

На правах рукописи



Цой Мария Олеговна

**Экспериментальное исследование локальной
вариабельности и пространственной
когерентности пульсовых волн**

Специальность 1.5.2. — Биофизика

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Саратов — 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

- Научный руководитель: **Постнов Дмитрий Энгелевич**
доктор физико-математических наук, профессор
- Официальные оппоненты: **Шварц Владимир Александрович**
доктор медицинских наук, доцент кафедры
сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ
НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, г. Москва.
Мизева Ирина Андреевна
кандидат физико-математических наук, сотрудник
лаборатории физической гидродинамики
ИМСС УрО РАН
- Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт биофизики клетки
Российской академии наук,
г. Пущино, Московской обл.

Защита состоится 27 декабря 2021 г. в 15⁰⁰ часов на заседании совета 24.2.392.06 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук при Саратовском национальном исследовательском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, X корпус СГУ, ауд. 511.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич СГУ и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-06/kandidatskaya-dissertaciya-soy-marii-olegovny>

Автореферат разослан “__” _____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор физико-математических наук,
профессор



Генина Элина Алексеевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Пульсовая волна (ПВ) возникает в кровеносных сосудах при выбросе крови сердцем. Это самый высокочастотный не-электрический физиологический процесс системного уровня, который наблюдается во всем организме, относительно легко регистрируется и несет в себе информацию как о работе сердца, так и о состоянии путей, по которым проходит кровь - кровеносных сосудах. По частотному составу, сигнал последовательности ПВ содержит вклады как самого спектра гармоник ПВ, так и вклады различных процессов авторегуляции в организме, таких, как изменение симпатической нервной активности, дыхательный ритм, локальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

В современной медицинской практике измерение скорости или времени пробега ПВ широко используется для интегральной оценки жесткости стенки артерий, увеличение которой является значимым маркером риска развития патологий сердечно-сосудистой системы. В последние два десятилетия для этих целей повсеместно используются оптические неинвазивные методы регистрации пульсовой волны. Это прежде всего различные варианты фотоплетизмографии (PPG) [Lapitan D., 2020], лазерной доплеровской флоуметрии [Glazkov A., 2016], лазерная спектрофотометрия [Rogatkin D., 2013]. Этот процесс поддерживается и тем, что переход к персонализированной медицине предполагает в том числе и широкое распространение систем самодиагностики (само-скрининга), в том числе - встроенных в смартфоны. Дешевизна оборудования и легкость использования этих устройств мотивируют исследователей и создателей аппаратуры на попытки расширения сферы их применения. Имеется серия публикаций и разработанных приборов, нацеленных на оценку артериального давления (АД) по времени пробега пульсовой волны [Gesche H., 2012], а также по вторичным показателям – форме сигнала [Рауса А., 2001], реакции на физиологические пробы [Porta A., 2005] и др.

С практической точки зрения перспективны методы удаленного мониторинга ПВ, когда детектор не имеет прямого контакта к биообъектом. Так, показано, что возможно обнаружить пульс на видеоизображении пальца [Моџо А., 2016], лица [Volynsky M., 2019], нижних и верхних конечностей (двумерная PPG) [Зайцев В., 2019; Камшилин А., 2011]. Особенность таких работ заключается в относительно простой практической реализации, а основные трудности возникают на этапе цифровой обработки. Бесконтактные методы могут быть использованы для анализа ПВ одновременно в нескольких

локациях измерений и позволяют регистрировать пространственное распределение фазы пульсаций [Камшилин А., Сидоров И., 2016; Теплов В., 2013].

Как правило, объектом исследования большинства перечисленных методик являются периферические звенья сердечно-сосудистой системы (ССС). В то же время, в ходе развития методов ультразвукового исследования, возникло согласованное мнение, что центральная ПВ гораздо более репрезентативна для медицинской диагностики [Pini R., 2008; Васюк Ю., 2016]. Соответственно, возникло целое направление разработок неинвазивных методов оценки параметров центральной гемодинамики по данным дистальных (на конечностях) измерений. При этом, однако, выявились проблемы, решение которых требует как расширения знаний о физиологии ПВ, так и развития представлений о пульсовой волне как физическом процессе.

Так, упомянутое выше направление разработки устройств оценки артериального давления по времени пробега пульсовой волны так и не привело их принятие в клинической практике. Отдельные успехи в разработке неинвазивных датчиков сигнала давления (т.н. аппланационная тонометрия) [Милягин В., 2010], натываются на концептуальные трудности при решении задачи восстановления параметров центральной гемодинамики по данным измерений в дистальных локациях. Как представляется, **общей проблемой при разработке методов и аппаратуры является попытка использования чрезмерно упрощенных представлений о ПВ, не учитывающих, в частности, временную и пространственную изменчивость как формы, так и интервалов следования ПВ.**

Таким образом, в настоящее время актуально исследование вариабельности и степени временной и пространственной когерентности сигналов ПВ для целей обоснования косвенных методов измерения АД, развития методов извлечения информации из формы ПВ, а также сопоставления методов квантификации ПВ и оценки их релевантности (реальной информативности).

Такое исследование предполагает две равных по значимости группы задач:

1. Развитие и адаптация численных методов и алгоритмов для характеристики ПВ как случайного процесса. При своей специализированности, такие методы должны быть по возможности инвариантны по отношению как к локации измерения, так и к способу регистрации пульсовой волны.

2. Исследование степени взаимосвязи характеристик ПВ при регистрации в различных частях тела – построение "портрета вариабельности" формы и ритма пульсовой волны в организме человека, в первую очередь – для набора локаций, удобных для регистрации ПВ. Знания, полученные в ходе решения этой группы задач позволят, в частности, оценить саму возможность

решения задачи восстановления параметров центральной гемодинамики по дистальным измерениям.

На основе вышесказанного, была сформулирована **цель диссертационной работы:**

Дать флуктуационное описание ("портрет variability") пульсовых волн в диапазоне пространственных масштабов и локаций сбора данных.

Для достижения поставленной цели в диссертации решались следующие задачи:

1. Разработка цифровых методов удаления нестационарных помех в частотном диапазоне ритма дыхания, ориентированных на данные реографии;
2. Разработка методов анализа стабильности формы ПВ в пределах одного кардиоинтервала;
3. Совершенствование способов обработки данных о ПВ, получаемых оптическими бесконтактными методами, в частности - на основе анализа контраста спекл-полей;
4. Исследование статистических и динамических характеристик интервалогамм в зависимости от локаций измерения, направленное на выявление основных механизмов, порождающих variability ПВ на пути ее распространения;
5. Исследование характеристик variability формы ПВ в зависимости от локаций измерения, направленное на развитие техники и методик оценки состояния центральной гемодинамики;
6. Количественная оценка как технических (качество регистрации), так и физиологических (пространственное распределение сигнала) аспектов применимости бесконтактных методов регистрации ПВ.

Научная новизна

Ряд полученных результатов и выполненных в ходе исследований разработок обладает существенной новизной. В частности:

1. Разработаны новые модификации методов подавления дыхательной помехи при реографии аорты: на основе сплайнов Акима и на основе адаптивного кубического сплайна, показывающие лучшие результаты в сравнении с традиционным подходом на основе частотной фильтрации.

2. Разработан, протестирован и применен новый метод количественной оценки степени вариабельности формы пульсовой волны на основе искусственной периодизации сигнала в пределах каждого отдельного кардиоинтервала и последующего разложения на ограниченный набор гармоник ряда Фурье. Метод нечувствителен к изменению величины кардиоинтервала, инвариантен относительно типа регистрируемого сигнала и позволяет количественно сопоставлять вариабельность формы пульсовой волны в различных локациях ее измерения.

3. Разработана новая модификация метода анализа спеклограмм, обладающая повышенной точностью пространственной локализации микрососудов и повышенным временным разрешением оценки скорости кровотока. А именно, обосновано применение гауссовой функции как оконной в процедуре расчета контраста спеклограммы и показано, что унификация процедуры по пространственным и временной координатам имеет преимущества при анализе объектов с заранее неизвестной структурой.

4. Получены новые данные о свойствах вариабельности кардиоинтервалов при их регистрации на различном удалении от аорты. А именно, показано, что дистальная интервалограмма динамически не повторяет центральную и несет в себе вклад как системных, так и локальных механизмов.

5. Предложен новый подход к анализу пульсовой волны в контралатеральных конечностях на основе анализа пространственно временных паттернов вейвлет-когерентности парных сигналов с дистальных локаций указанных конечностей.

6. Впервые показано, что вклад системных механизмов в общее время распространения пульсовой волны на различных участках сосудистого русла может быть как синергическим, так и взаимокомпенсирующим. А именно, динамика времени изометрического напряжения левого желудочка может быть как синфазна, так и противофазна динамики скорости пульсовой волны в дистальной части сосудистого русла.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в том, что последовательно развит подход, в рамках которого пульсовые волны рассмат-

риваются как принципиально не повторяющиеся по форме и скорости распространения.

В целом, такой взгляд на пульсовые волны как на стохастический процесс, представляется естественным и даже очевидным с точки зрения физики. Однако де-факто, подавляющая часть разрабатываемых методов регистрации параметров пульсовой волны и оценки физиологических параметров базируется на предположении о существовании единственно "правильного" сигнала, а вариабельность измерений списывается на нестабильность состояния объекта измерений и аппаратные помехи.

В рамках разработанного в диссертации подхода, каждой точке измерения и методу регистрации (реография, фотоплетизмография, электрокардиография и т.д.) сопоставляются параметры случайных процессов, рассчитанные на основе и с использованием моментных функций (среднее, дисперсия и т.д.). В рамках данного подхода, существует разумный предел повышения точности измерения данных параметров, а также весьма важен адекватный выбор точек измерения.

Практическая значимость исследования прежде всего определяется сделанными выводами о перспективности разработки методов и аппаратуры для восстановления центрального пульса по данным измерений в дистальных точках. Так, разработаны специализированные цифровые методы предобработки сигнала при реографии аорты, существенно улучшающих качество сигнала для его последующего анализа, разработан метод определения существенных компонент сигнала пульсовой волны, дающий весовые коэффициенты по каждой из существенных компонент для построения передаточной функции. Практически значим для разработчиков аппаратуры сделанный в работе вывод об отсутствии преимущества измерений на лучевой артерии в области запястья по сравнению с дистальными фалангами пальцев. Наконец, количественная оценка степени вариабельности формы пульсовой волны в центральных (область аорты) и дистальных (запястья и фаланги пальцев рук) точках измерения вносит значимый вклад в обоснование методов восстановления центральной гемодинамики по дистальным измерениям.

Положения и результаты, выносимые на защиту

1. Интервалограммы пульсовой волны, измеренные в центральных и дистальных локациях имеют схожие статистические, но достоверно различные динамические характеристики.

2. Особенности контура пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала и его вариабельность могут быть однозначно квантифицированы

методом, включающим удаление информации о длительности кардиоинтервала, искусственную периодизацию, разложение в ряд Фурье и выделение из него ограниченного набора определяющих спектральных компонент.

3. Контур пульсовой волны в области аорты характеризуется меньшим количеством и большей стабильностью определяющих спектральных компонент в сравнении с измерениями в дистальных локациях.

4. Применение гауссовой функции как оконной в процедуре расчета контраста по спекл-данным позволяет увеличить надежность обнаружения микрососудов при сохранении высокого разрешения по времени.

Личный вклад автора

Подавляющая часть использованных в работе экспериментальных данных получена лично автором либо под его непосредственным руководством. Высокоскоростные записи спекл-данных кровотока мозга мыши были предоставлены Постновым Д.Д. (Копенгагенский университет, Дания).

Постановка конкретных задач исследования и план их реализации выполнялся автором совместно с научным руководителем. Разработка новых модификаций большинства методов обработки данных выполнялась лично автором. Метод применения гауссовой функции как оконной для обработки данных спекл-флоуметрии разрабатывался совместно с научным руководителем и проф. Е.Б. Постниковым, Курский ГУ.

Достоверность полученных результатов в части экспериментальных данных обеспечивается использованием сертифицированного измерительного оборудования, калибровкой сторонних и самостоятельно изготовленных датчиков, применением общепринятых методов организации эксперимента.

Достоверность результатов обработки данных обеспечивается применением как стандартных численных методов, так и вновь разработанных методов, прошедших научное рецензирование в ходе публикации результатов.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены на 9 международных и всероссийских научных конференциях: Ежегодная всероссийская научная школа-семинар “Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине” (Саратов, 2020); International Symposium “Optics and Biophotonics” “Saratov Fall Meeting” (Saratov, 2012, 2014, 2015, 2017, 2019, 2020, 2021); 21-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых (Пущино, 2017).

Результаты исследований по теме диссертации использованы в ходе выполнения двух грантов РНФ и мегагранта Правительства РФ: Грант РНФ №16-15-10252 (2016-2018); Грант РНФ №19-15-00201 (2019-2021); Мегагрант

Министерства науки и высшего образования РФ №075-15-2019-1885 (2019-2021).

Личный вклад автора состоит в следующем: подавляющая часть использованных в работе экспериментальных данных получена лично автором либо под его непосредственным руководством. Высокоскоростные записи спекл-данных кровотока мозга мыши были предоставлены Постновым Д.Д. (Копенгагенский университет, Дания).

Постановка конкретных задач исследования и план их реализации выполнялся автором совместно с научным руководителем. Разработка новых модификаций большинства методов обработки данных выполнялась лично автором. Метод применения Гауссовой функции как оконной для обработки данных спекл-флоуметрии разрабатывался совместно с научным руководителем и проф. Е.Б. Постниковым, Курский ГУ.

Публикации. По основным результатам диссертационного исследования в изданиях, входящих в список ВАК и зарубежных журналах, индексируемых библиографическими базами “Web of Science”, “Scopus” опубликовано 10 статей, из них : 1 статья в зарубежном журнале, который индексируется библиографическими базами Web of Science, Scopus, 7 статей в зарубежном журнале, который индексируются библиографической базой Scopus (труды конференций), 2 статьи в российском журнале списка ВАК, который индексируются библиографической базой Scopus.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из Введения, обзорной главы (глава 1), глав по оригинальным результатам разработки методов (главы 2 и 4), глав по результатам экспериментальных исследований (главы 3 и 5) и Заключения. Такая группировка материалов обусловлена делением результатов по типам обрабатываемых/исследуемых сигналов. А именно, главы 2 и 3 посвящены обработке и исследованию набора одномерных (измеренных в точечной локации) сигналов ПВ , тогда как в главах 4 и 5 описаны методы и результаты по обработке и исследованию трехмерных (зависимых от времени и двух пространственных координат) сигналов ПВ.¹

Содержание работы

Во **Введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель, ста-

¹В радиотехнике принято различать одномерные и многомерные сигналы. Под одномерным понимается сигнал, имеющий зависимость только от времени (измерение некоторой величины в точке), в то время как многомерный сигнал имеет зависимость от двух или более переменных (Баскаков С.И. Радиотехнические цепи и сигналы: учебник для вузов по спец. «Радиотехника». — Высшая школа, 1988.)

вятся задачи, сформулированы научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

В первой главе диссертации приведен обзор состояния исследований по тематике диссертации. В частности, обсуждаются: физический механизм и основные характеристики пульсовой волны (ПВ); физиологические механизмы, влияющие на характеристики ПВ; прогностическое значение характеристик ПВ в медицине; механизмы возникновения нестабильности амплитудных и временных характеристик ПВ; проблемы регистрации и цифровой обработки сигнала ПВ; оптические методы в регистрации пульсовой волны; трудности в анализе формы пульсовой волны.

Из материалов обзора следуют конкретные задачи по совершенствованию методов анализа регистрируемых сигналов, а также те вопросы, на которых имеет смысл сосредоточиться в экспериментальных исследованиях.

Вторая глава диссертации посвящена описанию техники экспериментального исследования пульсовой волны в непосредственном контакте с поверхностью объекта (расположение электродов, протоколы эксперимента), а также описанию методов предобработки и анализа сигналов, разработанных в ходе исследований: задаче выделения базовой линии из пульсового сигнала при реографии аорты и задаче количественной оценки стабильности гармонических компонент единичных пульсовых фрагментов.

В ходе исследований пульсовая волна регистрировалась двумя основными методами: фотоплетизмографией (для дистальных измерений, локализованных на запястьях и пальцах рук), и реографией (для диагностики центрального и периферического пульса, локализованных в начальной части аорты и на участках запястья и указательного пальца руки). В части экспериментов дополнительно использовался сигнал электрокардиограммы (I стандартное отведение), который играл роль начального момента каждого кардиоинтервала.

Для записи сигналов использовалось сертифицированное коммерческое оборудование: модульный аппаратный комплекс MP-100 (Biopac Systems, США) и двухканальный реограф "Мицар-РЕО" (Россия).

Все экспериментальные процедуры выполнялись в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации» (утверждены Минздравом РФ и введены в действие с 1 января 1999 г.), Приложение 3 к приказу Минздрава № 755, положения Хельсинкской декларации (2000 г.) и рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (№ 86 / 609ЕС). Всего в исследованиях принимали участие 62 нормотензивных человека возраста 18-30 лет нормального телосложения без выявленных патологий сердечно-сосудистой, дыхательной си-

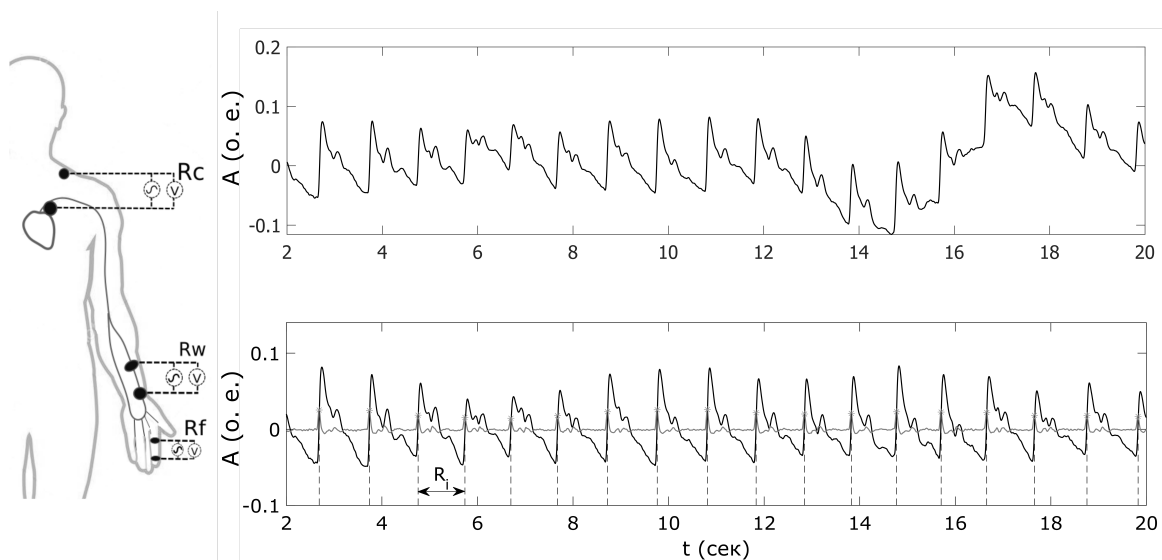
стем и кожи. Все испытуемые давали добровольное согласие на участие в эксперименте на основе полной информированности о методе и ходе проведения, степени безопасности и возможных последствиях. В экспериментах по оценке стабильности форм и сравнении вариабельности ПВ на разных уровнях ССС (от центра до периферии) принимало участие по 16 человек, в остальных экспериментах - по 10 человек.

Первоочередной задачей цифровой обработки пульсовой волны являлось выделение базовой линии из пульсового сигнала, что особенно актуально при реографии аорты: в этом случае имеется неустранимая помеха со стороны дыхательной активности, передающаяся по нескольким как внутренним (смещение трубок тока внутри тела), так и внешним (механическое движение грудины) "каналам" регистрации (см. рисунок 1). Как правило, применение традиционных методов частотной фильтрации не дает удовлетворительных результатов вследствие наличия как двигательных артефактов, так и нестационарности ритма дыхания.

В рамках исследований разработаны два специализированных метода обработки данных при реографии аорты, позволяющие с достаточной для задач диссертации точностью выделить низкочастотную составляющую (базовую линию) из исходного сигнала: метод на основе сплайнов Акима (Akima) и метод адаптивного кубического сплайна, различающиеся областью применения (наличие или отсутствие опорного сигнала электрокардиограммы).

Для задачи анализа стабильности формы единичных фрагментов пульсовой волны предложен, реализован и протестирован на суррогатных сигналах метод анализа вариабельности формы, основанный на гармоническом анализе передискретизованного сигнала по каждому из кардиоинтервалов, нацеленный на исследование вариабельности формы пульсовой волны отдельно от вариабельности ее ритма (см. рисунок 2). В сравнении с распространенными методами, такими как вейвлет-анализ или декомпозиция эмпирических мод, предложенный метод более узко специализирован в соответствии с задачей, для которой он разрабатывался – сопоставление степени вариабельности формы нескольких различающихся сигналов.

В третьей главе диссертации описаны результаты анализа временной и пространственной вариабельности пульсовой волны при ее регистрации в непосредственной близости от источника возникновения (в начале аорты) и в дистальных точках - удаленных от центра (и, следовательно - от источника волны). Раздельно анализировались **характеристики вариабельности скорости** распространения пульсовой волны (РТТ - pulse transit time, общепринятая англоязычная аббревиатура, либо ВРПВ - время распро-



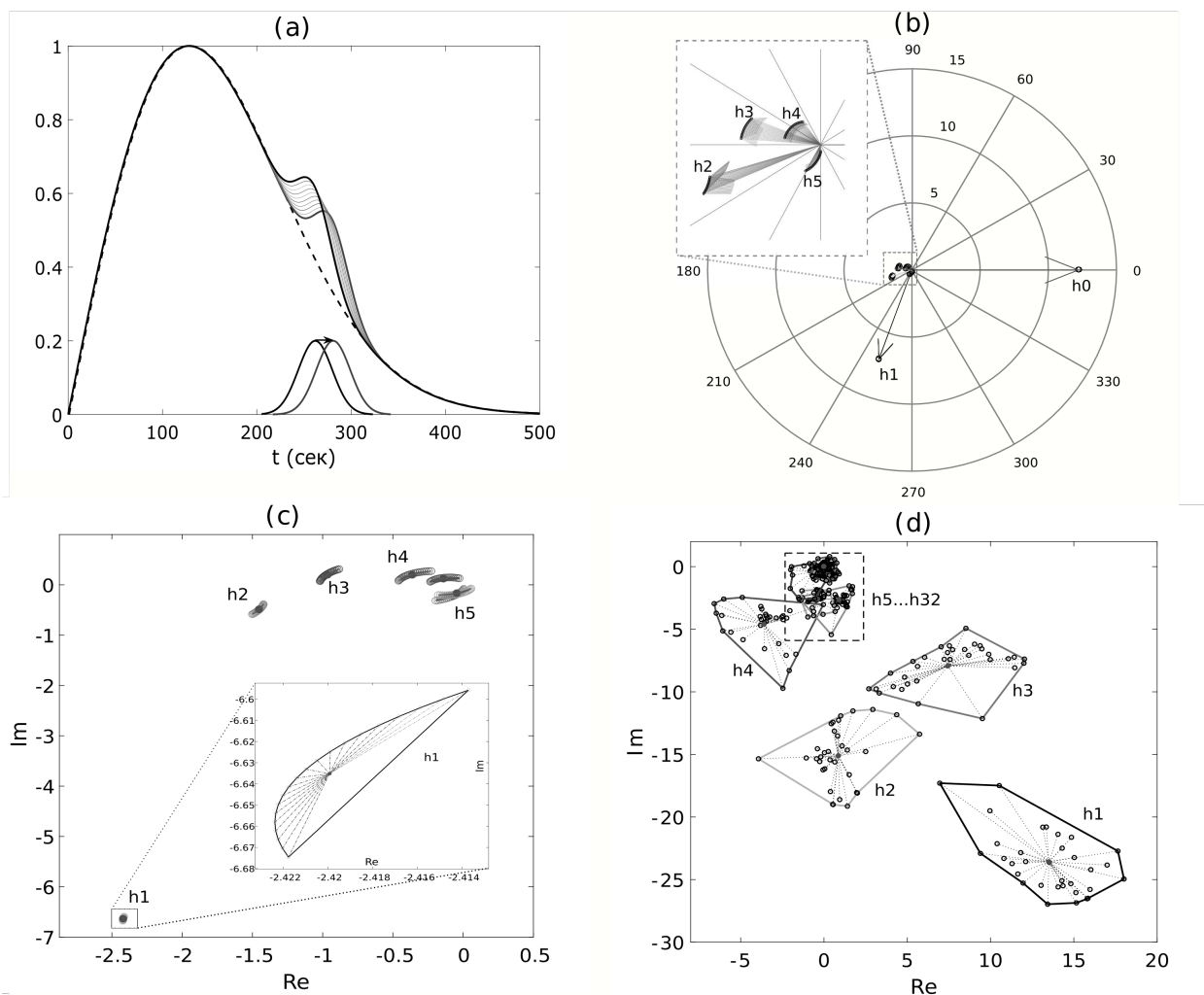
(а) - Схема использованных реографических отведений; (б) - типичный вид записанных сигналов до предобработки; (с) - сигнал реограммы запястья, этап сегментации на кардиоинтервалы.

Рисунок 1: К описанию методики эксперимента

странения пульсовой волны), а также **степень варибельности формы** контура пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала (КИ).

Основной задачей описанных в данной главе экспериментов было дать количественную оценку тех изменений, которые ПВ претерпевает на пути от сердца к периферии, с точки зрения стабильности и предсказуемости данного процесса (см. рисунок 3). На физиологических сигналах было показано, что непрерывное вейвлет-преобразование является удобным инструментом анализа сигналов, дающее наглядное представление особенностей нестационарности в частотно-временном пространстве. Использование функции вейвлет-когерентности дает возможность совместного анализа двух физиологических сигналов РТТ, а именно: распределение функции когерентности двух сигналов в частотно-временной области. На отдельных примерах показано, что взаимосвязь имеет индивидуальные для каждого испытуемого особенности частотно-временной локализации и фазового сдвига. Для всей выборки испытуемых надена сильная синфазная взаимосвязь между РТТ правой и левой руки в диапазоне $[0.2 \ 0.35]$ Гц в состоянии свободного дыхания. Этот результат свидетельствует о наличии центрального механизма колебаний в рассматриваемом диапазоне. Показано, что значения когерентности в данной частотной области являются респираторно-зависимыми (см. рисунок 3).

Проведенное исследование с использованием метода значимых компонент выявило существенные отличия в стабильности формы пульсовых волн, регистрируемых на разных участках сосудистого русла, что выража-



(a) - Формы кардиоинтервалов суррогатных данных. Показано линейное смещение вторичного пика; (b) - результат разложения на гармоники 20 волновых форм суррогатных данных. h_1, \dots, h_f - номера гармоник; (c) - суррогатные данные, отклонения гармоник от соответствующего среднего значения (соответствующие расстояния от центров масс показаны пунктирными линиями); (d) - то же, пример реальных данных.

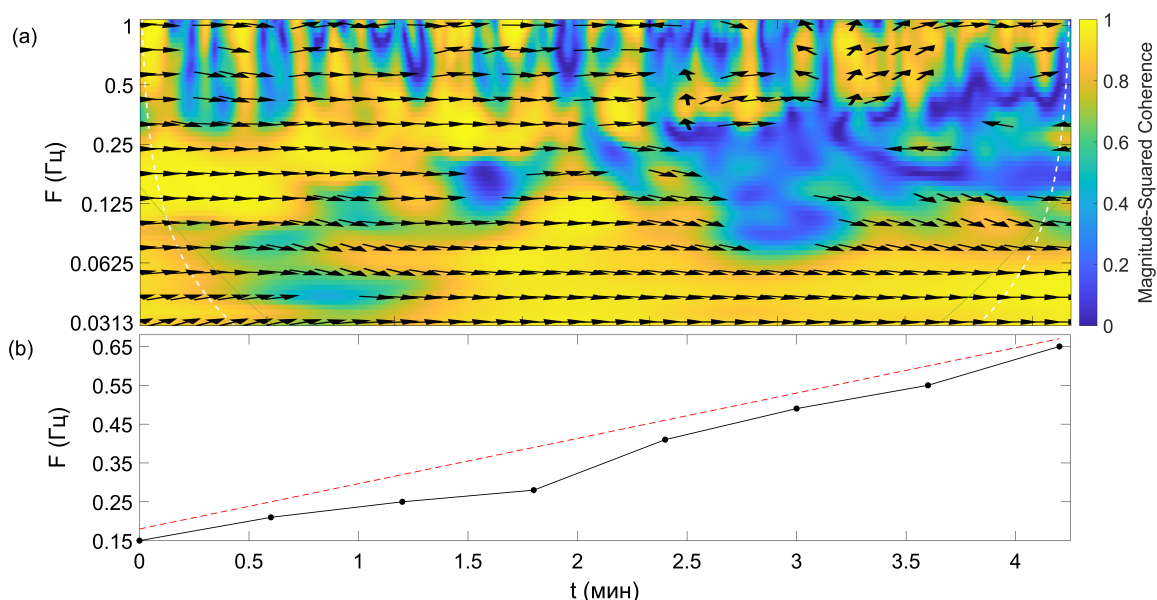
Рисунок 2: К описанию метода значимых гармоник

ется в разной степени вариабельности их основных компонент. Важно, что центральный пульс при этом имеет меньшее число значимых гармоник по сравнению с дистальным, а на первых 4 гармониках, содержащих основную мощность сигнала, обладает большей стабильностью.

По итогам исследований данной главы, сформулированы два важных результата:

1. Регистрация пульсовой волны в дистальных точках позволяет измерить статистические, но не динамические характеристики центрального пульса.

2. Центральный пульс характеризуется меньшим количеством и большей стабильностью определяющих спектральных компонент, чем дистальный пульс (см. рисунок 4). Этот факт обосновывает возможность решения задачи



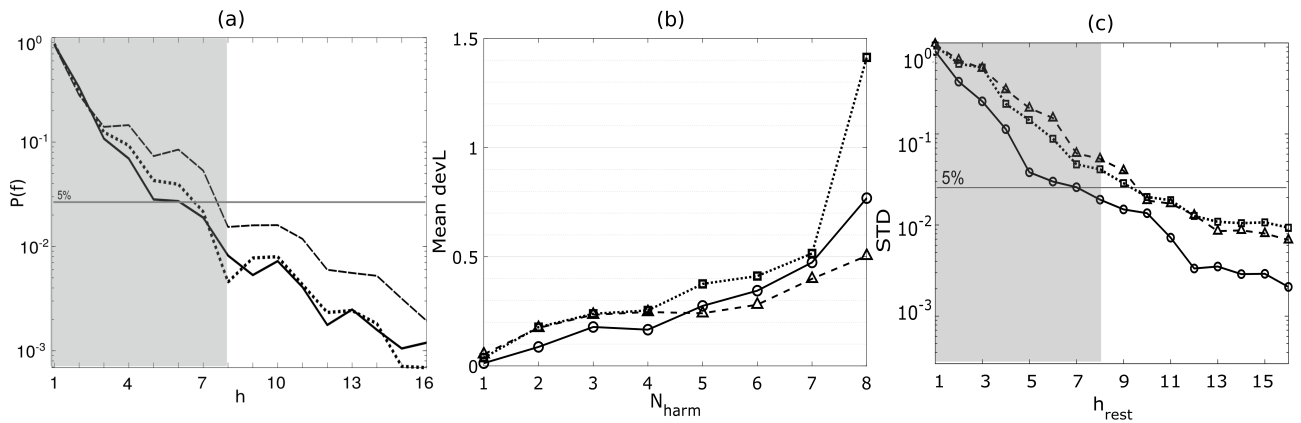
Панель (а): Вейвлет-когерентность РТТ контралатеральных конечностей в случае пальцевых фотоплетизмограмм. Панель (b): динамика значений максимума корреляционной функции, усредненных по временному окну шириной 0.7 минут (черные точки) и частота дыхания (красная пунктирная линия). Можно видеть, что широкий диапазон взаимосвязи по мере увеличения частоты дыхания визуально "раздваивается". Одна полоса остается постоянной по частоте (диапазон около 0.1 Гц), а другая увеличивает свою центральную частоту до 1 Гц вслед за частотой дыхания.

Рисунок 3: Результаты эксперимента с регулируемым дыханием для волонтера Vol№1

восстановления центрального пульса по данным, записанным в дистальных точках.

Четвертая глава диссертации содержит описание оригинальных разработок в области методов бесконтактной регистрации и анализа пульсовой волны. Обе разработки предполагают использование лазерного облучения исследуемого объекта с последующей оценкой характеристик образующихся спекл-полей.

Традиционные методы неинвазивной регистрации ПВ, такие как фотоплетизмография и реография, дают информацию по отдельным локациям (не точкам!) измерения, которая в силу работы самого метода усреднена по большой площади объекта исследования (больше, чем размер крупного сосуда). Подобные методы используют датчики, в устройстве которых изначально заложено суммирование по участку кожи, прилегающему к поверхности электрода, и выводе одномерного сигнала ПВ. Трехмерные сигналы возникают, когда методика съема не подразумевает такого пространственного усреднения, что помогает достичь большего пространственного разрешения (на масштабе отдельных сосудов). Обычно такими свойствами обладают бесконтактные методы, что объясняет растущий интерес к их разработке.



(a) – спектральная мощность усредненной формы пульсовых волн по 30 кардиоинтервалам, полученных с аорты (сплошная линия), микроциркуляции пальца (точки), лучевой артерии (пунктирная линия). (b) – значения отклонения, усредненные по выборке из 16-ти испытуемых первых 10 гармоник разложения Фурье для центральных ПВ (круглые метки), ПВ запястья (треугольные метки), ПВ пальца (квадратные метки). Серой заливкой выделена область значимых гармоник, (c) – зависимость относительного среднеквадратичного отклонения (STD) от количества восстанавливаемых гармоник (h_{rest}) по 30 кардиоинтервалам, полученных с аорты (сплошная линия), микроциркуляции пальца (точки), лучевой артерии (пунктирная линия).

Рисунок 4: Относительная мощность и вариабельность спектральных компонент ПВ

Немаловажно отметить, что с практической точки зрения актуальна разработка способов удаленного мониторинга ПВ, когда детектор не имеет прямого контакта к биообъектом. Одна из технически простых методик основана на применении видеокамеры в качестве детектора и источников света с длиной волн поглощения эритроцитами. Альтернативный, менее разработанный подход, предполагает адаптацию для этих целей методов анализа контраста спекл-полей.

Четвертая глава диссертации направлена на разработку методов обработки полученных при бесконтактной регистрации трехмерных данных, в которых заложена информация о пульсовой волне: в режиме захвата прошедшего света через сеть мелких сосудов (анализ интенсивности) и отраженного света для анализа крупных сосудов и повышения разрешения в случае *in vivo* исследований (анализ контраста изображения).

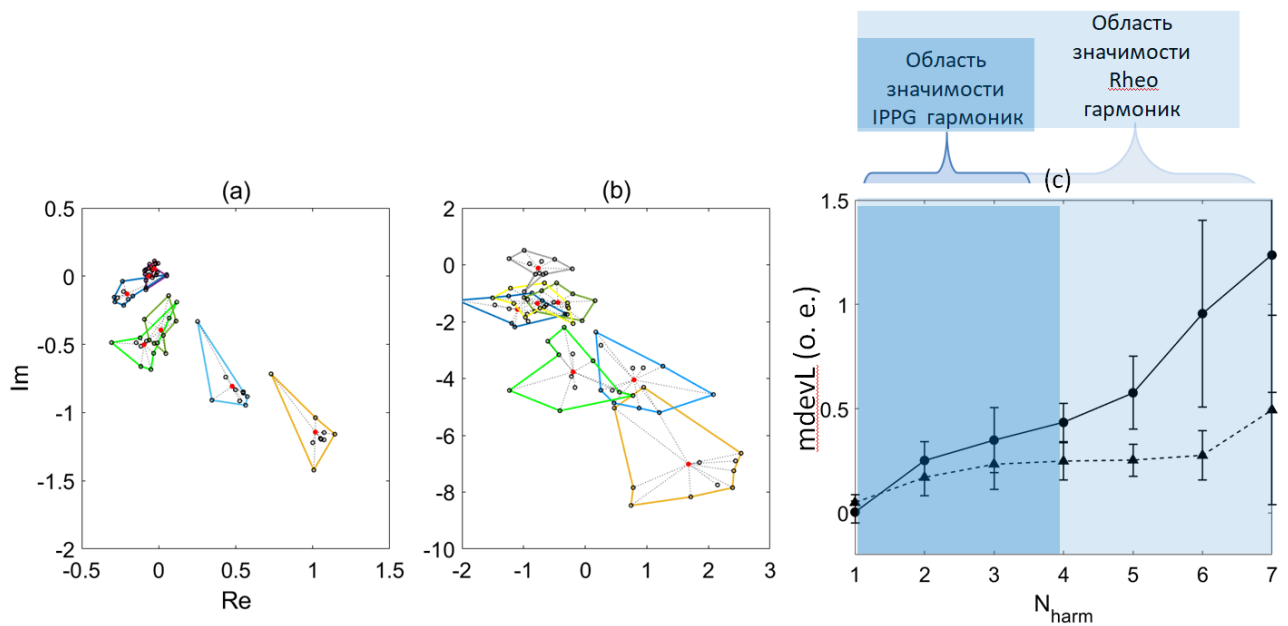
Отметим, что трехмерные сигналы, соответствующие области биообъекта, имеют пространственную неоднородность. Поэтому отдельный акцент был поставлен на цифровую обработку трехмерных данных с целью получения достоверных сигналов ПВ и уменьшения захваченного шума. Оценка временных характеристик и формы пульсовой волны микрососуда требует сочетания высокого пространственного и временного разрешения. Были разработаны и протестированы два специальных метода обработки спекл-данных, удовлетворяющий данным требованиям. Первый основан на исполь-

зовании вейвлета Морле с низкой центральной частотой, который применялся на этапе детектирования сосудов. Показаны работоспособность и преимущества метода обнаружения малых контрастных объектов, а также его инвариантность по отношению к небольшому смещению данных во временной и пространственной областях. Вторым разработанным методом использовался для расчета контраста спекл-поля и является модификацией классического метода LASCA (анализ контраста лазерных спеклов, Laser Speckle Contrast Analysis).

Главной особенностью алгоритма является замена прямоугольной оконной функции на гауссовы фильтры. Результаты показывают, что предлагаемая замена приводит к монотонному затуханию высокочастотных спектральных составляющих и, как следствие, к лучшему устранению эффектов звона и наложения спектров в выходных сигналах пространственно-временного спекл-контраста. Кроме того, такая скользящая фильтрация увеличивает надежность по отношению к обработке последовательности нестабилизированных изображений.

В пятой главе диссертации приводятся результаты по оценке частотно-временной взаимосвязи и стабильности формы пульсового сигнала с использованием бесконтактных методов регистрации.

При регистрации пульсовой волны в различных локациях, фактические источники регистрируемого сигнала могут быть существенно разными. Так, при исследовании центрального пульса это колебания диаметра одного сосуда, аорты либо крупной артерии. При измерении дистального пульса, например, с фаланги пальца, датчик собирает информацию с области, содержащей сотни сосудов микроциркуляторной сети. Можно сказать, что сигнал пульсации микрососуда – это наименьший функциональный элемент пульсовой волны, ее "квант", из которых складывается суммарный сигнал. Оценивать то, как пульсовая волна выглядит при записи с одного микрососуда, целесообразно в инвазивном эксперименте на лабораторных животных. Такие данные были предоставлены для анализа зарубежной исследовательской группой ун-та гор. Копенгаген, Дания (D.D. Postnov). При этом, в ходе обработки данных решалась задача достижения максимальных показателей как по пространственному, так и по временному разрешению, для чего использован метод гауссова окна при расчете контраста, описанный в 4 главе. Обнаружены области высоких значений функции когерентности скоростей пульсовых волн двух сосудов, регистрируемых в одном поле зрения, в частотных диапазонах, связанных с сердечным и дыхательным ритмами. Показано, что сигналы скоростей пульсовых волн разных микрососудов могут иметь фазовый сдвиг, сохраняющийся в пределах времени регистрации (30 секунд).



Панель (а): Фурье спектры, полученные бесконтактным методом (линия черного цвета) и контактным методом реографии (линия красного цвета); панель (б): распределение стабильности по гармоникам для бесконтактного метода (сплошная линия) и контактного метода реографии (пунктирная линия)

Рисунок 5: К вопросу о степени variability формы пульсовой волны центрального и периферического пульса

Вторая и третья части пятой главы включают в себя результаты применения бесконтактных неинвазивных методов регистрации пульсовых волн человека: для анализа микроциркуляции (в проходящем свете) и артерий периферического звена (в отраженном свете). Показана их применимость в задаче поиска и оценки синхронных колебаний скорости распространения пульсовых волн двух конечностей. Интегральная оценка когерентности на частотах 0.1 – 0.5 Гц сохранена, однако имеет особенности распределения вейвлет-когерентности, отличные от контактного метода. Для оценки стабильности гармоник внутри каждого кардиоинтервала применен метод значимых гармонических компонент. Установлено, что бесконтактный метод обеспечивает менее стабильные значения значимых гармоник в сравнении с контактным (см. рисунок 5). Тем не менее, variability для бесконтактного не превышает значения 0.5 вплоть до 4 компоненты. Это подтверждает наличие стабильных колебаний, детектируемых разработанным методом.

В **Заключении** приведены основные результаты работы и их обсуждение. А именно:

1. Разработаны два специализированных метода обработки данных при реографии аорты, позволяющие с достаточной для задач диссертации точностью выделить низкочастотную составляющую (базовую линию) из

исходного сигнала: метод на основе сплайнов Akima и метод адаптивного кубического сплайна, различающиеся областью применения (наличие или отсутствие опорного сигнала дыхания).

2. Предложен, реализован и протестирован на суррогатных сигналах метод анализа варибельности формы пульсовой волны, основанный на гармоническом анализе передискретизованного сигнала по каждому из кардиоинтервалов, нацеленный на исследование варибельности формы пульсовой волны отдельно от варибельности ее ритма. В сравнении с получившимися распространение методами, такими как вейвлет-анализ или декомпозиция эмпирических мод, предложенный метод более узко специализирован в соответствии с задачей, для которой он разрабатывался – сопоставление степени варибельности формы нескольких различающихся сигналов.
3. Проведенное исследование с использованием метода знаимых компонент выявило существенные отличия в стабильности формы пульсовых волн, регистрируемых на разных участках сосудистого русла, что выражается в разной степени варибельности их основных компонент. Важно, что центральный пульс при этом имеет меньшее число значимых гармоник, по сравнению с дистальным, и на первых 4 гармониках, содержащих основную мощность сигнала, обладает большей стабильностью. Полученные количественные данные о стабильности гармоник центральной пульсовой волны могут быть использованы в ходе дальнейшего развития метода передаточной функции в задаче по восстановлению формы центрального пульса на основе дистальных измерений.
4. Сравнение пульса лучевой артерии с микроциркуляторным пульсом, регистрируемым на фаланге пальце, показало разный характер варибельности в зависимости от индивидуальных особенностей. Следует подчеркнуть, что индивидуальные особенности вклада различных регуляторных механизмов в форму не позволяют отнести один из этих двух способов регистрации к наиболее стабильному.
5. Предложена, вычислительно реализована и применена в обработке данных эксперимента модификация метода LASCA для вычисления спекл-контраста, отличающаяся использованием Гауссовой оконной функции по всем трем координатам (одной временной и двум пространственным) исследуемого сигнала. Показано, что такой подход имеет преимущество в части детектирования малых кровеносных сосудов на грани пространственного разрешения регистрирующей аппаратуры.

6. Разработаны неинвазивные методы бесконтактного детектирования ПВ в проходящем и отраженном свете. Первый из них использует значение интенсивности проходящего света, поэтому был применен к микроциркуляторному руслу пальца руки человека. Интегральная оценка когерентности сигналов двух конечностей (правой и левой рук) на частотах 0.1 – 0.5 Гц сохранена, однако зарегистрированы особенности распределения вейвлет-когерентности, отличные от контактного метода. Гипотетически, это связано как с различием экспериментальных схем устройств, так и с физиологическими особенностями каждого испытуемого. Во втором методе в качестве источника света использовано лазерное излучение и применен модифицированный метод LASCA, который сочетает в себе вместе с расчетом контраста по трем измерениям дополнительную фильтрацию высоких частот. В сравнении с контактными методиками, разработанный метод обеспечивает достоверно точное определение средних характеристик ВСР. В анализе малых изменений РТТ имеется существенное отличие от контактных, около 4%, что сравнимо с амплитудой вариабельности СРПВ. Таким образом, в анализе флуктуаций скоростных характеристик на данном этапе методы не являются взаимозаменяемыми.

Публикации Цой Марии Олеговны по теме диссертации

1. Postnikov E.B., Tsoy M.O., Timoshina P.A., Postnov D.E. Gaussian sliding window for robust processing laser speckle contrast images //International journal for numerical methods in biomedical engineering. – 2019. – Т. 35. – №. 4. – С. e3186.
2. Tsoy M. O., Stiukhina E. S., Postnov D. E. Application of cross-wavelet transform to pulse velocity data: seeking for inter-limb coherence //Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS). – International Society for Optics and Photonics, 2016. – Т. 9917. – С. 991726.
3. Tsoy M. O., Stiukhina E. S., Klochkov V. A., Postnov D. E. Akima splines for minimization of breathing interference in aortic rheography data //Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics. – International Society for Optics and Photonics, 2015. – Т. 9448. – С. 94481L.
4. Postnikov E. B., Tsoy M. O., Postnov D. E. MATLAB for laser speckle contrast analysis (LASCA): a practice-based approach //Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Т. 10717. – С. 1071728.

5. Postnikov, E. B., Tsoy, M. O., Kurochkin, M. A., Postnov, D. E. A fast method for the detection of vascular structure in images, based on the continuous wavelet transform with the Morlet wavelet having a low central frequency //Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III. – International Society for Optics and Photonics, 2017. – Т. 10337. – С. 103370X.
6. Avtomonov Y. N., Tsoy M. O., Postnov D. E. Non-contact method of search and analysis of pulsating vessels //Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Т. 10717. – С. 1071724.
7. Tsoy M.O., Rogatina K.V., Stiukhina E.S., Postnov D.E. The assessment of sympathetic activity using iPPG based inter-limb coherence measurements //Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III. – International Society for Optics and Photonics, 2017. – Т. 10337. – С. 1033718.
8. Tsoy M. O., Postnov D. E. An alternative method to quantify the pulse waveform //Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions. – International Society for Optics and Photonics, 2021. – Т. 11847. – С. 118470A.
9. Цой М.О., Меркулова К. О., Постнов Д.Э.Измерение дистального пульса отражает статистические, но не динамические характеристики центрального пульса //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. — 2020. — Т. 20, № 3. — С. 164–170.
10. Цой М. О., Постнов Д. Э. Метод выделения значимых компонент для оценки вариабельности формы пульсовых волн //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2021. – Т. 21. – №. 1. - С.36-47