



## Глава 44 **СЕРДЕЧНАЯ ТКАНЬ КАК АКТИВНАЯ СРЕДА. ИНВАРИАНТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕОРИИ ДИНАМИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

*А.Ю. Лоскутов, А.А. Шаваров, Е.А. Долгушина,  
А.В. Ардашев*

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время активные среды образуют весьма перспективную область исследований, поскольку к ним относятся самые разнообразные химические, биологические и др. объекты, среди которых нервные и мышечные ткани (в том числе и сердечная ткань), колонии микроорганизмов, экологические системы и т.п. Несмотря на такое широкое разнообразие, методов описания активных сред совсем немного. Один из них состоит в том, что активная среда представляется как ансамбль некоторых элементов, локально взаимодействующих друг с другом. Несмотря на некоторое упрощение, этот метод позволяет глубоко понять основные динамические процессы, протекающие в таких средах. Как известно, данный подход восходит к модели Н. Винера и А. Розенблюта [1], согласно которой активная среда состоит из совокупности сцепленных элементов, находящихся в одном из трех возможных состояний: возбуждения, рефрактерности или покоя.

Исследование систем взаимодействующих элементов позволяет определить ряд закономерностей поведения активных сред, зачастую скрытых и неявных. Например, становится возможным на качественно ином уровне описать сложные (в том числе хаотические) динамические режимы, рассчитать ряд инвариантных характеристик динамики процесса и дать наглядное представление полученного решения.

Развитие теории динамических систем и компьютерных методов позволило по-новому подойти и к исследованию такой сложной активной среды, как сердечная ткань. Совместное использование этих двух подходов, а также рассмотрение сердечной ткани как системы, состоящей из автоколебательных и/или возбудимых (активных) элементов, дает возможность глубоко по-

нять процессы, лежащие в основе функционирования сердца, распознать и описать различные сердечные патологии (в том числе аритмии). При этом элементы активной среды представляются как реакционные слагаемые, их связь выражается диффузионными членами, а сама среда описывается нелинейной системой дифференциальных уравнений. Одним из чрезвычайно актуальных и практически важных направлений является стабилизация работы сердечной мышцы при некоторых видах глубоких аритмий [2–4].

Другой задачей, имеющей большую практическую важность и находящейся на стыке теории активных сред и теории динамических систем, является анализ вариабельности сердечного ритма на основе подсчета корреляционной размерности, энтропии, размерности вложения и других инвариантных характеристик последовательности RR-интервалов ЭКГ. Это обусловлено тем, что другие подходы, когда требуется количественный анализ, не дают необходимой информации о динамике сердечного ритма. Кроме того, использование данных показателей в клинической практике оказывается чрезвычайно полезным при постановке первичного диагноза и прогноза состояния пациентов [5–8].

Чтобы разобраться в том, каким именно образом возможно подойти к количественному описанию сердечной ткани и однозначно говорить о предварительной постановке диагноза и прогнозе, необходимо подробно исследовать свойства активных сред.

### **ОБЩИЕ СВОЙСТВА АКТИВНЫХ СРЕД**

Как известно, активные среды характеризуются непрерывным рассредоточенным притоком энергии от внешнего источника и ее диссипацией. Поскольку через каждый физически малый

элемент активной среды протекает поток энергии, этот элемент выводится из состояния равновесия и приобретает способность совершать автоколебания, быть триггерным (бистабильным) либо возбудимым. Когда такие элементы локально связаны между собой и образуют распределенную активную среду (осциллирующую, бистабильную или возбудимую соответственно), в подобной среде наблюдается образование различных стационарных или зависящих от времени пространственных структур [9–11].

Активные среды обладают также способностью к многократному проведению так называемых *автоволн* – волн, имеющих устойчивые параметры: форму, амплитуду, период, длину волны и скорость [9, 12–13]. После прохождения автоволны активные среды восстанавливают свои свойства через определенное время, называемое периодом *рефрактерности*. В течение периода рефрактерности среда не способна проводить импульсы.

Волны в активных средах принципиально отличаются от волн в консервативных системах (линейных волн, солитонов и солитоноподобных решений): они не сохраняют энергию, не удовлетворяют принципу суперпозиции, справедливому для световых, акустических и радиоволн (когда при встрече двух волн наблюдается простое наложение их амплитуд и связанные с этим явления интерференции) [14]. В отличие от волн в консервативных средах, восстанавливающих после столкновения свою форму и продолжающих двигаться с теми же скоростями и в тех же направлениях, что и до столкновения, волны в неравновесных активных средах при встрече, как правило, *аннигилируют* (т.е. *взаимно гасят друг друга*).

Распространение автоволн в активных средах нетрудно понять посредством аналогии с горящей степью. Если поджечь в каком-то месте траву в степи, от этого места начнет распространяться волна горения. Горение соответствует тому, что система находится в *состоянии возбуждения*. Очевидно, волны горения не могут проходить сквозь друг друга и взаимно гасят друг друга. Выгорание травы переводит систему в *состояние (абсолютной) рефрактерности*, когда практически никакими средствами невозможно снова поджечь степь. Однако спустя некоторое время трава снова вырастает. Это отвечает ситуации, когда система переходит из рефрактерного состояния через состояние *относительной рефрактерности* в *состояние покоя*. Теперь снова можно зажечь траву, что приведет к возникновению волны горения и повторению процесса.

В одномерной среде автоволны представляют собой либо одиночный бегущий импульс опреде-

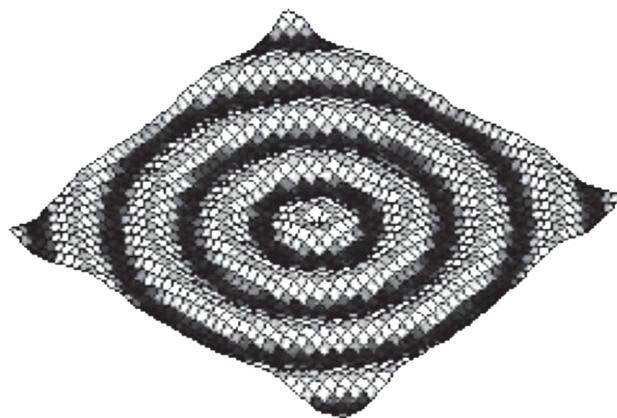


Рис. 44.1. Ведущий центр (пейсмекар) и распространение волны возбуждения в активной среде

ленной формы и амплитуды, либо последовательность таких импульсов, движущихся с некоторой скоростью, зависящую от интервалов между импульсами, в отличие от двумерного и трехмерного случаев, где автоволны характеризуются также и формой фронта.

Если некоторую область двумерной или трехмерной активной среды начать периодически возмущать, то в этой области возникнет источник концентрически расходящихся кольцевых волн возбуждения (рис. 44.1), форму которых вдали от источника можно считать плоской. Такой источник называют *ведущим центром*, или *пейсмекаром*.

Если в активной среде есть два или несколько пейсмекаров, то пейсмекар меньшей частоты генерации с течением времени подавляется пейсмекаром большей частоты [10]. Такое явление называется конкуренцией пейсмекаров.

Наличие времени рефрактерности делает возможным существование уже в двумерном случае особых режимов – вращающихся автоволн, – развивающихся из плоских волновых фронтов со свободным концом (рис. 44.2) при условии,

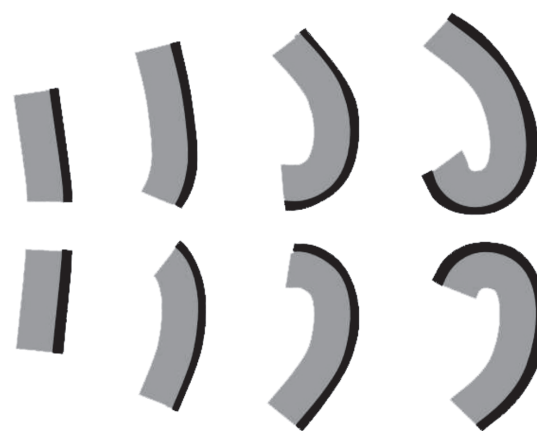


Рис. 44.2. Формирование спиральных волн из разрыва волнового фронта

что пройденное расстояние, отнесенное к скорости проведения, больше периода рефрактерности. При достаточно больших размерах среды эти режимы имеют вид вращающихся спиралей. В двумерном случае такие волны называются *спиральными волнами* (рис. 44.3), *роторами*, *ревербераторами*, или *автоволновыми вихрями*.

Существование автоволновых вихрей – пример самоорганизации, поскольку форма и частота вращения спиральных волн в безграничной среде не связаны с какой-либо неоднородностью, а однозначно определяются свойствами самой среды и не зависят от начальных условий.

В трехмерных активных средах наблюдаются автоволновые структуры в виде цилиндрических *свитков* (рис. 44.4, панель А), являющиеся прямым обобщением спиральных волн на трехмерное пространство. При эволюции таких структур могут появляться трехмерные

образования весьма сложной формы (рис. 44.4, панель Б) [6, 14, 15].

В настоящее время имеются три основных метода изучения распределенных активных сред: аксиоматический, динамический и функциональный.

Задача *аксиоматической теории* изначально заключалась в описании таких процессов распространения волн в биологических возбудимых средах, как прохождение импульсов в нервных и мышечных тканях. В 1946 году работа Н. Винера и А. Розенблюта положила начало аксиоматической теории [1]. В 60-е годы эта идея была развита И. Гельфандом и М. Цетлиным [16]. В соответствии с аксиоматическим подходом активная среда представляется в виде некоторого множества дискретных элементов – *клеточных автоматов*, каждый из которых в любой момент находится в одном из трех каче-

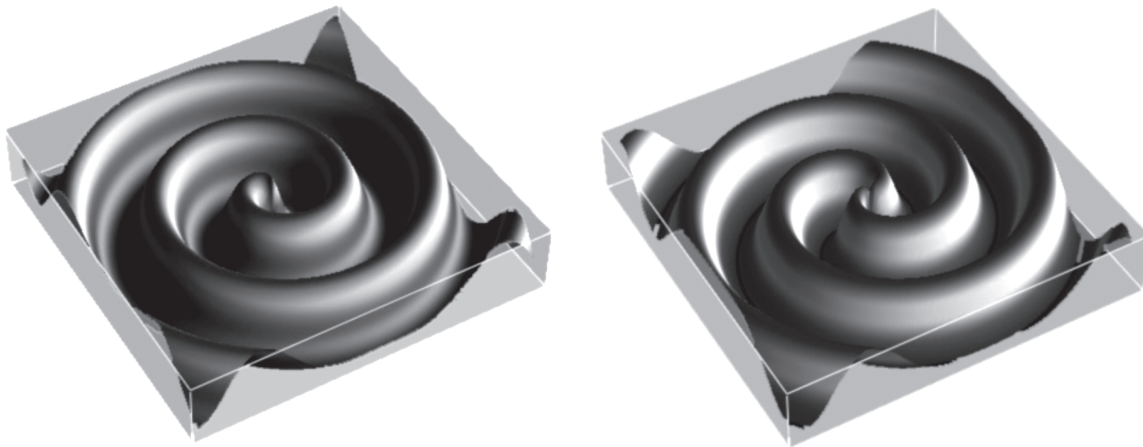


Рис. 44.3. “Однорукавная” (слева) и “двухрукавная” (справа) спиральные волны

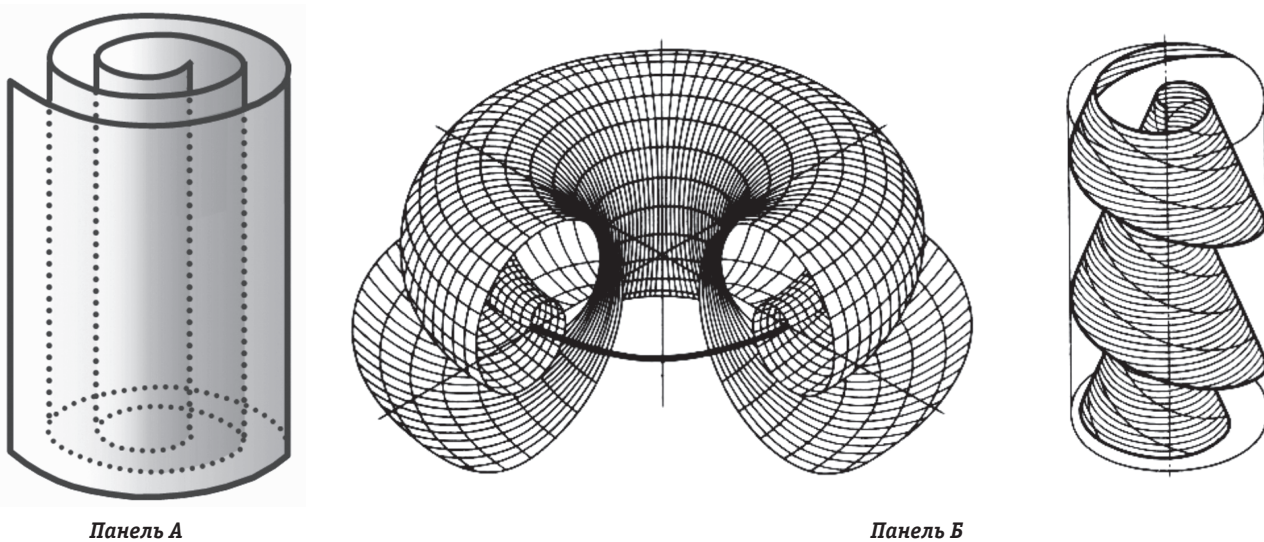


Рис. 44.4. Цилиндрический свиток (панель А), вихревое кольцо и скрученный вихрь (панель Б)

ственно различных состояний: покоя, возбуждения и рефрактерности. Спонтанно или в результате внешнего воздействия, превышающего некоторое пороговое значение, элемент среды переходит из состояния покоя в состояние возбуждения, которое длится определенное время. Возбуждение затем распространяется на множество соседних покоящихся элементов с некоторой постоянной скоростью. По истечении времени возбуждения элемент переходит в состояние рефрактерности, а затем, в течение периода рефрактерности, релаксирует к состоянию покоя. Снова возбудиться элемент может, только находясь в состоянии покоя. В среде, составленной из клеточных автоматов, могут существовать движущиеся с постоянной скоростью волны переключения и бегущие импульсы, минимальный период следования которых складывается из времени возбуждения и периода рефрактерности. Кроме того, в таких системах наблюдаются пейсмекеры и роторы [17].

Ясно, что для применения аксиоматической теории не требуется детальных знаний о кинетике реальных объектов, что дает возможность рассматривать широкий класс задач в общем виде, а также достаточно просто осуществлять компьютерный эксперимент. Однако наблюдать более тонкие эффекты, а тем более добиться количественного соответствия с экспериментальными данными на такой модели невозможно.

В соответствии с *динамическим подходом* активная среда может быть описана гораздо более детально, основываясь на построении дифференциальных уравнений в частных производных, имеющих параболический (диффузионный) нелинейный вид [18–20]. При этом связи между элементами среды выражаются диффузионными членами уравнений, а динамика отдельного элемента – реакционными слагаемыми. Чтобы реакционный член достаточно адекватно описывал сложное локальное поведение активного элемента, он должен быть нелинейным. Размерность среды в такой системе определяется количеством независимых пространственных переменных и может меняться от одной до трех. Нелинейные функции описывают динамику величин (компонент), характеризующих среду. Как правило, это концентрации веществ в химической системе, мембранные токи и напряжения при описании нервной или сердечной ткани и т.д.

Третий – *функциональный* – подход основан на анализе величин, непосредственно полученных в результате эксперимента. Как известно, большинство систем (естественных, таких, например, как сердечная ткань, или искусственных, таких, например, как биржа) в силу их

сложности не могут быть смоделированы с достаточной точностью. Однако их описание может быть выполнено посредством иного подхода, основанного на *наблюдении* за их динамикой посредством тех или иных измерений. *Наблюдаемая* (сигнал или результат измерений) – это некоторая функция от времени, по которой судят о процессе в исследуемой системе. Например, для сердечной ткани в качестве наблюдаемой может выступать ЭКГ. Измеряя те или иные потенциалы, мы получим последовательность значений наблюдаемой величины. Таким образом, наблюдаемая – это т.н. *временной ряд*. Как известно, если такую наблюдаемую определенным образом обработать, то возможно, например, осуществить прогноз развития ситуации [15]. Однако в отличие от обычного анализа ЭКГ, применяемого в клинической практике, теория динамических систем позволяет достаточно глубоко и с большей точностью проанализировать состояние исследуемой системы. Это подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [5–8].

В последнее время анализу временных рядов благодаря развитию теории динамических систем уделяется большое внимание. Дело в том, что оценка результатов любого эксперимента или измерений базируется на обработке полученных данных. В этих условиях анализ временных рядов с целью извлечения из них полезной информации становится одной из важнейших задач любого исследования. Но этим цели обработки временных рядов не ограничиваются. Достаточно часто определяющим является не только изучение свойств системы, породившей временной ряд, но и (иногда в первую очередь) прогноз дальнейшей динамики временного ряда, его экстраполяция.

## ОТНОШЕНИЕ К СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ

Как известно, сердечной ткани присущи следующие основные свойства: *возбудимость* – способность отвечать на действие раздражителей возбуждением в виде электрических импульсов при условии нахождения сердечных клеток (кардиомиоцитов); *автоматия* – способность самовозбуждаться, т.е. генерировать электрические импульсы в отсутствие внешних раздражителей; *проводимость* – способность проводить возбуждение от клетки к клетке без затухания; *сократимость* – способность мышечных волокон укорачиваться или увеличивать свое напряжение. Известно также, что для возбудимой ткани существует период рефрактерности, когда клетки не реагируют на внешнее воздействие.

В составе сердечной мышечной ткани выделяют клетки проводящей системы, обладающие

свойством автоматии, и сократительные кардиомиоциты, этим свойством не обладающие. Следовательно, совокупное рассмотрение сердечной ткани как среды, состоящей из двух типов активных элементов: автоколебательных и возбудимых, позволяет изучить основные ее свойства, в том числе и жизнеугрожающие аритмии. Кроме того, это дает возможность провести анализ динамики сердечной мышцы с помощью исследования его проводимости, т.е. вариабельности ритма.

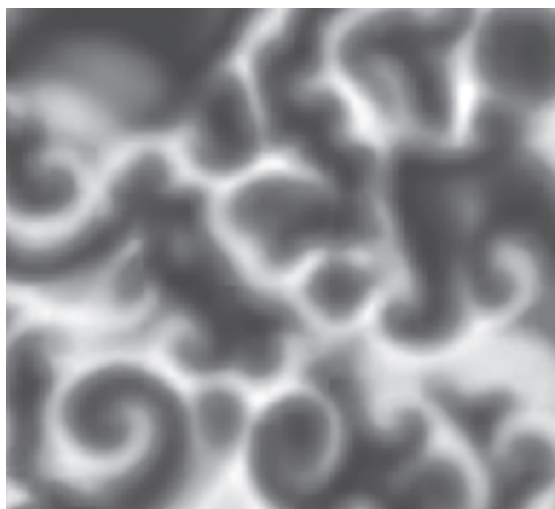
У здоровых лиц рефрактерность обеспечивает нормальную последовательность распространения возбуждения в сердце и электрическую стабильность миокарда. Так как участок миокарда, по которому проходит возбуждение, на некоторое время становится невосприимчивым, повторный вход возбуждения в этот участок невозможен. Благодаря этому встречные волны в миокарде взаимно “гасят” друг друга, что препятствует, в частности, возникновению нежелательной циркуляции возбуждения. Однако в заключительной стадии каждого цикла возбуждения миокард на короткое время становится неоднородным по рефрактерности и теряет электрическую стабильность. Стимул, действующий в это время, может привести к серьезным нарушениям нормального хода возбуждения, в частности к возникновению циркулирующих волн возбуждения по механизму ре-ентри [2, 23, 24].

Резкие нарушения нормальных соотношений возбудимости и рефрактерности могут привести к образованию в миокарде большого количества волн ре-ентри, являющихся спиральными волнами на поверхности (рис. 44.5, панель А) и

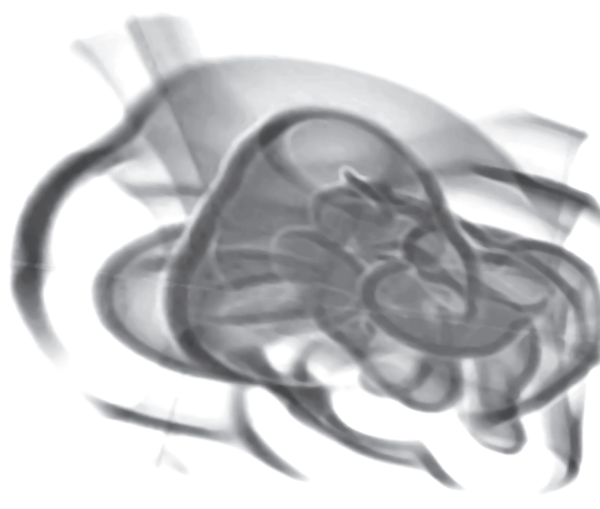
свитками в объеме (рис. 44.5, панель Б). В результате наступает полная десинхронизация и дискоординация активности волокон миокарда, когда они начинают возбуждаться и сокращаться независимо друг от друга. Возникает фибрилляция. Поскольку стенки предсердия имеют относительно небольшую толщину, то образование свитков в предсердии практически невозможно. Напротив, стенки желудочков имеют достаточную толщину для развития здесь трехмерных структур.

Фибрилляция желудочков (ФЖ) представляет собой экстремальную форму сердечных аритмий и преобладающую причину внезапной смерти среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому данная патология в последнее время исследуется особенно интенсивно. Однако до сих пор нет единого мнения касательно механизма, поддерживающего ФЖ. В одном случае считается, что ФЖ обусловлена одиночной быстро вращающейся волной (подобно структуре, показанной на рис. 44.3), которая может быть как стационарной, так и блуждающей, и при взаимодействии с неоднородностями сердечной ткани может инициировать вторичную активность. В другом случае полагается, что сложная картина возбуждения во время ФЖ образована множественными волнами ре-ентри (рис. 44.5, панель Б). Эти два варианта друг друга не исключают, и недавние исследования показали, что в изолированных сердцах кроликов могут существовать оба типа ФЖ [25].

В настоящее время доминирует гипотеза, что во время фибрилляции в относительно крупных сердцах присутствует множество роторов



Панель А



Панель Б

Рис. 44.5. Множество спиральных волн в плоском случае (панель А) и свитки в объемной среде (панель Б). Такие состояния активной среды соответствуют фибрилляции сердечной ткани

или трехмерных вихрей [26]. Например, в человеческом сердце во время фибрилляции число таких роторов может быть около 15. Такое состояние в теории динамических систем называется *пространственно-временным хаосом*, или *спирально-волновой турбулентностью* (рис. 44.5).

В рамках теории динамических систем описываются многие процессы, присущие активным средам, в том числе и некоторые виды аритмий [15, 19, 20, 24]. Поскольку аритмии обусловлены определенными нарушениями в сердечной мышце и, следовательно, являются патологическими состояниями, то анализ подобного поведения имеет большой практический интерес и может приблизить к решению вопроса о возможности прогноза состояния пациентов на основе современной теории динамических систем.

### СПИРАЛЬНО-ВОЛНОВАЯ ТУРБУЛЕНТНОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ХАОСА

Все модели возбуждения дают решения в виде автоволновых вихрей и некоторые из моделей поддерживают распад волн ре-ентри в спирально-волновую турбулентность. Например, известная и достаточно реалистичная модель Фентона–Кармы описывает десять различных механизмов возникновения и эволюции распада роторов. Что же приводит к неустойчивости спиральной волны?

Простейшая неустойчивость появляется, когда спиральные волны начинают блуждать, что происходит через переход (называемый вторичной бифуркацией Хопфа) от вращающейся с одним периодом спиральной волны к двойной периодической системе, когда спираль вращается с одним периодом, а ее кончик прецессирует вокруг с другим периодом [23]. Следующий переход происходит от квазипериодического блуждания к хаотическому, при котором траектория волн очень нерегулярна. Последний переход образует новый режим, в котором непрерывно создаются и уничтожаются множественные вращающиеся волны.

Одним из наиболее важных факторов в дестабилизации спиральной волны в сердечной ткани с последующими переходами в хаотическое блуждание и дальнейшим распадом в фибриллятивный режим являются свойства восстановления. Поскольку по определению сумма длительности потенциала действия (ДПД) и диастолического интервала (ДИ) является длиной цикла (ДЦ), можно записать:  $ДИ_n = ДЦ - ДПД_n$ . Принимая во внимание кривую восстановления ДПД, т.е.  $ДПД_{n+1} = F(ДИ_n)$ , получаем два соотношения, из которых можно генерировать произвольно

длинную последовательность биений сердца. Начиная с  $ДИ_0$ , из кривой восстановления можно найти следующую  $ДПД_1$ . Затем можно определить следующий  $ДИ_1$  из первого соотношения, зная  $ДПД_1$  и ДЦ. Это позволяет найти  $ДПД_2 = F(ДИ_1)$  и т.д. [3].

Повторяя аналогичные рассуждения, можно видеть, что процесс либо сойдется, либо разойдется (при тангенсе угла наклона кривой больше единицы). Расходящиеся процессы могут показывать чередование ДПД (так называемые альтернансы, либо бигеминальный ритм) или более сложную динамику – квазипериодическую или хаотическую. Поэтому крутая кривая восстановления является одной из причин распада спиральной волны в турбулентную активность, хотя и другие факторы играют роль [27].

Таким образом, можно заключить, что во время фибрилляции существует некий детерминизм, возможно обусловленный вращающимися волнами, и, следовательно, фибрилляция не является чисто случайным процессом [26, 28]. Фибрилляция может возникать через “квазипериодический переход к хаосу”, впервые предсказанный Рюэлем (Ruelle) и Такенсом (Takens) [10]. Это наводит на мысль, что спирально-волновая активность в сердце является формой пространственно-временного хаоса [3, 29]. Однако, измеряя те или иные инвариантные характеристики, исследователи до сих пор дискутируют, каково поведение системы во время фибрилляции: хаотическое, квазипериодическое или случайное (шум) [30–32]. Более того, в связи с несовершенством существующих методов оценки спектральной плотности, ляпуновских показателей, энтропии и др. характеристик, используемых для анализа динамики активных сред, однозначно ответить на этот вопрос пока нельзя [25, 28–32]. Тем не менее, эти величины могут оказать существенную помощь, когда необходимо отличить простое движение от сложного, обусловленного той или иной патологией, присущей сердечной ткани (см. ниже).

### Спектральная плотность

Одним из самых простых критериев, используемых при анализе режимов движения, является спектральная плотность  $S(w)$  [10], определяемая следующим соотношением:

$$S(w) = \lim_{T \rightarrow \infty} (2\pi T)^{-1} |X(w)|^2,$$

где  $X(w)$  – коэффициенты Фурье функции  $x(t)$ :

$$X(w) = \int_0^T x(t) e^{-iwt} dt.$$

Рассчитывая ее численно (пользуясь при этом дискретным преобразованием Фурье), иногда сравнительно легко определить, каким является поведение системы – хаотическим, периодическим или квазипериодическим. При спектральном анализе используется тот факт, что для различных режимов поведения динамической системы будут качественно разные спектры.

Если система демонстрирует периодическую динамику с периодом  $T_0$ , то спектр такого движения будет *дискретным* и состоящим из узких линий, соответствующих частоте движения  $\omega_0 = 2\pi / T_0$  и кратным ее гармоникам  $2\omega_0, 3\omega_0, \dots$ . Если поведение системы является квазипериодическим с несоизмеримыми частотами  $\omega_1, \dots, \omega_k$ , то спектр будет состоять из  $k$ -линий, соответствующих этим частотам и кратным им гармоникам. Если число  $k$ -частот движения достаточно велико, то линии в спектре могут быть расположены весьма густо, но спектр будет оставаться *дискретным*. Для случая хаотических режимов, когда динамика системы не является регулярной, соответствующий спектр будет *сплошным*.

### Показатели Ляпунова и энтропия

Важнейшая отличительная черта хаотического состояния системы – очень высокая чувствительность к начальным условиям и малым возмущениям. В таком состоянии малое возмущение экспоненциально быстро растет со временем. Эта скорость роста определяется *показателями Ляпунова* [10, 15].

Пусть  $\mathbf{x}_1$  и  $\mathbf{x}_2$  – два различных состояния рассматриваемой системы, измеренные в начальный момент времени. Расстояние между ними можно записать как  $|\mathbf{x}_1(0) - \mathbf{x}_2(0)| = \delta_0 \ll 1$ . Очевидно, эта система как-то эволюционирует с течением времени. Соответственно и расстояние будет меняться. Обозначим это расстояние через время  $t$  как  $\delta_t = |\mathbf{x}_1(t) - \mathbf{x}_2(t)|$ . Тогда *старший* показатель Ляпунова ( $\lambda$ ) можно определить посредством соотношения

$$\delta_t \sim \delta_0 e^{\lambda t}.$$

Более строгое математическое определение показателей Ляпунова включает также условие  $\delta_0 \rightarrow 0$ . Это обеспечивает выполнение второго предельного условия  $t \rightarrow \infty$ . Все показатели Ляпунова получаются при определении темпов разбегания траекторий в разных направлениях в фазовом пространстве. Сумма всех положительных показателей Ляпунова часто называется энтропией Колмогорова–Синяя [15].

Используя показатели Ляпунова можно легко установить, каким является исследуемый режим. В частности, если динамика системы является периодической или квазипериодической, то с течением времени расстояние между траек-

ториями не возрастает, так что  $\lambda = 0$ . В случае хаотического поведения старший показатель Ляпунова всегда положителен,  $\lambda > 0$ . Более того, используя этот критерий, нетрудно определить величину неупорядоченности системы, т.е. степень ее хаотичности: чем больше старший показатель, тем более выражен хаос. Это обстоятельство имеет огромное значение в практическом аспекте, поскольку позволяет экспериментально определить величину дискоординации и десинхронизации элементов активной среды.

Помимо экспоненциального разбегания траекторий важнейшая особенность хаотических систем – *нерегулярность* геометрического положения в фазовом пространстве точек, посещаемых системой в процессе эволюции (т.е. *непериодичность в последовательности состояний системы*). Такая геометрия – естественное следствие разбегания траекторий, реализующееся посредством механизма, похожего на сворачивание.

Очевидно, вследствие ограниченности значений состояний системы ее траектории не могут разбегаться постоянно. Это приводит к тому, что области, к которым принадлежат траектории, словно перемешиваются. Такой процесс легко понять, если представить это перемешивание как “размешивание теста”. Сначала кусок теста раскатывается, а потом складывается пополам. Затем он снова раскатывается и складывается и т.д. Если вообразить, что траектории системы принадлежат первоначально неразмешенному куску, то такой процесс приводит к их разбеганию и к “сворачиванию”. Так вот геометрические свойства хаотической системы – растяжение, сворачивание и объемное сжатие – статистически приводят к самоподобной (фрактальной) структуре на малых масштабах длины. Такая структура характерна для всех хаотических систем и может быть использована как характеристика хаотичности (см. ниже).

В то время как средняя скорость растяжения количественно определяется показателем Ляпунова, потеря информации, вызванная сворачиванием, находит свое отражение в *энтропии* процесса. Самоподобный характер итогового набора точек и мер, определенных на них, может быть охарактеризован *фрактальной размерностью*. В литературе было предложено несколько определений нецелых размерностей. Наиболее известна Хаусдорфова размерность и емкость, определяемая методом подсчета ячеек. Также имеется возможность взвешивать точки фазового пространства по частоте, с которой они в среднем посещаются.

Один из подходов состоит в том, чтобы взять взвешенные средние количества точек, содержа-

щихся в элементах разбиения фазового пространства, и изучать их зависимость от измельчения разбиения. Перевод этой схемы в область анализа наблюдаемых ведет к методам оценки размерности с помощью подсчета ячеек. Таким образом, могут определяться фрактальная и информационная размерности [15].

Практические проблемы расчета, возникающие в случаях, если пространство умеренной размерности заполняется ячейками малого размера, обычно преодолеваются с помощью специальных алгоритмов и методов. Однако эти методы редко могут эффективно использовать доступную статистику и часто страдают от серьезных конечных эффектов при больших масштабах длины. Поэтому они обычно не рекомендуются для изучения инвариантных характеристик временных рядов, полученных из экспериментальных данных.

### Корреляционная размерность

Альтернативный способ введения размерности – использовать корреляционный интеграл и соответственно корреляционную размерность. Рассмотрим множество  $\{X_i, i=1, \dots, N\}$  состояний системы, полученных из последовательности наблюдений, т.е.  $X=X(t+i\tau)$  с фиксированным временем запаздывания  $\tau$  между измерениями. Вследствие экспоненциальной расходимости траекторий большинство точек  $(X_i, X_j)$  с  $i \neq j$  будут динамически некоррелированными парами, т.е., по существу, наугад выбранными точками. *Корреляционный интеграл* определяется по формуле

$$C(\varepsilon) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left[ \frac{1}{N^2} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i < j}}^N \theta(\varepsilon - \|X_i - X_j\|) \right],$$

где  $\varepsilon$  – некоторый параметр;  $\theta(x)$  – функция Хевисайда (такая что  $\theta(a)=1$  при  $a \geq 0$  и  $\theta(a)=0$  при  $a < 0$ );  $\|\cdot\|$  – расстояние между точками в пространстве;  $N$  – полное число элементов в последовательности. Отметим, что расстояние между точками можно определить несколькими известными способами [15]. Какой именно выбрать, зависит от специфики конкретной задачи.

Нетрудно видеть, что вклад в корреляционный интеграл  $C(\varepsilon)$  дают только те пары векторов, расстояние между которыми меньше или равно заданной величине  $\varepsilon$ . При малых  $\varepsilon$  корреляционный интеграл должен стремиться к нулю, так что имеет место соотношение  $C(\varepsilon) \approx \varepsilon^d$ . *Корреляционная размерность*  $d$  определяется как тангенс угла наклона линейного участка корреляционного интеграла в логарифмичес-

ком масштабе (рис. 44.6). Таким образом, соотношение для корреляционной размерности можно записать в следующем виде:

$$d = \frac{\ln C(\varepsilon)}{\ln \varepsilon}.$$

В общем случае значение корреляционной размерности не превышает фрактальной размерности. Эти две размерности совпадают лишь при равномерном распределении измеренных точек в пространстве.

Видно, что с ростом  $\varepsilon$  величина  $C(\varepsilon)$  достигает насыщения (расстояние между любыми двумя точками становится меньшим параметра  $\varepsilon$ ). В то же время, при очень малых значениях  $\varepsilon$  число пар точек  $(X_i, X_j)$ , расстояние между которыми не превышает  $\varepsilon$ , становится малым (из-за конечного числа точек). В результате при малых величинах  $\varepsilon$  статистика становится бедной. Следовательно, на практике значение корреляционной размерности находится в ограниченном диапазоне значений  $\varepsilon$ . Подробно использование этой процедуры описано ниже.

Описанный подход к оценке корреляционной размерности был предложен Грассбергом и Прокaccia [10, 15, 33]. Вычисление корреляционного интеграла и корреляционного показателя  $d$  в настоящее время является одним из наиболее употребительных и общепринятых алгоритмов. Это связано с тем, что для многих систем небольшой размерности алгоритм позволяет оценивать размерность даже по выборкам небольшой длины. Среди всех алгоритмов определения размерности он дает наилучшую точность для выборок данной длины. Алгоритм не содержит никаких дополнительных параметров, за исключением параметров реконструкции, которые требуют

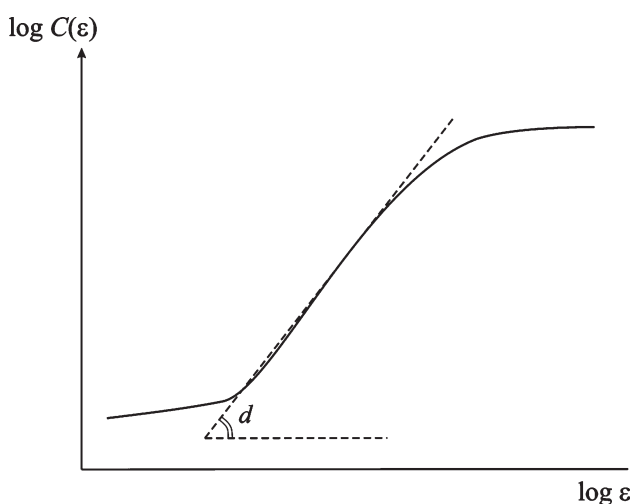


Рис. 44.6. Определение корреляционной размерности как тангенса угла наклона



тщательной подборки. Поэтому вычисление корреляционного интеграла – универсальная, хорошо стандартизуемая процедура. Недостатком метода является большой объем вычислений: расчет требует  $O(N^2)$  операций.

Между размерностью как характеристикой сложности топологической структуры и динамикой системы есть определенная связь. Именно обнаружение этой связи является основной целью изучения размерности в динамических системах.

### ХАРАКТЕРИСТИКИ ХАОТИЧНОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

От любой последовательности измерений (в том числе и ЭКГ) трудно ожидать компактного и полного представления о динамике явления во времени. Необходимо сконденсировать информацию и определить такую параметризацию, которая содержит особенности, наиболее полно раскрывающие свойства системы, породившей полученный ряд. Большинство способов количественного описания временных рядов возникло из методов описания породивших их процессов. Таким образом, меры хаотичности наблюдаемых обычно происходят от мер хаотичности абстрактных динамических систем. Причина этого в том, что, как предполагается, временной ряд был сгенерирован в результате некоторого процесса и мера, характеризующая процесс, устанавливается по полученным данным. Поэтому есть принципиальное отличие между абстрактными количественными характеристиками, например спектром стохастического (чисто случайного) процесса и его оценкой по временному ряду, скажем, периодограммой.

Основная идея, лежащая в основе подхода к анализу временных рядов в рамках теории детерминированного хаоса, – предположение о том, что нерегулярный сигнал может быть сгенерирован нелинейной динамической системой с *небольшим количеством* эффективных степеней свободы. Это число независимых переменных, однозначно определяющих поведение исходного сигнала (т.е. последовательность наблюдений), называется *размерностью вложения*. Термин “вложение” в буквальном смысле означает “размещение без самопересечений”. Иными словами, задача состоит в том, чтобы узнать, в пространстве какой размерности можно “разместить без искажений” полученную последовательность измерений. Если размерность вложения оказывается конечной величиной, то, подобрав соответствующим образом уравнения в количестве, равном размерности вложения, можно от функционального метода исследова-

ния перейти к динамическому и получить гораздо больше информации об исходном изучаемом процессе. Кроме того, ограниченность размерности вложения наблюдаемой указывает на его детерминированность и отсутствие случайных составляющих.

Так как порождающий процесс можно изучить только посредством некоторой процедуры измерения, очень важно оценить количественные характеристики, которые являются инвариантными при допустимых изменениях. При этом известно [15], что конечное разрешение и продолжительность регистрации временного ряда искажают свойства инвариантности количественных характеристик, т.е. последние могут считаться инвариантными только для *бесконечных* данных. Зависимость результатов от процедуры измерения, естественно, исключает возможность их использования как абсолютной характеристики и, во всяком случае, подход к интерпретации таких результатов должен быть очень взвешенным.

Возможным частным решением рассмотренной проблемы при необходимости сравнения результатов различных экспериментов может быть объединение процедур измерения и анализа результатов. Поскольку в реальной ситуации инвариант может быть определен несколькими различными способами, то и анализироваться должны все возможные способы расчета и все возможные характеристики, полученные из временного ряда. Существует большое количество эмпирических характеристик, которые используются в различных конкретных приложениях анализа временных рядов. При этом данные характеристики оказываются определенными в первую очередь для временного ряда, а не для породившего его процесса.

### Хаос и переменность сердечного ритма

Исследования нарушений, возникающих в сердечной мышце в результате различных факторов, ведутся не один десяток лет. Однако до сих пор в обычной клинической практике при анализе сердечных ритмов пациента ограничиваются лишь весьма примитивными подходами. И только в последние годы значительное внимание стало уделяться новым методам, основанным на теории динамических систем [5–8, 34–40]. Цель этих исследований заключается в обнаружении зависимости динамических характеристик ЭКГ от различных физиологических изменений в сердечной ткани и изучении способности их применения как клинически важных параметров.

Хорошо известно, что интервалы между сердечными сокращениями определенным образом

флуктуируют. Именно в здоровом состоянии даже при условии, что организм находится в покое, сердце проявляет значительные изменения в своем ритме по времени и амплитуде. Более того, точные периодические зависимости в сердечном ритме свидетельствуют о тяжелой сердечной патологии [41].

В конце 80-х годов XX века была выдвинута гипотеза, в соответствии с которой *синусовый ритм сердца человека проявляет черты динамического хаоса* [42, 43]. Результаты дальнейшего анализа показали, что значения характеристик хаотичности, полученных для больных и здоровых пациентов, существенно различаются [38, 39], а изначальное предположение о наличии в сердечном ритме элементов динамического хаоса вполне допустимо. По этой причине в последнее время много исследований посвящается выявлению роли хаоса в развитии заболеваний сердца [4–8, 15, 40, 41].

### Электрокардиограмма как последовательность RR-интервалов

Для проведения исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) ЭКГ представляется в виде временного ряда. Как уже отмечалось, в общем случае временной ряд – это массив из  $N$  чисел, являющихся значениями некоторой динамической переменной  $x(t)$ , взятой через определенные промежутки времени. Однако применительно к анализу ЭКГ существует два способа формирования временного ряда: классический [10, 15], когда переменная фиксируется через равные промежутки времени, и ряд RR-интервалов, состоящий из последовательности, полученной измерением длительности между R-пиками [44–46]. Обычно на практике используется второй вариант, который состоит в следующем.

Каждый зубец R, появившийся на ЭКГ в момент сокращения  $t_i$ , заменяется одиночным импульсом (рис. 44.7), который аппроксимируется дельта-функцией Дирака,  $\delta(t - t_i)$ . Затем вся ЭКГ заменяется последовательностью RR-интервалов:  $x(t) = \sum \delta(t - t_i)$ . Таким образом, искомый временной ряд  $V(i)$  образуется из значений интервалов между одиночными импульсами:  $RR(i)_i = V(i)$ ,  $V(i) = V(1), V(2), \dots, V(N)$ , где  $N$  – общее число элементов ряда.

Способ формирования временного ряда в виде последовательности длительностей межпиковых интервалов широко применяется для анализа динамики биологических систем, которые характеризуются закономерностями появления повторяющихся пороговых значений переменных. Хотя такое представление и не является классической последовательностью значений, полученных через равные промежут-

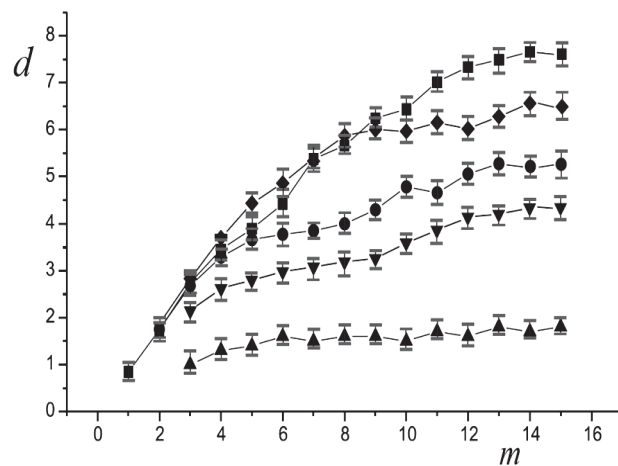


Рис. 44.7. Зависимость корреляционной размерности  $d$  от размерности вложения  $m$  для последовательности RR-интервалов ЭКГ пациентов с различными формами ИБС.

Примечание: ■ – группа больных с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией покоя в возрасте 58 лет; ◆ – группа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией покоя, возраст 70–71 год; ● – группа больных со стенокардией покоя, возраст от 40 до 54 лет; ▼ – группа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, возраст 55–60 лет; ▲ – группа больных ИБС и АВ-блокадами I–II степени, возраст от 73 до 89 лет

ки времени, однако оно может служить реализацией исходной нелинейной системы, т.е. в определенном смысле характеризовать активную среду, в том числе и динамику сердечной ткани [39].

Кроме того, используя данный подход, возможно не только детально изучить скрытые закономерности, но также выявить некоторые свойства хаотических процессов, присущие исходной последовательности.

### Корреляционная размерность последовательности RR-интервалов

Корреляционную размерность последовательности RR-интервалов нетрудно рассчитать из имеющегося временного ряда с помощью метода, предложенного Р. Grassberger [33]. Согласно этому методу расчеты сводятся к определению численного значения независимых переменных некоторой “восстановленной” динамической системы, которые однозначно определяют динамику исходной наблюдаемой. Это число, называемое размерностью вложения, может быть найдено из измеренной последовательности, взятой с некоторой временной задержкой.

Пусть  $m$  – размерность вложения. Тогда посредством исходного временного ряда  $V(i)$  можно получить “восстановленную” систему, которая формируется из следующих векторов:



Таблица 44.1

**Корреляционная размерность в группах пациентов разного возраста, имеющих различную сердечную патологию**

| Группы больных | Корреляционная размерность |             |             |
|----------------|----------------------------|-------------|-------------|
|                | $d, m = 3$                 | $d, m = 4$  | $d, m = 5$  |
| 1 (n=21)       | 2,51 ± 0,04                | 3,12 ± 0,05 | 3,61 ± 0,10 |
| 2 (n=12)       | 2,13 ± 0,02                | 2,60 ± 0,03 | 2,78 ± 0,03 |
| 3 (n=17)       | 2,68 ± 0,04                | 3,29 ± 0,07 | 3,66 ± 0,08 |
| 4 (n=9)        | 2,74 ± 0,05                | 3,45 ± 0,06 | 3,89 ± 0,10 |
| 5 (n=21)       | 2,83 ± 0,03                | 3,70 ± 0,06 | 4,44 ± 0,09 |
| 6 (n=13)       | 2,57 ± 0,03                | 3,08 ± 0,08 | 3,78 ± 0,10 |
| 7 (n=16)       | 2,32 ± 0,03                | 2,81 ± 0,05 | 3,57 ± 0,10 |
| 8 (n=32)       | 2,53 ± 0,04                | 2,98 ± 0,05 | 3,75 ± 0,10 |
| 9 (n=6)        | 1,02 ± 0,03                | 1,36 ± 0,04 | 1,42 ± 0,06 |
| 10 (n=18)      | 2,61 ± 0,03                | 3,19 ± 0,04 | 3,51 ± 0,08 |

*Примечание:* группа 1 – пациенты с различными формами ИБС в возрасте от 47 до 60 лет; группа 2 – пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, перенесшие операцию аортокоронарного шунтирования, возраст 55–60 лет; группа 3 – пациенты с выраженным атеросклерозом коронарных артерий, страдающие стенокардией покоя, возраст от 40 до 54 лет; группа 4 – пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией покоя, возраст 58 лет; группа 5 – пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией покоя, возраст 70–71 год; группа 6 – пациенты со стенокардией покоя в возрасте от 45 до 51 года; группа 7 – пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, страдающие стенокардией напряжения, возраст от 51 до 66 лет; группа 8 – пациенты со смешанной стенокардией, возраст от 48 до 63 лет; группа 9 – пациенты с ИБС и АВ-блокадами I–II степени, возраст от 73 до 89 лет; группа 10 – пациенты с ИБС и пароксизмальной формой типичного трепетания предсердий.

ния  $m=3, 4$  и  $5$ . Из таблицы видно, что значения корреляционной размерности каждой группы пациентов отличаются друг от друга. Однако это не характерно для всех групп. Например, в пределах одной размерности вложения  $m=3$  области значений  $d$  пересекаются. Подобное поведение величины  $d$  реализуется в 3-й и 4-й группах пациентов, а также в 1-й и 8-й группах. Но и *диагнозы* пациентов в соответствующих группах *частично совпадают*. По-видимому, именно этот факт объясняет пересечение областей значений корреляционной размерности.

При увеличении размерности вложения ( $m=4$  и  $m=5$ ) области значений  $d$  для тех же групп больных (3 и 4, 1 и 8) уже не пересекаются. Это говорит о том, что при больших значениях  $m$  можно более точно определить то или иное заболевание. Таким образом, при анализе RR-интервалов пациентов с различной патологией сердца *необходимо рассматривать значения  $d$  при нескольких значениях размерности вложения*. Результаты, полученные только для одного значения размерности вложения, не будут однозначно свидетельствовать о наличии у пациента определенной патологии.

Как показали исследования, с дальнейшим увеличением размерности вложения межгрупповые различия значений корреляционной размерности усиливаются, что продемонстрировано на рис. 44.7.

Полученные графики наглядно демонстрируют следующее.

1. Во всех рассмотренных случаях при *достаточно большой* размерности вложения значения корреляционных размерностей выделенных групп больных значительно отличаются друг от друга.

2. С ростом  $m$  кривая зависимости значения корреляционного интеграла от значения размерности вложения практически выходит на плато. Иными словами, с некоторого момента значение  $d$  практически перестает изменяться.

Таким образом, посредством расчетов таких характеристик теории динамических систем, как корреляционная размерность и размерность вложения, возможно с достаточной точностью определить поведение ритма сердца, характерное для той или иной сердечной патологии.

### АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ RR-ИНТЕРВАЛОВ У БОЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

В исследование было включено 160 пациентов, которые составили пять групп сравнения – больные с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ), больные с атриовентрикулярной реципрокной тахикардией (АВРТ) при синдроме WPW, пациенты с пароксизмальной формой типичного трепетания предсердий (ТП), больные с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) и больные с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР). Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц без структурной патологии миокарда и нарушений ритма сердца.

Для анализа ВСР методами нелинейной динамики использовались 4000 отсчетов последовательных RR-интервалов синусового ритма. Запись ритмограммы осуществлялась исходно, через 2, 6, 24 часа, 2, 6 и 12 мес после операции радиочастотной абляции (РЧА) субстрата аритмии.

### Фазовые портреты

Пространственная конфигурация фазовых портретов большинства пациентов с суправентрикулярными тахикардиями (СВТ) и идиопатическими ЖНР (желудочковая экстрасистолия, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахи-

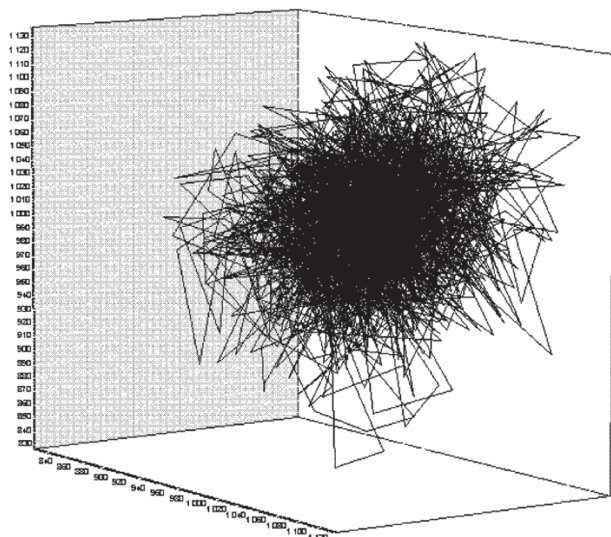


Рис. 44.8. Фазовый портрет динамической системы синусового ритма здорового человека

кардии) была сопоставима со структурой фазовых портретов практически здоровых лиц, напоминающей “клубок ниток” (рис. 44.8).

Однако у 7–10% больных с нарушениями ритма сердца фазовые портреты отличались от нормы и характеризовались большей степенью упрощенности (рис. 44.9). Можно заметить, что степень упрощенности возрастает от панели А, на которой фазовый портрет приобретает форму “веретена”, к панели Б, где плотность “клубка” (или “веретена”) разрежена.

Количественные характеристики фазовых портретов здоровых добровольцев и пациентов с

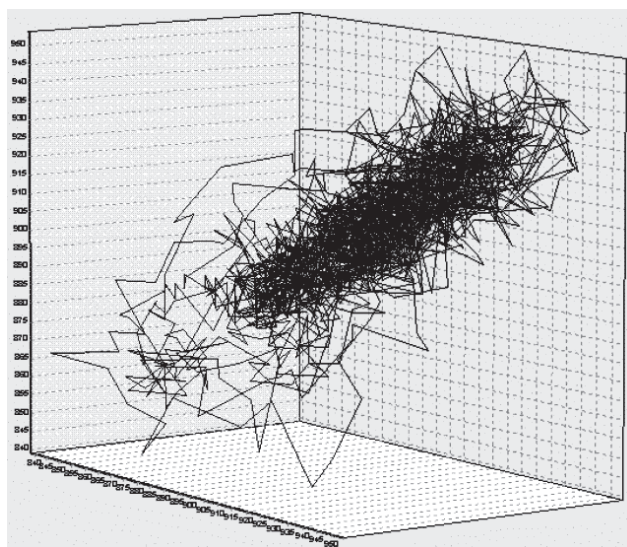
нарушениями ритма сердца до РЧА отражена в таблице 44.2. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между показателями фрактальной ( $D_F$ ) и корреляционной размерности ( $D_C$ ) у больных тахикардиями при сравнении с группой контроля не было.

В тоже время по сравнению с практически здоровыми лицами у больных с нарушениями ритма сердца были выявлены достоверные различия по целому ряду показателей. У больных с АВУРТ и пароксизмальной формой типичного ТП было выявлено более низкое значение энтропии ( $H$ ), у больных с АВРТ и ЖНР показатель Ляпунова ( $\lambda$ ) характеризовался более низким размером. У пациентов с ЖНР была более низкая величина информационной размерности ( $D_I$ ).

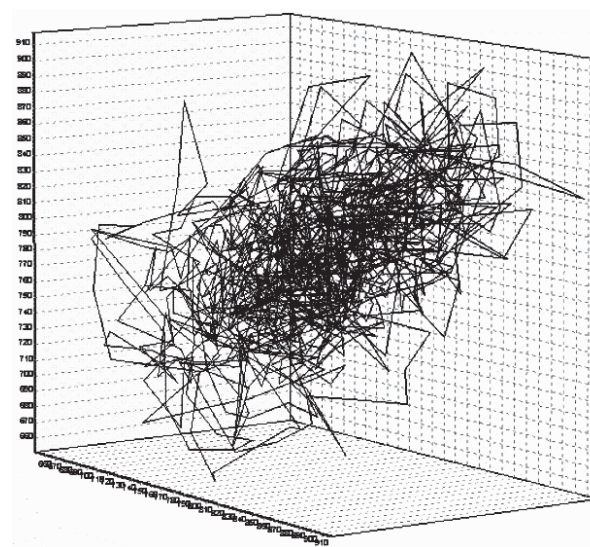
Выявленный характер отличий количественных и качественных нелинейных характеристик ВСП от группы контроля свидетельствует о большей упорядоченности (снижении меры) хаоса у больных с данными нарушениями сердечного ритма.

При анализе фазовых портретов в течение первых суток после РЧА СВТ у большей части больных наблюдалось упрощение структуры фазового портрета в виде уменьшения плотности “клубка” (рис. 44.10).

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у больных после РЧА СВТ наблюдалось еще большее “подавление” хаоса в динамической системе регуляции сердечного ритма, что выражалось в упрощении структуры фазовых портретов. В послеоперационном периоде вос-



Панель А



Панель Б

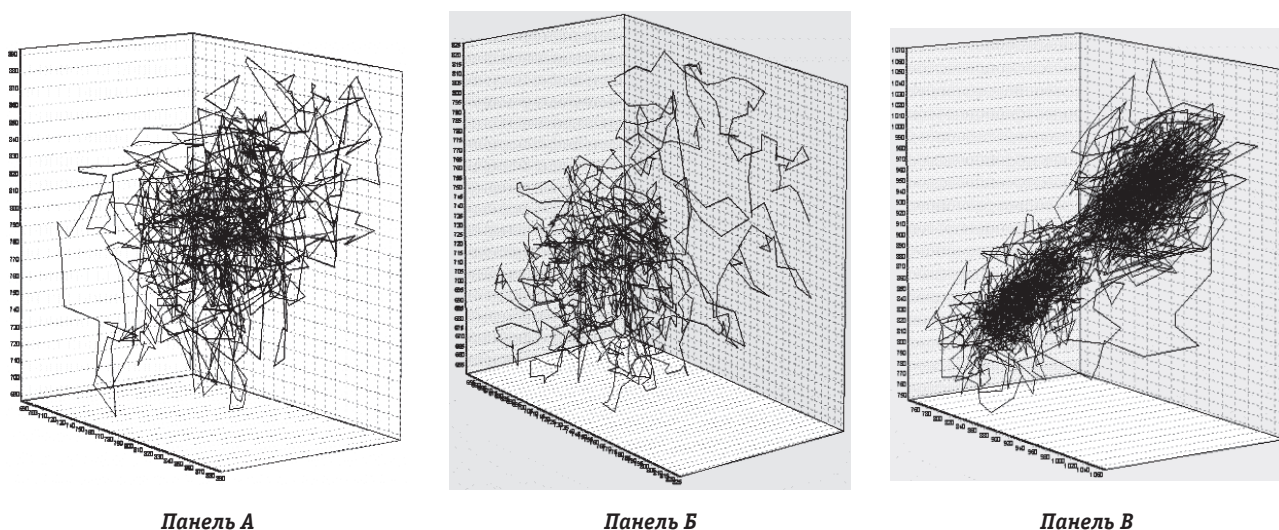
Рис. 44.9. Примеры фазовых портретов пациентов, страдающих атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (панель А) и синдромом WPW (панель Б)

Таблица 44.2

**Исходные количественные характеристики нелинейной динамики больных тахиаритмиями и группы контроля**

| Показатель | АВУРТ (n=25) | АВРТ (n=25) | ТП (n=30)  | ФП (n=30) | ЖНР (n=30)  | Контроль (n=20) |
|------------|--------------|-------------|------------|-----------|-------------|-----------------|
| $D_F$      | 2,45±0,26    | 2,48±0,26   | 2,54±0,26  | 2,54±0,16 | 2,42±0,27   | 2,48±0,18       |
| $D_I$      | 2,55±0,34    | 2,46±0,37   | 2,31±0,40  | 2,26±0,39 | 2,12±0,14** | 2,52±0,32       |
| $\lambda$  | 4,14±0,38    | 3,85±0,39** | 4,22±0,46  | 3,37±0,77 | 3,70±0,50*  | 4,12±0,36       |
| H          | 0,18±0,28**  | 0,53±0,40   | 0,44±0,62* | 0,94±0,36 | 0,38±0,26   | 0,66±0,29       |
| $D_C$      | 2,52±0,21    | 2,50±0,28   | 2,55±0,22  | 2,57±0,41 | 2,41±0,23   | 2,54±0,26       |

Примечание:  $D_F$  – фрактальная размерность;  $D_I$  – информационная размерность;  $\lambda$  – показатель Ляпунова; H – энтропия;  $D_C$  – корреляционная размерность. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – при сравнении показателей с группой контроля.



**Рис. 44.10.** Фазовые портреты пациентов в первые сутки после РЧА суправентрикулярных реципрокных тахикардий. Панели А и Б – упрощение структуры фазовых портретов, что находит отражение в уменьшении плотности "клубка". Панель В – образование нескольких фокусов притяжения или аттракторов, характеризующее неустойчивость динамической системы

становление структуры фазовых портретов у больных с СВТ наблюдалось через 2 мес.

**Анализ показателей нелинейной динамики в подгруппах больных с рецидивами и без рецидивов тахиаритмий после радиочастотной катетерной абляции**

Для оценки показателей нелинейной динамики в послеоперационном периоде наблюдения больные были разделены на подгруппы без рецидивов (подгруппа а) и с рецидивами тахиаритмий (подгруппа б).

**Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия**

В группе больных с АВУРТ после РЧА рецидив тахиаритмии был отмечен у 3 больных. У 1 пациента рецидив АВУРТ был зарегистрирован на 2-е сутки после РЧА, у 2 пациентов – в течение первых 2 мес после операции. На рис. 44.11 представлены изменения фрактальной размерности ( $D_F$ ) в подгруппах а и б. Из рис. 44.11 видно, что фрак-

тальная размерность ( $D_F$ ) у пациентов подгруппы а была достоверно выше, чем у пациентов подгруппы б через 6 часов после РЧА ( $2,58 \pm 0,30$  и  $2,07 \pm 0,03$  соответственно,  $p = 0,008$ ).

**Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия при синдроме WPW**

В послеоперационном периоде у 5 больных были отмечены рецидивы АВРТ (у 1 пациента – через 1 сутки после РЧА, у 1 – через 2 месяца, у 2 – через 6 месяцев, у 1-го – через 9 месяцев после РЧА). На рис. 44.12 отражена разная направленность кривых динамики показателя Ляпунова ( $\lambda$ ) в подгруппах пациентов с АВРТ. При этом через 6 часов после РЧА величина показателя Ляпунова ( $\lambda$ ) у больных подгруппы б была достоверно выше по сравнению с пациентами подгруппы а ( $4,16 \pm 0,26$  и  $3,58 \pm 0,28$  соответственно,  $p = 0,02$ ).

**Типичное трепетание предсердий**

Рецидивы типичного ТП были зарегистрированы у 4 больных: у 1 пациента – через 24 часа,

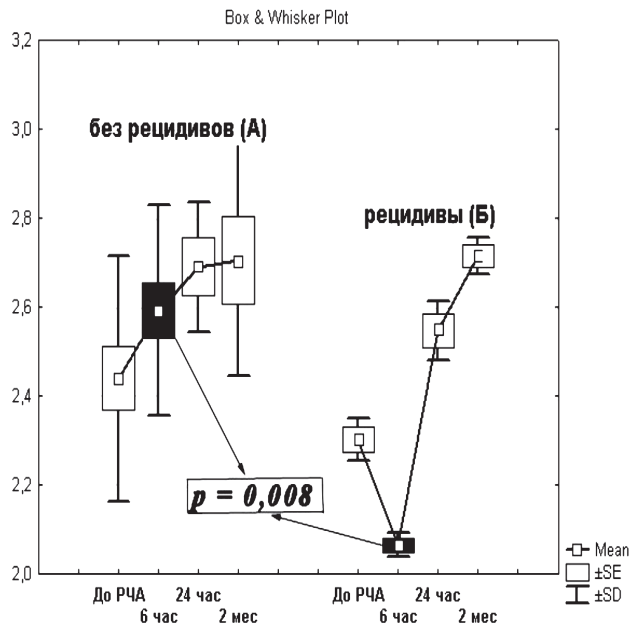


Рис. 44.11. Динамика изменений фрактальной размерности у больных без рецидивов (подгруппа А) и с рецидивами (подгруппа Б) АВУРТ в раннем и отдаленном периодах после радиочастотной абляции

2 – через 5 мес, у 1 – через 6 мес после РЧА. На рис. 44.13 проиллюстрированы изменения фрактальной размерности в подгруппах больных с ТП. При анализе хаотического поведения сердечного ритма величина фрактальной размерности у больных подгруппы *a* была достоверно выше, чем в подгруппе *b* через 24 часа после

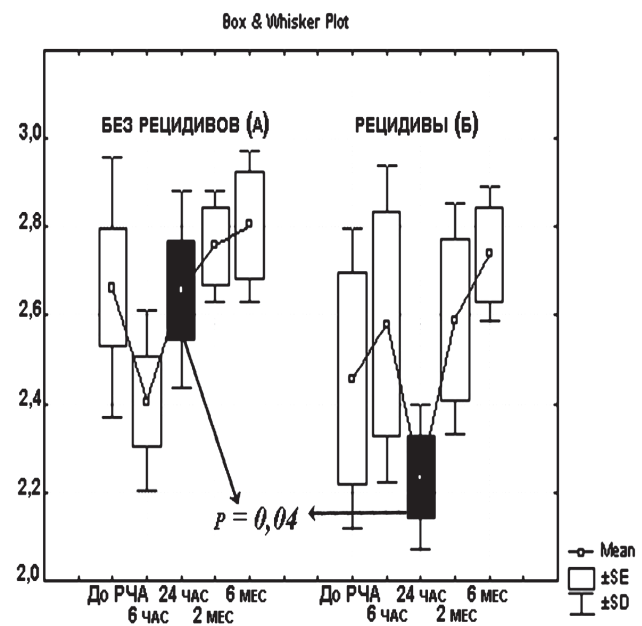


Рис. 44.13. Динамика изменений фрактальной размерности у больных без рецидивов (подгруппа А) и с рецидивами (подгруппа Б) типичного ТП после радиочастотной абляции

РЧА типичного ТП ( $2,66 \pm 0,14$  и  $2,23 \pm 0,16$  соответственно,  $p = 0,04$ ).

#### Фибрилляция предсердий

После РЧА фибрилляции предсердий в исследуемой группе у 6 пациентов были зафиксированы эпизоды атипичного ТП (у 4 больных – в

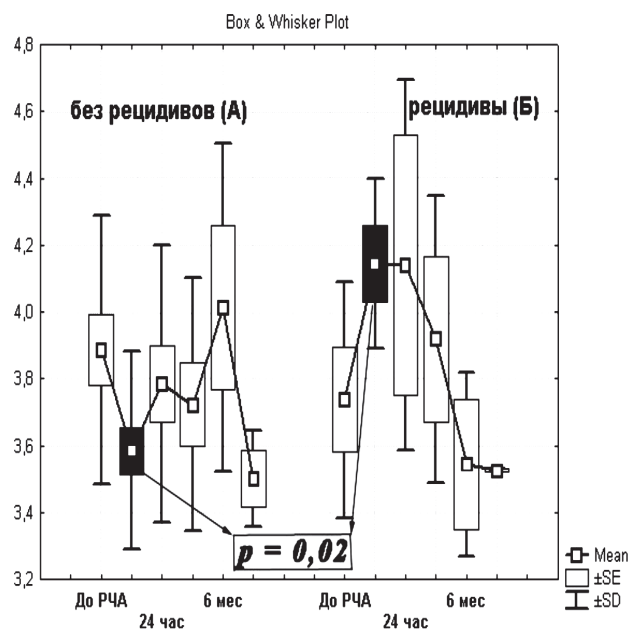


Рис. 44.12. Динамика изменений показателя Ляпунова в подгруппах больных без рецидивов (подгруппа А) и с рецидивами (подгруппа Б) АВРТ после радиочастотной абляции

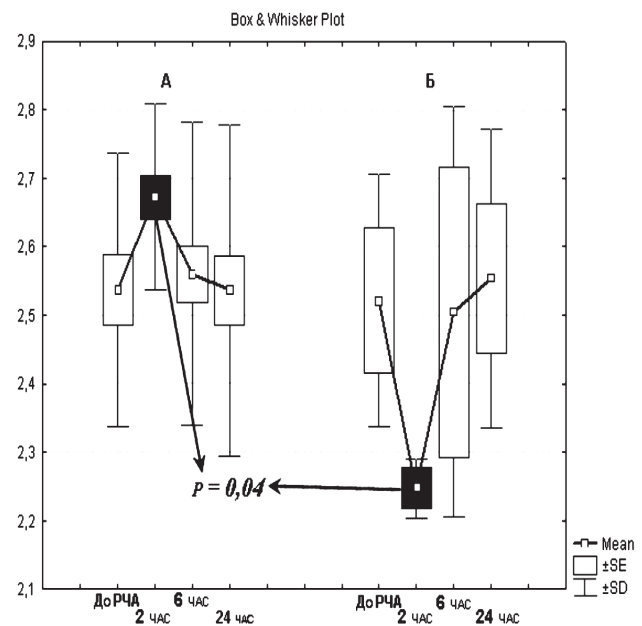


Рис. 44.14. Динамика изменений фрактальной размерности в подгруппе больных без пароксизмов (подгруппа А) и с пароксизмами (подгруппа Б) атипичного ТП в раннем послеоперационном периоде

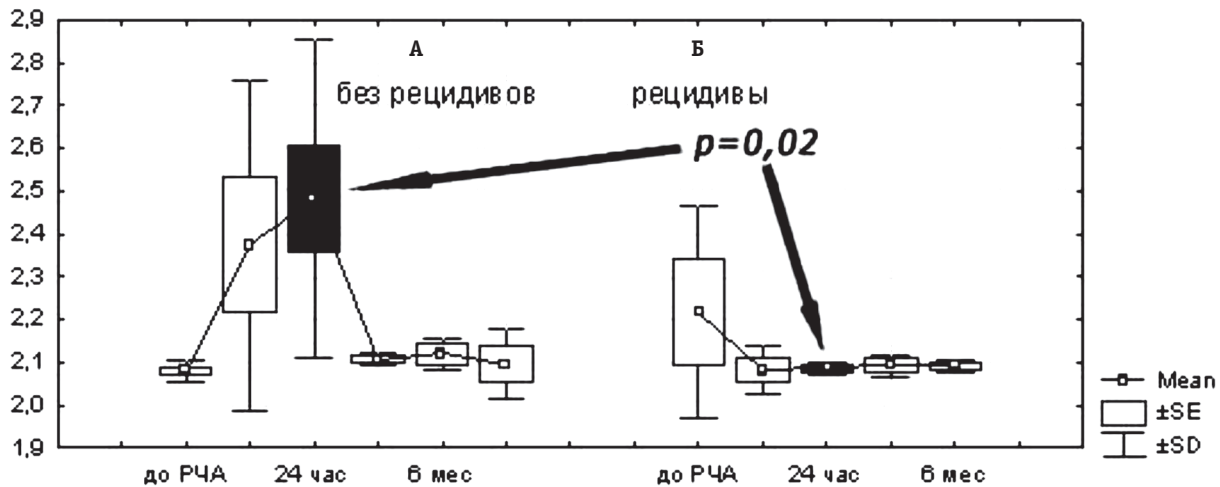


Рис. 44.15. Динамика изменений информационной размерности у больных с неишемическими желудочковыми нарушениями ритма без рецидивов (подгруппа А) и с рецидивами (подгруппа Б) аритмии и в раннем и отдаленном периодах после РЧА

течение 24 часов, у 2 пациентов – в течение 48 часов после операции). При оценке показателей нелинейной динамики через 2 часа после РЧА значение фрактальной размерности у пациентов без пароксизмов атипичного ТП (подгруппа а) было достоверно выше, чем у больных с атипичным ТП (подгруппа б) ( $2,62 \pm 0,15$  и  $2,26 \pm 0,06$  соответственно,  $p = 0,04$ ), что продемонстрировано на рис. 44.14.

#### Неишемические желудочковые нарушения ритма сердца

В течение годового периода наблюдения рецидивы желудочковой экстрасистолии были выявлены у 4 пациентов (у 2 пациентов – в течение первых суток после РЧА, у 1 пациента – через 4 мес, у 1 пациента – через 6 мес после РЧА). При оценке хаотического поведения RR-интервалов через 24 часа после РЧА была выявлена достоверно более высокая величина информационной размерности (рис. 44.15) у больных без ре-

цидивов аритмии (подгруппа а) по сравнению с подгруппой б, включавшей пациентов с рецидивами желудочковой экстрасистолии ( $2,53 \pm 0,37$  и  $2,07 \pm 0,04$  соответственно,  $p = 0,02$ ).

Кроме того, у 3 из 4 пациентов с рецидивами желудочковой экстрасистолии через 6 часов после РЧА структура фазовых портретов, характеризующаяся снижением заполнения объема в фазовом пространстве, существенно отличалась от конфигурации портретов больных без рецидивов аритмии (рис. 44.16).

Достоверных различий между другими показателями нелинейной динамики в исследуемых группах больных с нарушениями сердечного ритма не было выявлено.

Таким образом, использование количественных методов нелинейной динамики в первые сутки после РЧА СВТ при анализе ВСР может иметь значение для выявления группы пациентов, заслуживающей более пристального наблюдения в послеоперационном периоде в связи с

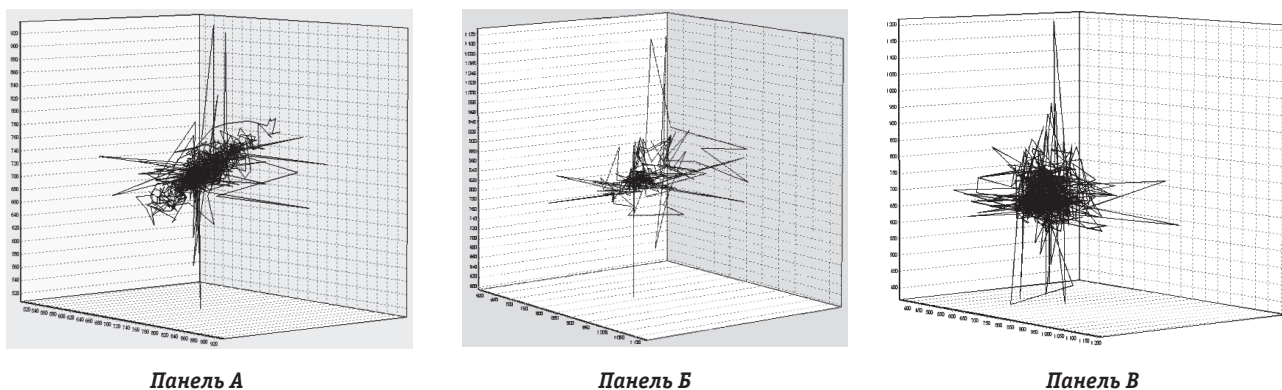


Рис. 44.16. Фазовые портреты пациентов с рецидивами желудочковой экстрасистолии через 6 час после РЧА





повышенным риском рецидива тахикардий. С этой целью у пациентов с ишемическими ЖНР в течение суток после оперативного вмешательства наряду с оценкой информационной размерности и некоторых других характеристик целесообразно анализировать структуру фазовых портретов.

Полученные результаты продемонстрировали, что в развитии рецидива аритмий после выполнения успешной РЧА определенную роль играет состояние динамической системы регуляции синусового ритма.

Изучение хаотического поведения синусового ритма сердца после РЧА позволяет выделить определенный патологический образ, характеризующийся низкой величиной фрактальной размерности у пациентов с рецидивами АВУРТ и типичного ТП, а также постинцизионными пароксизмами атипичного ТП, повышенным значением показателя Ляпунова у больных с рецидивами АВРТ, низкой информационной размерностью у больных с рецидивами желудочковой экстрасистолии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первоначально понимание сложных систем (например, биологических) было связано с представлением о том, что их невозможно описать с помощью математических моделей. Сегодня, однако, происходит все более активное проникновение физических методов и подходов в биологию и медицину. Оказывается также, что основные формы кооперативного поведения, свойственные живым организмам, имеют свои аналоги среди неорганических систем. Любой живой организм представляет собой иерархию достаточно автономных подсистем, в которой исходящие от верхнего уровня сигналы управления не имеют характера жестких команд, подчиняющих себе активность всех индивидуальных элементов более низких уровней. Вместо этого от высших уровней иерархии поступают сигналы, которые предопределяют переходы подсистем из одного режима функционирования к другому. Иерархическое устройство сложных живых систем, которые представляют собой ансамбль связанных подсистем более простого строения, позволяет избежать неустойчивостей и нежелательной динамики, которые неизбежно возникают в сложных системах с жестким централизованным управлением.

Большой интерес представляют распределенные активные среды, которые построены из дискретных элементов, локально взаимодействующих друг с другом и, таким образом, являющихся приближением естественных пространственно

протяженных систем. Хотя разнообразие таких сред чрезвычайно велико, число математических моделей, которые используются для описания процессов образования и развития структур в таких системах, совсем невелико. По-видимому, даже когда отдельные элементы системы (например, живые клетки) обладают сложной внутренней структурой, вся их сложность не проявляется во взаимодействиях между ними, и с точки зрения макросистемы они функционируют как достаточно простые объекты с малым числом эффективных степеней свободы. В противном случае никаких упорядоченных структур в системе обычно не возникает.

Задача теории состоит в нахождении и подробном исследовании тех базовых математических моделей, которые исходят из наиболее типичных предположений о свойствах отдельных элементов, составляющих систему, и законах взаимодействия между ними.

Поведение активных сред тесно связано с зарождением хаотического движения. Где лежит граница между регулярной, но сложно организованной структурой и хаосом? Критерием может служить устойчивость возникающих в процессе течения образований по отношению к малым возмущениям (т.е. показатели Ляпунова). Если такая устойчивость отсутствует, то детерминированное описание теряет смысл.

Какие же законы управляют хаосом? Возможно ли создать математический аппарат, позволяющий непротиворечиво описывать хаотическую динамику и предсказывать появление хаоса в тех или иных системах? Наконец, можно ли найти методы предсказания поведения хаотических систем? Ответами на эти и ряд других вопросов занимается теория динамического (или детерминированного) хаоса, являющаяся одним из разделов теории динамических систем. К настоящему времени разработаны методы классификации различных типов хаоса, найдены закономерности его развития, созданы методы, позволяющие отличить, например, в эксперименте, хаос от белого шума и т.п. Более того, было обнаружено и строго обосновано, что сложное пространственно-временное поведение распределенных активных сред с громадным числом степеней свободы может быть адекватно описано нелинейными системами небольшой размерности [15].

Методы и подходы, выдвинутые в рамках нелинейной динамики, уже давно вышли за пределы самой дисциплины и привлекли внимание исследователей, работающих во многих областях науки. Одним из важных направлений практического приложения теории динамических систем стали разработанные в ее рамках модели

анализа временных рядов. Однако большинство основных положений сформулировано для идеальных детерминированных условий, т.е. для случая полного отсутствия шума. В этом случае эволюция во времени может представляться в виде динамики некоторой “восстановленной” системы. Поскольку точки в фазовом пространстве, определяющие состояния такой системы, не могут, как правило, наблюдаться непосредственно, а даны только в виде результатов измерений, то обычно пользуются проекцией исходного фазового пространства на пространство меньшей размерности, задаваемое наблюдаемыми в эксперименте величинами.

Отсюда возникает проблема восстановления исходной информации в фазовом пространстве системы. Чтобы решить эту задачу, обычно используют процедуру вложения, как это было описано в последней части на примере ЭКГ. Тогда становится возможным охарактеризовать свойства системы по измеренным значениям временного ряда. Именно в последней части данной работы показано, что использование корреляционной размерности последовательности RR-интервалов ЭКГ, по-видимому, позволяет решить обратную задачу, т.е. разделить больных на группы, отвечающие той или иной патологии сердца. В зависимости от типа сердечной патологии наблюдалось увеличение или уменьшение степени хаотичности рассматриваемой ЭКГ.

В связи с этим следует отметить, что заболевания сердца могут носить вторичный характер. Обнаружить на ранней стадии такие отклонения обычными методами зачастую не представляется возможным. Однако развитие методов теории, в частности, описанных в данном разделе, может привести к существенному продвижению в этом вопросе.

Решение этих и близких проблем позволило бы установить границу, за которой хаотические процессы, всегда присутствующие в сердечном ритме, уже не соответствуют здоровому состоянию, а однозначно указывают на произошедшие изменения в тканях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wiener N, Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiologia de Mexico* 1946;16:205–265.
- Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. Eds Zipes DP, Jalife J. Orlando: Grune and Stratton, 1985.
- Zipes DP, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology – from Cell to BedSide*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004.
- Лоскутов А.Ю., Высоцкий С.А. Новый подход к проблеме дефибрилляции: подавление спирально-волновой активности сердечной ткани. *Письма в ЖЭТФ* 2006;9:616–621.
- Белоцерковский О.М., Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Кучерик О.А. Компьютер и мозг. Новые технологии. Глава в книге: Российская академия наук. М.: Наука, 2005.
- Ардашев А.В., Новосельский П.А., Кучерик О.И. Устойчивость синусового ритма после электрической кардиоверсии у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией предсердий. *Вестник аритмологии* 2004;35:96.
- Ardashev AV, Shavarov AA, Novoselsky PA, et al. Nonlinear dynamic methods could predict recurrence of arrhythmia after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial flutter. *Europace Supplements* 2005;7;S38?39.
- Ardashev A, et al. Heart rate behavior in postablative patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:168.
- Self-organization. Autowaves and Structures far from Equilibrium. Ed. Krinsky VI. Berlin: Springer, 1984.
- Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.
- Mikhailov AS. *Distributed Active Systems*. Berlin: Springer, 1992.
- Васильев В.Л., Романовский Ю.М., Яхно В.Г. Автоволновые процессы. М.: Наука, 1987.
- Елькин Ю.Е. Автоволновые процессы. *Матем биология и биоинформатика* 2005;1:27–40.
- Кринский В.И., Михайлов А.С. Автоволны. М.: Знание, 1984.
- Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Основы теории сложных систем. М.: Регулярная и хаотич динамика, 2007.
- Гельфанд И.М., Цетлин М.Л. О континуальных моделях управляющих систем. *ДАН СССР* 1960;131:1242–1245.
- Mikhailov AS, et al. Complex dynamics of spiral waves and motion of curves. *Physica D* 1994;70:1–39.
- Bioelectricity. A Quantitative Approach. 2nd ed. Eds Plonsey R, Barr RC. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000.
- Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Москва-Ижевск: РХД, 2002.
- Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine. Eds Beuter A, Glass L, Mackey MC, Titcombe MS. New York: Springer-Verlag Inc, 2003.
- Кринский В.И., Медвинский А.Б., Панфилов А.В. Эволюция автоволновых вихрей. М.: Знание, 1986.
- Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: 2005.
- Winfree AT. *The Geometry of Biological Time*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
- Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: ритмы жизни. М.: Мир, 1991.
- Clayton R, Zhuchkova E, Panfilov A. Phase singularities and filaments: Simplifying complexity in computational models of ventricular fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;90:378–398.
- Jalife J, et al. Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation. *Chaos* 1998;8:79–93.
- Cherry EM, Fenton FH. Suppression of alternans and conduction blocks despite steep APD restitution: electrotonic, memory and conduction velocity restitution effects. *Am J Physiol* 2004;286:H2332–H2341.
- Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature* 1998;392:75–78.
- Garfinkel A, Chen PS, Walter DO, et al. Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation. *J Clin Invest* 1997;99:305–314.
- Kaplan DT, Cohen RJ. Is fibrillation chaos? *Circ Res* 1990;67:886–892.
- Small M, et al. Deterministic nonlinearity in ventricular fibrillation. *Chaos* 2000;10:268–277.
- Yu D, Small M, Harrison RG, et al. Measuring temporal complexity of ventricular fibrillation. *Phys Lett A* 2000;265:68–75.
- Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of attractors. *Physica D* 1983;9:189–208.



34. Жучкова Е.А., Лоскутов А.Ю., Рыбалко С.Д. Динамика возбудимых сред с двумя взаимодействующими пейсмекерами. *Биофизика* 2002;5:892–901.
35. Janson NB, Balanov AG, et al. Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E* 2002;65: 036212.
36. Wessel N, Ziehmann Ch, et al. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite growth rates. *Phys Rev E* 2000;1:733–739.
37. Schulte-Frohlinde V, Ashkenazy Yo, et al. Noise effects on the complex patterns of abnormal heartbeats. *Phys Rev Lett* 2001;6:068104.
38. Peng CK, Halvin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;1:82–87.
39. Kurths J, Voss A, et al. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 1995;1:88–94.
40. Govindar RB, Narayanan K, Gopinathan MS. On the evidence of deterministic chaos in ECG: Surrogate and predictability analysis. *Chaos* 1998;2:495–502.
41. Goldberger AL, Rigney PR. Sudden death is not chaos. *Dynamic Patterns in Complex Systems* 1988;248–261.
42. Goldberger AL, Rigney PR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990;262:42–49.
43. Goldberger AL. Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications to cardiac electrophysiology. *Ann Biomed Eng* 1990;18:195–198.
44. Sauer T. Reconstruction of dynamical systems from interspike intervals. // *Phys. Rev. Lett.* 1994. V. 72. No 24. P. 3811–3814.
45. Sauer T. Reconstruction of integrate-and-fire dynamics. *Nonlinear Dynamics and Time Series*. Eds Cutler C, Kaplan D. *Fields Inst Communicat* 1997;11:63–75.
46. Racicot DM, Longtin A. Interspike interval attractors from chaotically driven neuron models. *Physica D* 1997;2:184–204.
47. Малинецкий Г.Г., Потапов А.Б. *Современные проблемы нелинейной динамики*. М: УРСС, 2002.
48. Loskutov A, Mironyuk O. Time series analysis of ECG: A possibility of initial diagnostics. *Int J Bif and Chaos* 2007;10:3709–3713.
49. PhysioNet (<http://physionet.org/>). Общественный источник исследовательских ресурсов сложных физиологических данных PhysioNet. Поддерживается грантом NIH / National Center for Research Resources (P41 RR13622).