

Винахід належить до медицини, а саме до кардіології і може бути використаний при інструментальній діагностиці ішемічної хвороби серця (ІХС).

Неінвазивна діагностика ІХС залишається клінічно актуальною проблемою. Причини полягають у тому, що електрокардіограма (ЕКГ) в стані спокою часто є нормальною, а передбачувальна цінність навантажувальних тестів та ЯМР-томографії часто обмежена та може супроводжуватися певним ризиком для пацієнтів. Магнітокардіографія (МКГ) є повністю неінвазивним та безпечним методом, який, як показано у ряді досліджень, має додаткову інформацію у порівнянні з вище переліченими методами дослідження [Complementary Nature of Electrocardiographic and Magnetocardiographic Data in Patients with Ischemic Heart Disease I J. Lant, G. Stroink, B. Voorde et al. // J. Electrocardiology. 1990. V.23. p.315-322].

Перспективність використання МКГ для діагностики ІХС полягає також в тому, що характер змін на ЕКГ при хронічній ІХС неспецифічний, тому що аналогічні зміни можуть мати місце і при інших патологіях. Відомий метод інструментальної діагностики ІХС [див. Виноградова Т.С., Акулова Ф.Д., Белоцерковский З.Б. и др., Инструментальные методы исследования сердечнососудистой системы — М.: Медицина, 1986. - 416 с], який передбачає запис ЕКГ з оцінкою ступеня порушення інтервалу ST-T та оцінку наявності ІХС.

Недоліком зазначеного способу є те, що вказані вище зміни на ЕКГ мають низьку специфічність. Це пояснюється тим, що різниця потенціалів на поверхні тіла людини, що реєструється на ЕКГ, не відображає напрямок та величину локальних струмів у міокарді. Причина полягає у тому, що на вимірюванні ЕКГ потенціали впливає неоднорідність та анізотропія тіла людини, яка полягає в тому, що електропровідність різних шарів та різних органів людини різна. Крім того вказана електропровідність варіюється від людини до людини і змінюється під впливом патології серця.

З іншого боку, неінвазивний метод МКГ, в якому реєструється магнітне поле, безпосередньо породжене струмами у серці, не має зазначених вище недоліків ЕКГ з огляду на те, що різні тканини тіла людини практично магнітно однорідні [див. - Магнітокардіографія (методика і діагностичні можливості) /В.О.Бобров, Л.А. Стаднюк, В.М. В.І. Козловський та ін. // Методичні рекомендації: МОЗ України, Укр. центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи - Київ. -1997. - 20 с].

На цьому ґрунтуються відомі методи інструментальної діагностики інфаркту міокарду (ІМ) [Спосіб діагностики інфаркту міокарда, Патент України, №53455, Бюл. №1, 2003р.] та не-Q інфаркту міокарду [Спосіб діагностики не-Q інфаркту міокарда, Патент України, №53456, Бюл. №1, 2003р.], що взяті за аналогі. Проте, у патенті №53456 розглядається процес деполяризації, а саме - зубець Q. Патент №53455 хоч і розглядає процес реполяризації шлуночків, тобто інтервал ST-T (як і пропонує патент), але недоліком обох патентів є те, що вони відносяться до важкої стадії ІХС, тобто коли ІМ вже відбувся, що супроводжується, як правило, відповідними змінами на ЕКГ, наприклад, негативною хвилею Т.

Даний патент відноситься до діагностики таких форм DCC, при яких є порушення процесу реполяризації, але при цьому форма хвилі Т на ЕКГ не змінюється, а інші зміни на ЕКГ неспецифічні. Тому, зважаючи на ці недоліки ЕКГ, розвиваються інші нові інструментальні методи діагностики, наприклад - стрес-ехокардіографія, МР-томографія, та коронарна ангіографія. Проте, їх чутливість до ранніх та безсимптомних форм ІХС також недостатня, а інвазивні методи становлять певну небезпеку для пацієнтів. На відміну від зазначених методів, метод МКГ картування є не тільки неінвазивним, але й безконтактним, отже - повністю безпечним та гуманним для пацієнта.

У цьому випадку відомо метод діагностики ІХС за допомогою методу МКГ [Patent "Ischemia identification, quantification and partial localization in MCG" WO0217769A. Bakharev, Cardiomag Imaging Inc., USA, 2002], який взято за прототип. У цьому патенті наявність ІХС та її класифікація на чотири ступеня визначається по наявності змін вертикальної координати (глибини залягання) ефективного диполя на протязі ST-сегменту. При цьому має місце 1-а ступінь ІХС, якщо глибина залягання диполя буде змінюватися тільки на протязі 1-ї чверті вказаного сегменту, 2-й ступінь - відповідає зміні на протязі 2-х перших четвертей і т.д. У здорових людей без ІХС глибина залягання є практично постійною величиною.

Недоліками зазначеного способу є те, що:

- наведені показники клінічної цінності цього способу, а саме -чутливість, специфічність, негативна та позитивна прогностичність,

- цей спосіб вимагає вирішення оберненої задачі магнітостатики, яка, як відомо з літератури, вирішується неоднозначно та наближено, що вносить додаткову невизначеність та може приводити до помилок при діагностиці,

- обернена задача вирішена в наближенні магнітного диполя, що є фізичною абстракцією і не відповідає реальним електрофізіологічним процесам у серці,

- використання ST сегменту (а не ST-T інтервалу - як у пропонуваному патенті), є не зовсім виправданим тому, що на його початку (вершина зубця S - точка J), поки процес реполяризації ще не охопив основну масу міокарду, параметри ефективного магнітного диполя (положення, амплітуда та напрямки) сильно варіюються від особи до особи, тобто мають сильний розкид.

- оцінка величини порушення є дискретною (чотири ступеня), а не неперервною

- відсутні дані про достовірність такої класифікації - тобто дані про кореляцію вказаного ступеня ІХС зі ступенем ішемічного ураження міокарду за даними інших інструментальних методів діагностики.

В основу даного винаходу поставлена задача вдосконалення способу діагностики ранніх форм ІХС, в якому шляхом застосування нових дій, режимів виконання дій, застосування нового обладнання, та емпірично визначених границь показників підвищується прогностична значимість та чутливість діагностики.

Для реалізації зазначеного завдання спосіб діагностики ІХС передбачає проведення магнітокардіографії (МКГ) з одночасною реєстрацією ЕКГ у 2-му стандартному відведенні. При цьому R пік ЕКГ використовується як синхронізуючий строб-імпульс для виконання процедури усереднення МКГ сигналів, а також для селекції імпульсів певної етіології при наявності декількох водіїв ритму.

Новим у способі порівняно з патентом №53456 є те, що ЕКГ не аналізується, бо на ній немає змін, або ці зміни неспецифічні. На відміну від обох патентів №53455 та №53456 для запису МКГ сигналів використовується не 1-канальний магнітокардіограф, а розроблений в Інституті кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України багатоканальний прилад КМКА-4Д, що має у своєму складі 4МКГ та 3 референтних магнітних канали. Мала кількість МКГ каналів здешевлює прилад, але дозволяє скоротити час одного

обстеження, а наявність референтних каналів забезпечує якість сигналу, достатню для медичної діагностики при реєстрації в неекранованих умовах.

Також новим у порівнянні з патентом №53455 є те, що точка J, яка характеризує початок досліджуваного інтервалу, вибирається не за допомогою ЕКГ, а з огляду на форму усереднених МКГ-кривих. Це має методичні переваги, бо при визначенні положення точки J на ЕКГ часто виникають труднощі з огляду на зміну форми ЕКГ кривої. При використанні МКГ ця точка завжди визначається однозначно як точка перетину всіх 36 кривих для різних просторових точок, поданих на одному графіку. Новим у порівнянні з методом-прототипом є те, що:

1) для діагностики не потрібно вирішувати обернену задачу магнітостатики, що зменшує методичні та обчислювальні похибки методу;

2) Коефіцієнт кореляції є інтегральним показником, що частково елімінує морфологічні та інші індивідуальні відмінності між особами, які носять випадковий характер і не можуть бути враховані при аналізі, тобто пропонований метод більш стійкий по відношенню до впливу багатьох випадкових факторів, що в результаті приводить до підвищення достовірності діагнозу;

3) Вибір пропонованого у винаході діагностичного критерія підтверджується статистичним аналізом та визначенням показників клінічної цінності цього способу, а саме - чутливості, специфічності, негативної та позитивної прогностичності.

4) Оцінка величини ішемічного ураження міокарду за величиною номеру магнітної карти (інтервалу часу від моменту J) є неперервною, що дає можливість більш точно визначати ступінь ІХС, тобто тяжкість ішемічних порушень міокарду та їх зміну під впливом різних факторів (час, медикаментозне лікування і т.п.).

5) Пропонований метод верифіковано, що свідчить про достовірність дискримінації Здоровий - Хворий з огляду на кореляцію ступеня ішемічного ураження міокарду, отриманого на основі даного винаходу, з даними загальноклінічних обстежень.

6) Пропонований метод оснований на декількох послідовних етапах обробки МКГ даних. Спочатку дані проходять попередню обробку, в результаті якої МКГ сигнали очищуються від різноманітних магнітних завад техногенного походження, що проникають в прилад під час реєстрації МКГ. Вона включає фільтрацію, вибірку комплексів з імпульсними перешкодами, відбір кардіоциклів одного типу і усереднення. Далі виконується побудова (реконструкція) карт розподілу магнітного поля (МКГ карт) в прямокутнику 20X20 см над грудною кліткою пацієнта. Для подальшого аналізу відбирається послідовність 32 карт, що розміщені еквідистантно в часі на протязі ST-T інтервалу [деталі дивись в: Діагностичні критерії хронічної ішемічної хвороби серця на основі реєстрації та аналізу магнітокардіограм / Будник М.М., Войтович І.Д., Козловський В.І. та ін. // К., 2002. - (Преп. ПАН України. Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова; №5). - 49 с, та Реєстрація та обробка магнітокардіограм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / Козловський В.І., Будник М.М., Стаднюк Л.А. та ін. // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №5. - с. 25 – 34]. Ці процедури в цілому аналогічні методам, що використовуються в патентах №53455, 53456 і не є предметом даного винаходу, Пропонований винахід ґрунтується на обчисленні двох інтегральних параметрів, що характеризують кожну карту з набору. Ці параметри – це коефіцієнти кореляції (K) даної карти з першою (K1) та останньою (K2) картою із набору. Вони визначаються за формулою

$$K_1 = \frac{\sum_{i=1}^{36} (b_{Ni} * b_{1i})}{\|b_N\| * \|b_1\|}; K_2 = \frac{\sum_{i=1}^{36} (b_{Ni} * b_{32i})}{\|b_N\| * \|b_{32}\|} \quad (1)$$

де b_{Ni} - значення магнітного поля в i-й просторовій точці для даної, тобто N-ї карти, з набору,

b_{1i} - значення магнітного поля в i-й просторовій точці для 1-ї карти з набору

b_{32i} - значення магнітного поля в i-й просторовій точці для останньої (32-ї) карти з набору

$\| \cdot \|$ - Евклідова норма відповідної МКГ карти.

Математичний зміст цих коефіцієнтів прозорий - це косинус кута між картами, якщо їх представити як вектори в 36-вимірному векторному просторі. Тобто, він змінюється від 1 до -1. Якщо картина поля має квазидипольну структуру, тобто має два сильно виражені екстремуми - максимум і мінімум (що і має місце на вершині Т), то цей кут приблизно відповідає куту між лініями, що з'єднують ці екстремуми на двох картах. З фізичної точки зору це відповідає куту між напрямками еквівалентного диполя на двох картах. Наприклад, якщо диполь на двох картах повернувся на 90 градусів, то $K=0$, а якщо на 180- $K=-1$. В останньому випадку карти будуть мати приблизно однакову просторову структуру, але максимум і мінімум «поміняються місцями». У винаході також використовується той факт, що K наближається до нуля у випадку, коли у крайньому разі одна з карт має сильно фрагментовану неоднорідну структуру. Це спостерігається у випадку, коли магнітний сигнал має шумову (статистичну) природу, або коли магнітний сигнал від серця слабкий, а саме збудження носить фрагментарний характер (тобто має місце негомогенність процесу реполяризації).

Основна ідея винаходу полягає в тому, що аналізується зміна в часі (тобто залежність від номеру карти) графіків обох коефіцієнтів. Легко зрозуміти, що з часом, параметр K1 буде зменшуватися, бо подібність даної карти з 1-ю буде зменшуватись (під дією електричних процесів у міокарді), в той час, як параметр K2 буде збільшуватись, бо подібність даної карти з останньою, 32-ю картою буде збільшуватись. Таким чином, графік K1 буде монотонно спадати, а графік K2 - монотонно зростати. При цьому K1 на початку інтервалу часу, що аналізується (точка J), та K2 - в кінці цього інтервалу (тобто на вершині хвилі Т) будуть максимальні, тобто $K1(1)=K2(32)=1$. При цьому в якийсь момент часу ці криві обов'язково перетнуться. Це значить, що МКГ карта в даний момент часу однаково подібна як до 1-ї, так і до 32-ї карти. Це можна інтерпретувати як факт, який вказує на те, що електрофізіологічні процеси протягом даного інтервалу якісно діляться на дві фази, а саме - до моменту перетину процеси більш подібні до початкової фази, а після перетину має місце кінцева фаза. Як кількісний критерій ішемічних уражень у даному методі використано номер карти в наборі з 32-х карт з початку ST-T інтервалу, який визначається як момент

перетину графіків K1 і K2, тобто коли виконується умова $K1=K2$. При використанні аналого-цифрового перетворювача з частотою дискретизації 1000 Гц, момент часу, що відповідає перетину визначається точно до мілісекунди. Цей параметр названо Момент Реполяризації (MP), тому що даний інтервал описує реполяризацію шлуночків. Точка перетину вказує на те, що в цей момент процеси в міокарді пройшли «половину шляху» в якісному розумінні. Для ST-T інтервалу це означає, що процесі реполяризації шлуночків має якісну зміну.

Короткий опис ілюстрацій:

Фіг.1 - Набір карт для здорового

Фіг.2 - Хід графіків на інтервалі ST-T та ЕКГ для здорового

Фіг.3 - Набір карт для хворого ІХС

Фіг.4 - Хід графіків на інтервалі ST-T та ЕКГ для хворого ІХС

Фіг.5 - Гістограма розподілу групи здорових

Фіг.6 - Гістограма розподілу групи хворих

Фіг.7 - Визначення граничної величини MP

Фіг.8 - 36МКГ кривих, накладених для визначення точки J.

На Фіг.1 зображено набір карт для здорового обстеженого (для прикладу приведена Ольга З.), а на Фіг.2 - відповідний хід обох графіків. Видно, що МКГ карта, що відповідає моменту перетину графіків ділить набір карт на два якісно різні набори. Таким чином, у здорових процес реполяризації порівняно швидко переходить із однієї фази до іншої (перша фаза триває приблизно $\frac{1}{4}$ інтервалу, $MP=8$). Як видно з Фіг.3 та Фіг.4 (для прикладу приведений хворий Володимир П.), у хворого величина MP приблизно в 6 разів більша, ніж у здорового ($MP=3$ та $MP=18$ відповідно). Це свідчить про те, що процес реполяризації уповільнений і перехід від однієї фази до іншої затримується, в результаті - точка перетину графіків зміщується вправо (перша фаза триває приблизно $\frac{1}{2}$ інтервалу). Це є проявом того, що швидкість реполяризації шлуночків у хворих значно уповільнюється, а фрагментарність (негомогенність) підтримується в результаті появи ішемізованих зон у міокарді.

Відмінність величини MP у хворих ІХС порівняно із здоровими і складає суть даного винаходу, що дозволяє використовувати показник MP як критерій появи ішемізованих зон у міокарді. При цьому ступінь ішемічного ураження пропорційний величині MP. На ЕКГ у цьому випадку ще не видно змін, бо електричні сигнали від окремих зон міокарду сумуються і не враховують просторових властивостей (негомогенності) процесу реполяризації. Для ілюстрації на Фіг.2 та 4 також приведено відповідні ЕКГ, звідки видно, що зміни на ЕКГ у обстежуваних відсутні.

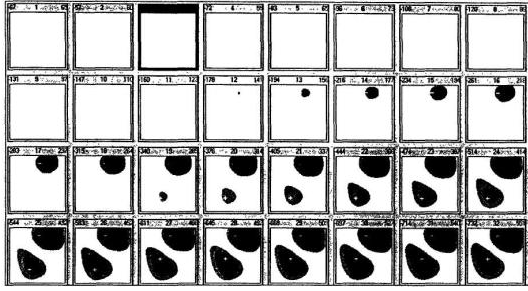
Пропонований метод має переваги і в тому, що він мало чутливий до магнітних завад, статистичних варіацій та впливу індивідуальних особливостей серця людини, бо використовує, по-перше інтегральні показники - коефіцієнти кореляції (1), одержані сумуванням значень магнітного поля у всіх 36 просторових точках, а по-друге - не потребує розв'язку оберненої задачі магнітостатики. Це підтверджують результати статистичного аналізу. На Фіг.5 та Фіг.6 приведено гістограми густини розподілу популяцій Здорових та Хворих на ІХС. Видно, що вони досить близькі до теоретичного гаусового розподілу та мають малий розкид (середнє±середньоквадратичне відхилення: здорові - $8,3\pm3,2$, хворі - $13,6\pm5,3$). Ці популяції складають: Здорові - 44чол. (19 чоловіків, 25 жінок, середній вік - 45 ± 4), хворі ІХС - 42чол. (32 чоловіки, 10 жінок, середній вік - 58 ± 3). У хворих на ІХС були відсутні зміни на стандартній ЕКГ, а наявність ІХС визначалась по навантажувальним тестам та за допомогою добового моніторування серцевого ритму та ехокардіографічного дослідження. Групи обстежуваних статистично відрізняються по критерію Ст'юдента з рівнем значимості $p=1,5E-07$. Діагностична цінність характеризується такими показниками: чутливість - 73%, специфічність - 64%, негативна прогностичність - 71%, позитивна прогностичність - 66%. Ці дані підтверджують, що параметр MP стійкий по відношенню до дії сторонніх факторів, що можуть привести до хибного діагнозу, а отже - MP може забезпечити дискримінацію (розділення) "Хворі ІХС - Здорові" з високим рівнем достовірності.

Фіг.7 ілюструє знаходження граничного значення величини MP. На ньому справа зображено графік функцій розподілу для Здорових, а зліва - залежність (42 мінус - функція розподілу хворих ІХС). З Фіг.7 видно, що обидві криві перетинаються при значенні $MP=10$. Отже, якщо у даного обстежуваного величина MP перевищує це значення, його відносять до хворих на ІХС, якщо ж не перевищує - тоді робиться висновок про відсутність ішемічних уражень міокарду.

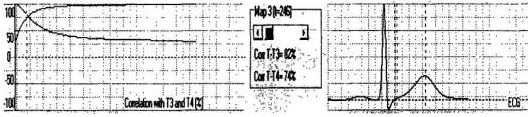
Додатково даний винахід відрізняється спеціальним методом вибору точки J. На Фіг.8 приведено 36МКГ сигналів на протязі кардіоциклу, накладених один на одного. Точка J вибирається як точка перетину всіх (більшості) кривих між зубцем S та хвилею T. При цьому вигляд кожної окремої МКГ кривої не впливає на вибір положення J, в результаті чого цей момент визначається дуже точно і стійкий по відношенню до різних збурень, бо відповідає мінімуму огинаючої всіх 36МКГ кривих, а отже - мінімуму електричної активності серця.

До переваг даного підходу відноситься також те, що він орієнтований на використання порівняно дешевого малоканалного магнітокардіографа, наприклад, ми використовували прилад, що має 4МКГ канали та 3 референтних канали для вимірювання магнітних завад. Стійкість пропонованого показника MP по відношенню до негативного впливу магнітних завад дозволяє проводити обстеження в умовах звичайної клініки без використання коштовної магнітоекранованої кімнати, і таким чином, здешевлює вартість обстеження, що особливо актуально в умовах України.

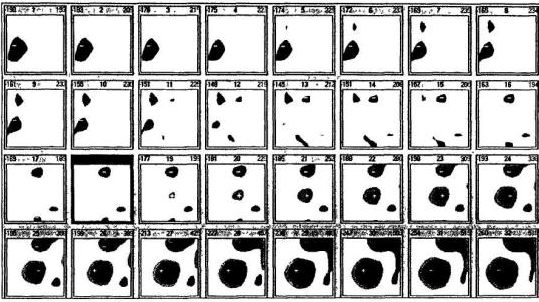
Конкретна реалізація способу у винаході детально описана з метою ілюстрації. Зрозуміло, що на практиці, люди, досвідчені в діагностиці ІХС та аналізі магнітокардіографічних даних можуть внести деякі зміни і модифікації, наприклад, крок у часі, з яким будуються карти магнітного поля, дещо змінений вираз для коефіцієнта кореляції, інша величина граничного значення MP і т.п. Проте, якщо ці різні модифікації зроблені без суттєвих відхилень від даного винаходу, вони підпадають під дію цього винаходу.



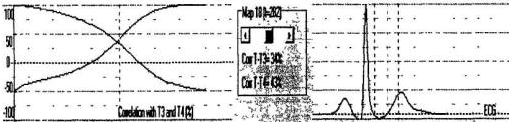
Φir.1.



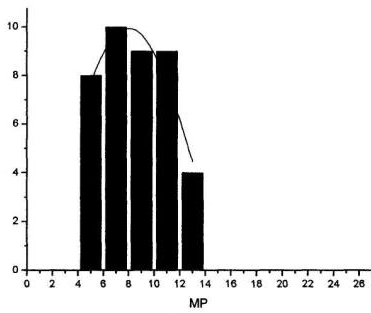
Φir.2.



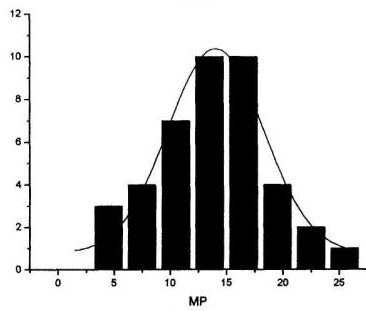
Φir.3.



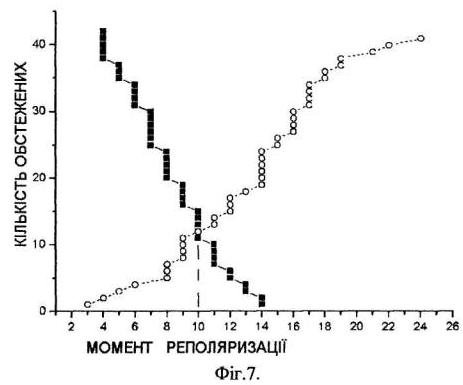
Φir.4.



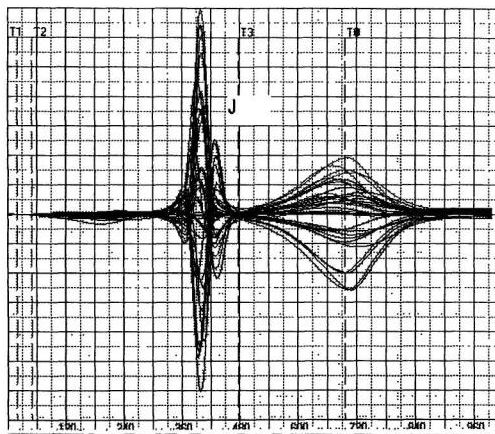
Φir.5.



Φir.6.



Фіг.7.



Фіг.8.