей, симпато-вагусного баланса LF/HF при проявлении апноэ и уменьшение индекса стресса указывают на стимуляцию активности симпатической нервной системы (СНС) при остановке дыхания. Физиологическое влияние апноэ на сердечно-сосудистую систему сложно и носит многофакторный характер. Но основной контур влияния можно объяснить следующим образом. Стимуляция барорецепторов *p.vagus* в случае центрального апноэ и обструкция верхнего дыхательного пути в случае обструктивного апноэ приводят к гипервентиляции, гиперкапнии и гипоксии. Вследствие этих процессов активируются центральные и периферические хеморецепторы и повышается активность СНС.

Из-за многофакторной зависимости влияния апноэ на сердечно-сосудистую деятельность существуют различия временных и частотных показателей ВСР и ДК между фрагментами ЭКГ при проявлении и отсутствии апноэ, у пациентов с наличием апноэ и у пациентов с наличием только сердечных заболеваний. При развитии АС выявлялось снижение уровня сатурации крови SO_2 до 7 % при легкой степени апноэ и до 25 % при тяжелой степени апноэ сна. Выявлено развитие артериальной гипертензии посредством хронической симпатической активации и нейрогуморальных изменений, инициируемых во время сна [4]. В частности, систолическое давление у большинства пациентов во время АС возрастает до 150 мм рт. ст. При развитии ОА у пациентов характерно появление храпа, гипервентиляции, мышечной активности нижних конечностей.

Разработка структурной схемы микропроцессорной системы

Результаты проведенных нами исследований динамики вторичных показателей ЭКС при проявлении и отсутствии АС, а также анализ результатов исследований по указанной теме, полученных за последние годы, позволяют сделать выводы о возможности повышения точности диагностики нарушения дыхательных систем во сне, в том числе апноэ.

Безусловно, важным диагностическим показателем является вариабельность сердечного ритма. В норме, при отсутствии апноэ сна во время сна, частота сердечных сокращений обычно не превышает 60 уд/мин, а вариабельность сердечного ритма не превышает 100 мс. При развитии АС длительность кардиоциклов увеличивается, увеличивается при этом и вариабельность. Дополнительными признаками развития АС являются увеличение мощности VLF- и LF-колебаний, снижение SO_2 , увеличение артериального давления, изменение когерентности кардио-респираторной связи в диапазоне LF и HF, появление при ОА храпов, мышечная активность нижних конечностей.

Для удаленного мониторинга состояния здоровья пациентов, у которых наблюдается АС, диагностики и прогнозирования АС предлагается многоуровневая телемедицинская система [5]. Она состоит (рис. 2) из микропроцессорного беспроводного терминала пациента (ТП), предназначенного для съема, регистрации комплекса медико-биологических показателей и их передачи через RF-канал связи на персональный компьютер пациента (ПКП), предназначенный для обработки медико-биологической информации, оценки диагностически значимых показателей, сравнения их с индивидуальными нормативами и передачи полученных данных через канал связи WLAN на сервер лечебного учреждения (СЛУ). В нем используются облачные средства для детального анализа динамики показателей, прогнозирования критического состояния здоровья пациента, средства информирования семейного врача о динамике расстройств состояния здоровья пациента путем передачи медико-биологической информации на носимый персональный компьютер (планшет) врача (ПКВ), средства сопровождения пациента путем передачи ему информации, в том числе сигнала тревоги, в случае опасных для жизни пациента проявлений.

Наибольший интерес с точки зрения реализации системы удаленного мониторинга АС представляет разработка терминала пациента.

Терминал пациента (рис. 3) включает в себя:

- канал регистрации электрокардиосигнала (КЭ), состоящий из электродной системы (ЭС), дифференциального усилительного каскада (ДУК), блока фильтров (БФ);



Рис. 2. Структурная схема многоуровневой телемедицинской системы диагностики апноэ (пояснения – в тексте)

- канал регистрации пульсовой волны и сатурации крови (КО), состоящий из оптрона со светоизлучающими диодами СД1, СД2 и СД3 с длинами волн λ_1 , λ_2 , λ_3 и одним широкополосным фотоприемником ФП, управляемых импульсных источников тока ИТ1, ИТ2, ИТ3, преобразователя ток-напряжение ПТН;
- канал регистрации дыхания (КД), состоящий из индуктивных датчиков ИД1 и ИД2 для регистрации торакального и абдоминального дыхания, генераторов сигналов ГС1 и ГС2, частотных дискриминаторов ЧД1 и ЧД2;
- канал преобразования сигналов (КП), состоящий из коммутатора аналоговых сигналов (КАС), аналого-цифрового преобразователя (АЦП);
- универсальный микроконтроллер (МК), управляющий работой КАС и АЦП, осуществляющий предварительную обработку медико-биологической информации, и контроллер радиосигнала КРС, осуществляющий передачу медико-биологической информации по каналу связи RF на персональный компьютер пациента ПКП и получение управляющих сигналов от ПКП на ТП для задания режимов его работы.

Для обеспечения улучшенных технических характеристик терминала пациента, в том числе метрологических, высокой надежности работы при его разработке целесообразно использовать элементную базу, предназначенную для решения задач съема и регистрации биомедицинских сигналов, – микросхемы Analog Front End (AFE). Существующие микросхемы AFE высокой степени интеграции ADS1X9X, AD8232, AFE4490 позволяют реализовать терминал пациента с высоким уровнем автономности работы и минимальными габаритами и весом. Для них существуют типовые схемы подключения, которые обеспечивают высокую эффективность съема и усиления сигналов, подавления помех, преобразования сигналов и передачи их через интерфейсы UART и SPI. Использование технологии и стандартов ANT+ для беспроводной передачи биомедицинской информации через канал RF обеспечивает низ-

кое энергопотребление передатчика/приемника радиосигнала, простоту реализации сети, функциональную совместимость устройств в управляемой сети. Для реализации терминала пациента могут быть рекомендованы функционально завершенные малогабаритные радимодули nRF24L01+ и их аналоги, обеспечивающие надежную передачу сигналов со скоростью до 2 МВ/с до 100 м, низкое энергопотребление и содержащие интегрированную с платой радимодуля антенну.

Выводы и заключение

Анализ динамики комплекса медико-биологических показателей функционирования сердечно-сосудистой системы и системы дыхания позволил выделить показатели, которые характеризуются диагностической ценностью для установления АС. Это частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, сумма мощностей спектров ВСР и отношения $(VLF + LF)/HF$, LF/HF , сумма мощностей спектров дыхательной компоненты и их отношение $LF_{ДК}/HF_{ДК}$, когерентность кардио-респираторной связи. При АС имеют место повышенные артериального давления, изменение сатурации крови SO_2 , храп, гипервентиляция, мышечная активность нижних конечностей, однако регистрация и оценка этих показателей во время сна в домашних условиях, нам кажется, несут некоторые неудобства для пациента. Для регистрации диагностически значимых показателей с целью выявления АС предложена структура многоуровневой телемедицинской системы. Структура обусловлена необходимостью обеспечения комфортных условий для пациента при регистрации медико-биологических сигналов (минимальные габариты и вес), длительной автономности работы терминала пациента, эффективности съема и регистрации сигналов, обработки и анализа медико-биологической информации, обеспечения длительного мониторинга состояния здоровья пациента, возможности оперативной оценки состояния пациента врачом. Предложена структура терминала пациента, сформулированы рекомендации по использованию современной элементной базы для его реализации.

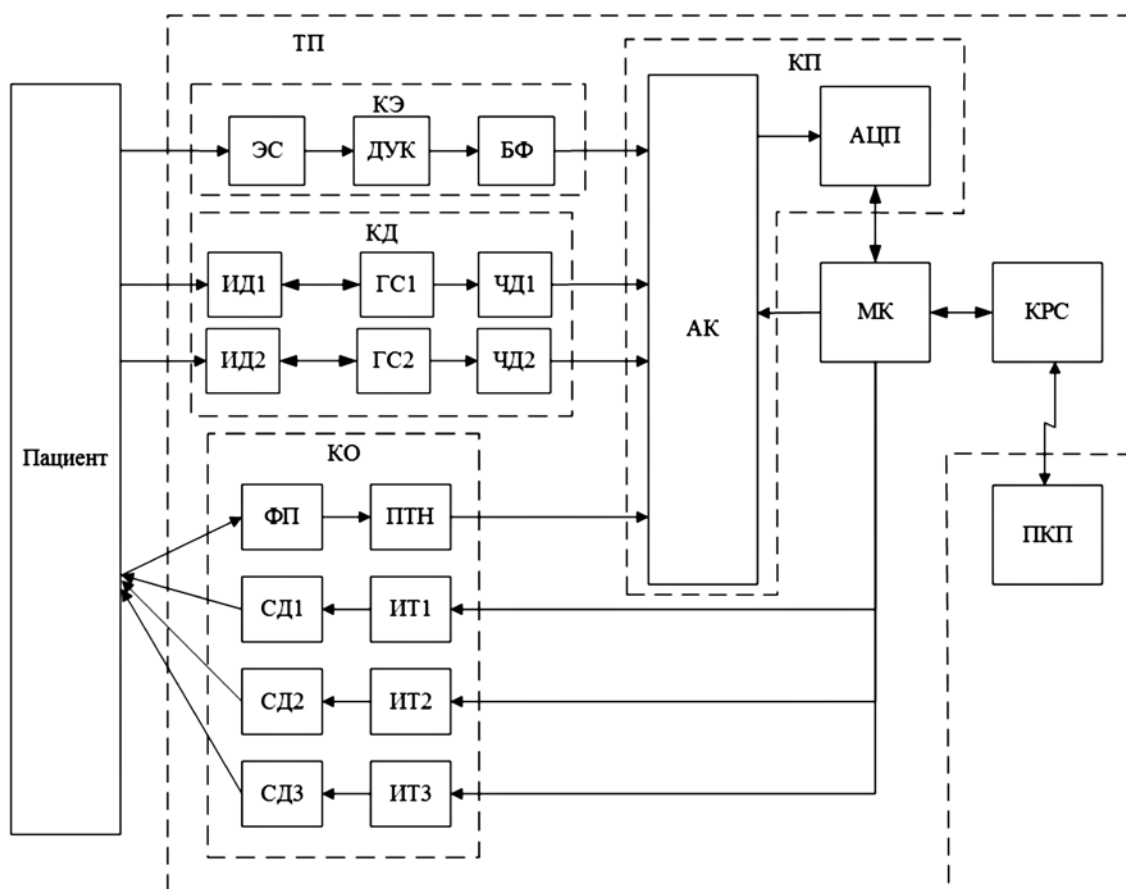


Рис. 3. Структурная схема терминала пациента (пояснения – в тексте)

Публикация выполнена в рамках государственной работы «Проведение научно-исследовательских работ (фундаментальных научных исследований, прикладных научных исследований и экспериментальных разработок)» базовой части государственного задания Минобрнауки России, код проекта 2548.

Список литературы:

1. Дубровин В.И., Твердохлеб Ю.В. Усовершенствование методов анализа ЭКГ-сигналов на основе вейвлет-преобразования в системе электрокардиографии высокого разрешения // Нейроинформатика и интеллектуальные системы. 2011. № 1. С. 91-98.
2. Колоцкий А.К., Иванов Г.Г., Дворников В.Е. и др. Исследование variability сердечного ритма при анализе аритмий // Вестник РУДН, серия «Медицина». 2001. № 2. С. 113-130.
3. Joseph E.M. HRV in Sleep Apnea Detection and Sleep Stability Assessment / <https://www.physionet.org/events/hrv-2006/mietus-2.pdf>.
4. Ростороцкая В.В. Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: резистентность к лечению и роль дисфункции вегетативной нервной системы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 5. С. 11-17.

5. Anisimov A., Pustozarov E., Yuldashev Z. Intelligent remote health monitoring system for patients with chronic diseases / Transactions of XII Russian-German Conference on Biomedical Engineering. Suzdal, 4-7 July 2016.

Юлдашев Зафар Мухамедович,
д-р техн. наук, профессор,
Елена Владимировна Садыкова,
канд. техн. наук, доцент,
Чан Чонг Хыу,
аспирант,

кафедра биотехнических систем,
Санкт-Петербургский государственный
электротехнический университет «ЛЭТИ»
им. В.И. Ульянова (Ленина),
г. С.-Петербург,
e-mail: yuld@mail.ru

С.А. Терещенко, П.В. Шалаев, Ю.П. Маслобоев, С.А. Долгушин, В.А. Дешабо, И.К. Юдин Электрокинетический потенциал наностержней и клеток в жидких дисперсиях

Аннотация

На основе представления наностержней и клеток в виде эллипсоидов вращения получены аналитические выражения для их электрокинетического потенциала. Показано, что электрокинетический потенциал наностержней и клеток определяется универсальной функцией, зависящей только от аспектного отношения. Рассчитаны зависимости электрокинетического потенциала наностержней от подвижности и аспектного отношения.

Введение

В настоящее время жидкие дисперсии нано- и микроразмерных частиц широко используются в самых различных областях [1]. Среди множества наночастиц, полученных на сегодняшний день, большой интерес вызывают несферические наночастицы, особенно наностержни [2]. При этом наибольшие трудности вызывает описание геометрической формы наностержней. Основным способом такого описания является их представление в виде эллипсоидов вращения и цилиндров.

Степень и характер взаимодействия частиц между собой и с жидкой средой определяет электрокинетический потенциал (дзета-потенциал). Например, одним из главных параметров жидких дисперсий наночастиц является их коллоидная стабильность. Так как на границе раздела твердой и жидкой фаз меняются электрокинетические показатели, фазы становятся противоположно заряженными. При этом стимулируется адсорбция ионов на поверхности частиц, что может привести к их агрегации [3]. Величина электрокинетического потенциала характеризует стабильность коллоидных дисперсий. Коллоиды с высоким электрокинетическим потенциалом электрически стабилизированы, в то время как коллоиды с низким электрокинетическим потенциалом склонны к коагуляции за счет электрокинетического взаимодействия между частицами [4].

Электрокинетический потенциал влияет и на процесс распределения нано- и микроносителей лекарственных средств в организме [3]. Положительно заряженные частицы эффективно усваиваются клетками в результате электростатических взаимодействий с отрицательно заряженными компонентами клеточной мембраны. При одинаковых размерах и форме положительно заряженные наночастицы усваиваются в подавляющем большинстве клеток, в отличие от отрицательно

заряженных [5]. Однако отрицательно заряженные частицы также могут проникать в клетки [6], что может быть использовано для доставки нуклеиновых кислот в цитоплазму и внутриклеточной регуляции экспрессии генов [7]. По изменению электрокинетического потенциала микрочастиц можно судить об адсорбции на их поверхности белков плазмы крови [8].

Электрокинетический потенциал также характеризует физико-химические свойства клеточной оболочки [9]. В клеточной биологии измерение электрокинетического потенциала различных клеток позволяет исследовать свойства мембран, изменения их биохимического состава и взаимодействия с мембранотропными материалами [10]. Существует возможность выявления на поверхности клеток ранних маркеров апоптоза и снижения жизнеспособности клеток по увеличению их суммарного отрицательного заряда [11].

Для измерения электрокинетического потенциала используется метод электрофоретического рассеяния света. Однако в существующих приборах получение информации о величине электрокинетического потенциала суспензии наночастиц основано на предположении о сферической форме частиц. В настоящей статье рассмотрено влияние несферичности наночастиц на значение электрокинетического потенциала на примере частиц в виде эллипсоидов вращения.

Материалы и методы

Электрокинетический потенциал ζ частицы произвольной формы, движущейся со скоростью v в электрическом поле с напряженностью E , определяется следующим выражением:

$$\zeta = \frac{kT}{DC} \frac{v}{E}, \quad (1)$$