

На правах рукописи

ПИВОВАРОВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ
ИНФОРМАЦИОННО - ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ
ДИАГНОСТИКИ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ
И МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ
СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Специальность 05.11.16

**“Информационно-измерительные и управляющие системы
(медицина)”**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук**

Санкт- Петербург

2009

Работа выполнена в Учреждении Российской Академии наук “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН”
и в ООО “ИНТОКС” (Санкт-Петербург).

Официальные оппоненты:

доктор технических наук, профессор Курочкин Владимир Ефимович,
доктор технических наук, профессор Парашин Владимир Борисович,
доктор технических наук, профессор Цветков Эрик Иванович.

Ведущая организация: ФГУП СКТБ “Биофизприбор” ФМБА России.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2009 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д 212.229.10 при ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет» по адресу:
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет» по адресу:
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.229.10
кандидат технических наук

Э.А. Кудряшов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Основу патогенеза многих заболеваний составляют нарушения регуляторных процессов в организме человека. Так, одним из наиболее распространенных и опасных кардиологических заболеваний является, по определению Всемирной организации здравоохранения, стабильное повышение артериального давления, возникающее вследствие нарушения деятельности физиологических систем человека, регулирующих нормальный уровень артериального давления при отсутствии первичной причины для его повышения.

Эти системы функционируют как системы автоматического регулирования с перекрестными обратными связями в динамическом режиме. Датчиками в таких системах служат рецепторы, извлекающие информацию о текущем состоянии организма (баро-, хемо- и механорецепторы). Нервные проводящие пути передают эту информацию от рецепторов к эффекторам, которые осуществляют настройку сердечного ритма, управляют сосудами и силой сердечных сокращений. Информативные и управляемые параметры таких систем взаимосвязаны. Для адекватного описания и для построения модели подобных систем невозможно обойтись без применения таких математических средств, как дифференциальные уравнения или эквивалентные им передаточные функции.

Между тем существующий арсенал медицинской техники, диагностических приборов и методик не обеспечивает динамических измерений параметров регуляторных систем человека в их взаимосвязи. Так, по отдельности могут быть измерены артериальное давление (не чаще чем раз в 30 секунд), ЭКГ и вариабельность ритма сердца, состояние сосудов, концентрации компонентов биологических жидкостей. Подобные одновременные измерения не дают непосредственной информации о параметрах физиологических регуляторных систем.

Полноценная диагностика нервной регуляции кровообращения может быть обеспечена только в результате разработки нового класса специализированных медицинских измерительных информационных систем (ИИС), обеспечивающих оперативное измерение мгновенных значений вектора изменяющихся параметров регуляторных процессов и математическую обработку результатов этих измерений. Указанная цель может быть достигнута при наличии адекватной динамической модели объекта, а именно физиологической системы регулирования.

Новый класс медицинских ИИС, предназначенных для диагностики непосредственно регуляторных процессов, характеризуется следующими очевидными отличительными свойствами:

1. Целью исследования регуляторных процессов является не получение параметров каких-либо физиологических систем или органов, например, геометрических характеристик по изображениям, состава крови, длительности интервалов ЭКГ, величины артериального давления (АД) и т. д., а *исключительно взаимозависимостей динамических процессов*, их характеризующих, представленных параметрами передаточных функций.

2. ИИС должна обеспечивать комплексные синхронные измерения динамических процессов изменений параметров сопряженных физиологических систем во времени.

3. Исследования регуляторных состояний должны выполняться неинвазивно, так как активные вмешательства влияют на центральную нервную систему, существенно искажая характер регуляции, кроме того, эти исследования преимущественно касаются преморбидной (предболезненной) стадии заболевания, на которой инвазивные исследования неприемлемы.

4. Получение передаточных функций подразумевает необходимость включения в состав ИИС специального математического обеспечения для их расчета, основанное на математической модели исследуемой физиологической системы регуляции.

5. Использование специализированных ИИС для диагностики регуляторных состояний в медицинской практике возможно только на основе решения концептуальных вопросов оценки индивидуальной функциональной достаточности по измеренным параметрам и применения специально разработанных математических методов автоматизированного анализа больших массивов многопараметровой биологической информации о сопряженных физиологических процессах.

Разработка ИИС, обладающих вышеперечисленными свойствами, и внедрение их в диагностическую практику позволит существенно повысить достоверность диагнозов и соответственно повысить качество лечения.

Все вышеизложенное определяет актуальность и позволяет сформулировать цель данной работы.

Целью работы является разработка принципов, методов и программно-аппаратной реализации измерения и математической оценки показателей функциональной достаточности нервной регуляции кровообращения с целью внедрения в широкую диагностическую практику.

Для решения поставленной цели было необходимо решить следующие **задачи**:

- исследовать и составить математическую модель динамической нервной регуляции кровообращения как объекта для диагностических исследований при помощи ИИС;

- исследовать способы и разработать методику получения показателей физиологических систем нервной регуляции ранее недоступных для прямого измерения;
- по результатам анализа динамической модели нервной регуляции определить требования к измерению физиологических показателей, разработать и сконструировать измерительную и программную части специализированной медицинской ИИС;
- разработать методику, алгоритмы и программы автоматизированной оценки функциональной достаточности регуляторных процессов при скрининговых исследованиях;
- оценить информативность и диагностическую эффективность предложенного класса ИИС в клинических и скрининговых исследованиях функциональной достаточности регуляторных процессов.

Научная новизна работы состоит в том, что:

1. Предложен новый класс специализированных ИИС, позволяющих на основе оригинальных физиологических тестов и специфических математических методов обработки результатов измерений вычислить и оценить ранее не доступные для измерения существующими средствами параметры нервной регуляции кровообращения человека.
2. Составлена динамическая модель физиологической системы регуляции кровообращения человека как объекта для диагностических исследований.
3. Разработаны новые методы и алгоритмы математической обработки результатов измерений параметров физиологической системы нервной регуляции кровообращения.
4. Разработаны новые технические средства динамических измерений параметров физиологической системы.

Положения и результаты диссертации, выносимые на защиту:

1. Концептуальный подход к исследованию нервной регуляции кровообращения путем создания специализированной ИИС, измерительная часть которой реализует синхронную и непрерывную регистрацию АД, сердечного ритма, дыхательных потоков, а программная - расчет параметров передаточных функций физиологических систем, входящих в контур регуляции, на основе математической модели и обработки результатов специальных физиологических тестов.
2. Динамическая модель нервной регуляции кровообращения, ориентированная на экспериментальное определение передаточных функций основных контуров регуляции сердечного ритма.

3. Физиологических тесты, необходимые для получения передаточных функций на основе частотного разделения регулирующих воздействий барорецепторов от хеморецепторов и легочных механорецепторов.
4. Аппаратно-программная реализация измерительного комплекса “САКР” для неинвазивной и непрерывной регистрации артериального давления, сердечного ритма и дыхательных потоков воздуха с высоким временным разрешением.
5. Методика, алгоритмы и программа многопараметрической оценки функциональной достаточности процессов регуляции путем сравнения с “индивидуальной нормой” рассчитанной, как на основе статистических распределений различных физиологических параметров, так и статистических зависимостей их взаимных перестроек в неотягощенной заболеванием популяции.
6. Методы и результаты подтверждения высокой информативности и диагностической эффективности клинических и популяционных исследований выполненных при помощи разработанной ИИС.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

1. На основе концепции, математических моделей и методов, изложенных в диссертации, разработана и внедрена в медицинскую практику специализированная ИИС, включающая комплекс САКР (рег. уд. МЗ РФ №29/03020703/5969-04 от 29.01.2004) прибор КИД (рег. уд. МЗ РФ №29/03041202/5085-03 от 10.04.2003) и комплекс программ для обработки и анализа информации.
2. Более 70-ти ИИС используется в больницах, санаториях, в системе Госсанэпиднадзора и Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем для решения задачи экспертизы санитарно-эпидемиологического благополучия отдельных производств и территорий, в системе здоровьесберегающей аттестации учебных заведений разного профиля, в работе медико-социально-психологических центров и центров культуры здоровья в г. Москве.
3. Методы анализа и результаты крупномасштабных внедрений легли в основу создания нормативно-правовой документации, включающей утвержденные компетентными органами методические рекомендации.

Апробация диссертации.

Теоретические и практические результаты работы докладывались на научных семинарах и конференциях в МГТУ им. Н.Э. Баумана, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗРФ, Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино), Институте охраны здоровья детей и подростков РАМН, Санкт-Петербургском Государственном

медицинском университете им. И.П. Павлова, Главном клиническом госпитале МВД РФ, Российском национальном конгрессе кардиологов, Международной конференции посвященной 75-летию со дня рождения А.М. Уголева, Международном симпозиуме “Стресс и экстремальные состояния”, VII Международной конференции “Современные технологии восстановительной медицины”, Международной конференции посвященной 150-летию И.П. Павлова.

Разработанная ИИС прошла медицинскую аттестацию в Санкт-Петербургском Государственном медицинском университета им. академика И.П. Павлова, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗРФ, Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Российской медицинской академии последипломного образования МЗРФ, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

Действующие комплексы демонстрировались на всесоюзных выставках по новой медицинской технике в г. Санкт-Петербурге и Москве.

Личный вклад автора в данных исследованиях:

Основной вклад автора в постановке задачи, разработке концепции создания ИИС, выборе конструктивных решений системы, разработке алгоритмов, программ и в анализе получаемых результатов. Многочисленные апробации разработанных ИИС в более чем в 20 НИИ, лечебных и образовательных учреждениях, проводились с участием заинтересованных лиц, где основная роль автора сводилась к обучению выделяемого персонала методам работы с системой, текущего технического и методического консультирования и в конечной обработке полученных результатов. Широкая направленность исследований обусловила тот факт, что большинство из них выполнялось разными соавторами, являющимися специалистами в том или ином практико-ориентированном направлении.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 52 научные работы.

Объем и структура диссертации.

Основной текст диссертации изложен на 307 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав исследований, заключения, списка литературы. Включает в себя 93 рисунка и 23 таблицы. Список литературы включает 325 источников.

Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность, определены цели и задачи диссертационной работы. Сформулирована научная новизна и положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о практической значимости, апробации и внедрении результатов работы.

В первой главе с целью определения требований к ИИС проведен анализ современного состояния исследований, связанных с задачей диагностики нервной регуляции кровообращения. Рассмотрены физиологические механизмы взаимной регуляции сердечно-сосудистой и респираторной систем. Показано, что любые изменения в сердечном ритме, артериальном давлении или дыхании находятся в тесной взаимосвязи. Причем время вариаций параметров этих процессов измеряется секундами, поэтому исследования всех регуляторных процессов в сердечно-сосудистой и дыхательной системах должны производиться одновременно и с высоким временным разрешением. Рассмотрены методы неинвазивного непрерывного измерения артериального давления. Среди неинвазивных методов непрерывного измерения артериального давления наиболее надежным и практически реализуемым методом является метод разгруженной артерии. Изложены современные представления о нарушениях регуляции функциональных систем как основе большинства актуальных заболеваний. Проанализированы методы скрининговой диагностики состояния организма, использованные в известных автоматизированных системах.

Вторая глава посвящена разработке математической модели нервной регуляции кровообращения, как объекта для диагностических исследований, способов и средств получения показателей физиологических систем нервной регуляции недоступных для прямого измерения, обоснованию структуры информационно-измерительной системы и требований к измерению физиологических показателей.

Современное представление об устройстве нервной регуляции кровообращения позволяет изобразить его в виде блок-схемы (рис. 1), как биологическую управляющую систему, ориентированную для диагностических исследований при помощи ИИС. Указанная биологическая система включает следующие основные элементы:

- барорецепторы, хеморецепторы и механорецепторы растяжения легких, являющиеся источниками афферентных нервных сигналов, вырабатываемых на основе величин артериального давления - $P(t)$, парциальных давлений кислорода - $Pa_{O_2}(t)$ и двуокиси углерода - $Pa_{CO_2}(t)$, объема воздуха в легких - $V_T(t)$;

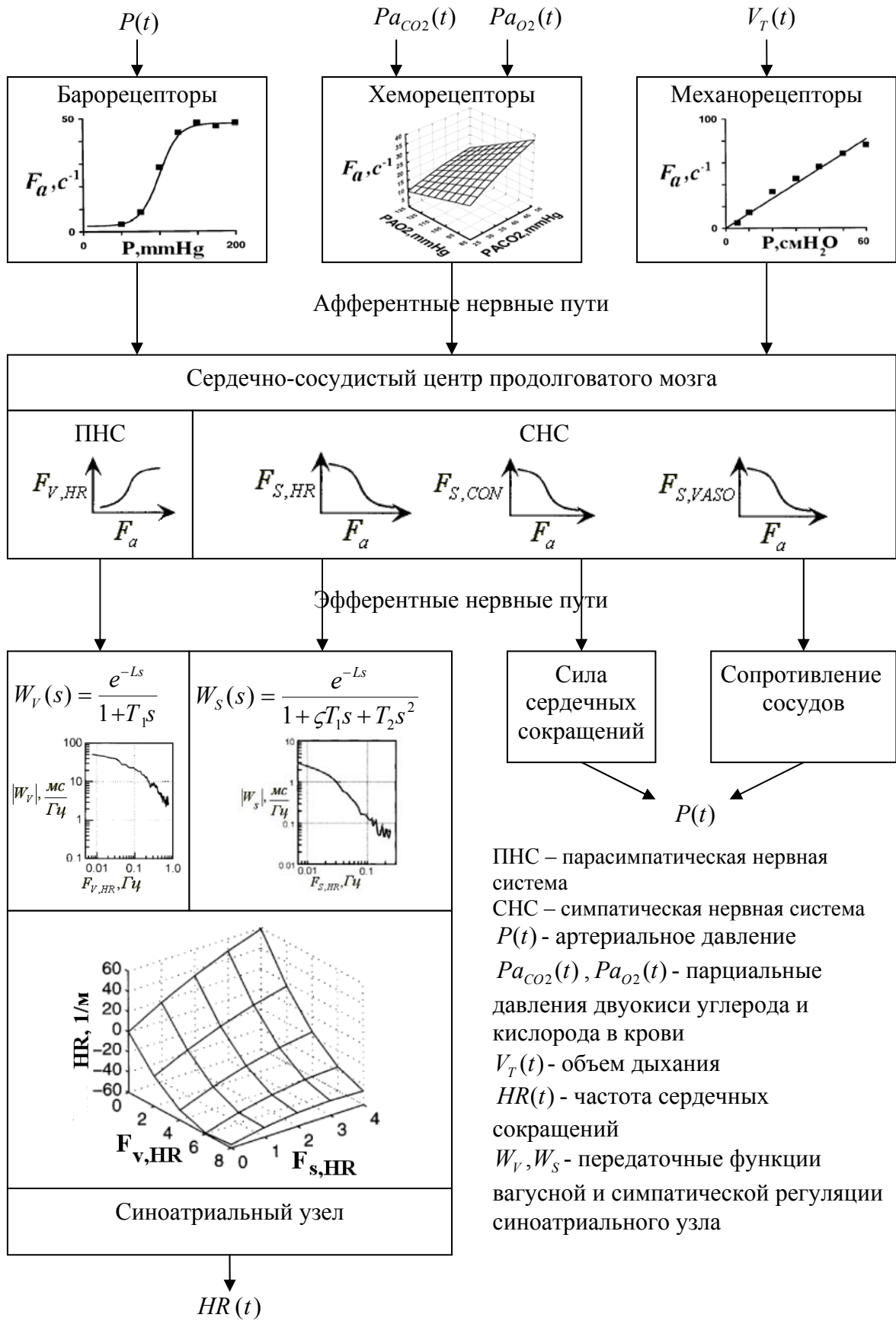


Рис. 1. Блок-схема нервной регуляции кровообращения, как объекта для исследований

- сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга, преобразующий афферентные импульсные сигналы с рецепторов с частотами F_a в эфферентные симпатические (индекс s) и парасимпатические (индекс v) импульсные сигналы, идущие к сердцу с частотами, соответственно $F_{S,HR}, F_{S,CON}, F_{V,HR}$ и только симпатические к сосудам $F_{S,VASO}$;

- эффекторы влияющие на артериальное давление $P(t)$, включающие синоатриальный узел, осуществляющий точную настройку сердечного ритма $HR(t)$, сосудистую мускулатуру, управляющую просветом и эластичностью сосудистой стенки, сердечную мышцу, определяющую силу сердечных сокращений.

Количественные оценки частоты афферентной активности перечисленных выше рецепторов были получены во многих экспериментах на животных, однако выполненное автором математическое моделирование на базе измеренных комплексом САКР данных показало, что наиболее адекватными являются следующие:

$$f_{BR}(P) = f_{BR}^{MAX} - \frac{f_{BR}^{MAX} - f_{BR}^{MIN}}{1 + \exp(k_{BR} \cdot (P - P_n))} \quad (1)$$

где f_{BR} - частота барорецепторной афферентной активности в стационарных условиях, F_{BR}^{MAX} - частота афферентной активности соответствующая уровню насыщения, F_{BR}^{MIN} - минимальная частота, соответствующая снижению давления ниже порогового уровня, K - коэффициент наклона, P - артериальное давление, P_n - давление соответствующее $(F_{BR}^{MAX} + F_{BR}^{MIN})/2$;

$$f_{CR}(PaO_2, PaCO_2) = \frac{f_{CR,max} + f_{CR,min} \cdot \exp\left(\frac{PaO_2 - PaO_2^0}{k_{CR}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{PaO_2 - PaO_2^0}{k_{CR}}\right)} \cdot \left[K \cdot \ln\left(\frac{PaCO_2}{PaCO_2^0}\right) + f_{CR}^0 \right] \quad (2)$$

$$K = \begin{cases} K_H, PaO_2 \geq 80 \\ K_H - 1.2 \cdot \frac{PaO_2 - 80}{30}, 40 < PaO_2 < 80 \\ K_H - 1.6, PaO_2 \leq 40 \end{cases}$$

где f_{CR} - частота хеморецепторной афферентной активности в стационарных условиях, $f_{CR,max}$ и $f_{CR,min}$ - частоты соответствующие верхнему и нижнему уровням насыщения сигмоидной кривой, k_{CR} - коэффициент наклона в центральной точке, PaO_2^0 - парциальное давление O_2 , соответствующее центральной точке $\frac{f_{CR,max} + f_{CR,min}}{2}$, $PaCO_2^0$ - базовое значение парциального давления углекислого газа (40 mmHg), f_{CR}^0 и K_H - константы;

$$f_{LR} = k_{LR} \cdot V_T \quad (3)$$

где f_{LR} - частота афферентной активности рецепторов растяжения в стационарных условиях, k_{LR} - коэффициент линейного преобразования объема в частоту, V_T - дыхательный объем.

Динамические характеристики каждого из рецепторов (F_{BR}, F_{CR}, F_{LR}) учитывались по следующей формуле:

$$\frac{dF}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (-F + f), \quad (4)$$

где F - частота афферентной активности, τ - постоянная времени рецептора и f - частота афферентной активности рецептора в стационарных условиях.

В функции сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга входит смешивание афферентных сигналов с рецепторов и преобразование в эфферентные симпатические и парасимпатические сигналы. Преобразования сигналов в мозге изучены только на уровне тенденций. Согласно имеющимся данным, частота эфферентной парасимпатической активности представляет собой взвешенную сумму $F_{EP} = k_{PBR}f_{BR} + k_{PCR}f_{CR} + k_{PLR}f_{LR}$ сигналов с рецепторов, а частота симпатической активности обратную функцию $F_{ES} = F_{ES}^0 - (k_{SBR}f_{BR} + k_{SCR}f_{CR} + k_{SLR}f_{LR})$, где k_{Pi}, k_{Si} - коэффициенты, учитывающие величины вкладов i -х рецепторов, F_{ES}^0 - константа. К сожалению, информация о динамических характеристиках преобразования нервных сигналов в сердечно-сосудистом центре продолговатого мозга отсутствует.

Динамические характеристики синусового узла описываются передаточными функциями, полученными при прямых экспериментальных исследованиях на животных в работах Shi-Liang Chen и Toru Kawada, вида:

$$W_{SSN}(s) = \frac{k_{SSN}}{1 + \tau_{S1} \cdot s + \tau_{S2} \cdot s^2} \quad - \text{ для симпатической ветви регуляции и}$$

$$W_{VSN}(s) = \frac{k_{VSN}}{1 + \tau_V \cdot s} \quad - \text{ для вагусной ветви регуляции синусового узла.}$$

Что касается количественных оценок воздействие эфферентной симпатической активности на силу сердечных сокращений и вазоконстрикцию, то они исследованы недостаточно, поэтому на данном этапе необходимо ограничиться только моделями управления сердечным ритмом, приведенными выше.

Приведенное выше математическое описание нервной регуляции кровообращения позволяет представить передаточными функциями управление сердечным ритмом в виде структурной схемы на рис 2.

В соответствие со схемой на рис. 2, нервная регуляция сердечного ритма осуществляется через три дуги: барорецепторную (БР), хеморецепторную (ХР), легочных механорецепторов (ЛР) и описывается следующим выражением:

$$RR(s) = F_{BR}(s) \cdot W_{BR}(s) \cdot (W_{SBR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VBR}(s) \cdot W_{VSN}(s)) + F_{CR}(s) \cdot (W_{SCR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VCR}(s) \cdot W_{VSN}(s)) + F_{LR}(s) \cdot W_{LR}(s) \cdot (W_{SLR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VLR}(s) \cdot W_{VSN}(s)) \quad (5)$$

В формуле (5) изображение длительностей RR интервалов, представляющих сердечный ритм, описывается следующим выражением:

$$RR(s) = L(RR(t)) = \int_0^{\infty} RR(t) e^{-st} dt, \text{ где } s = j\omega.$$

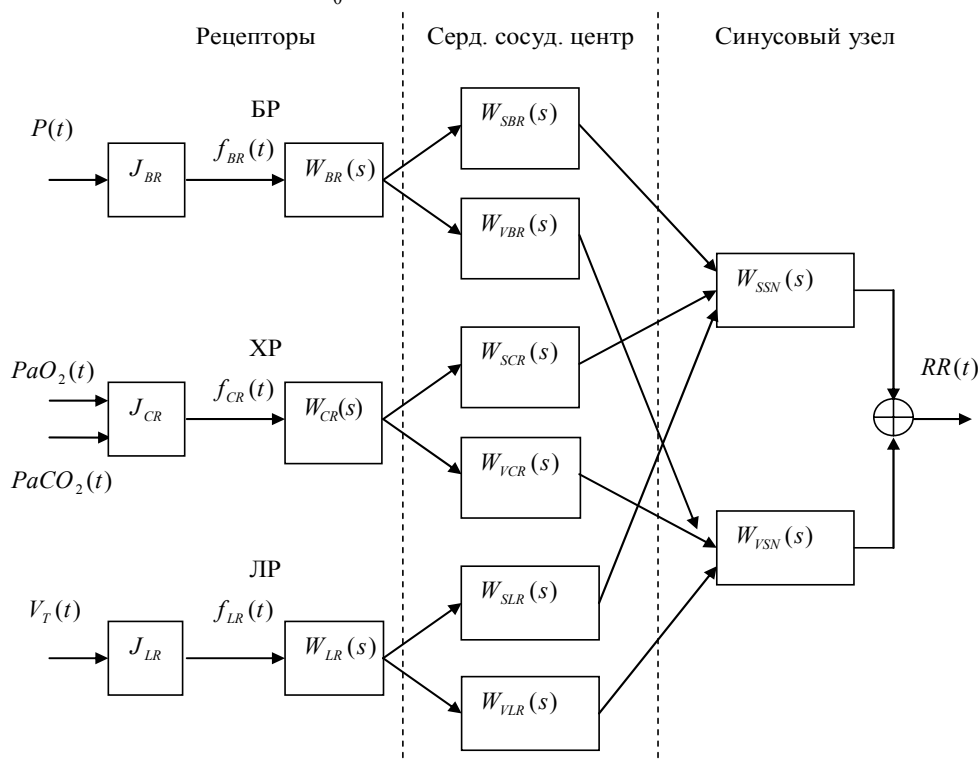


Рис. 2. Структурная схема нервной регуляции сердечного ритма.

Изображение частоты барорецепторной афферентной активности описывается выражением: $F_{BR}(s) = L(f_{BR}(t))$,

где $f_{BR}(t) = J_{BR}(P(t), k_{BR}, P_n, f_{BR}^{\max}, f_{BR}^{\min})$ вычисляется по формуле (1).

Изображение частоты хеморецепторной афферентной активности описывается выражением: $F_{CR}(s) = L(f_{CR}(t))$,

где $f_{CR}(t) = J_{CR}(PaO_2(t), PaCO_2(t), PaO_2^0, PaCO_2^0, k_{CR}, K, f_{CR}^{\max}, f_{CR}^{\min}, f_{CR}^0)$ вычисляется по формуле (2).

Изображение частоты афферентной активности легочных механорецепторов растяжения описывается выражением:

$F_{LR}(s) = L(f_{LR}(t))$, где $f_{LR}(t) = J_{LR}(V_T(t), k_{LR})$ вычисляется по формуле (3).

$W_{SBR}(s), W_{VBR}(s), W_{SCR}(s), W_{VCR}(s), W_{SLR}(s), W_{VLR}(s)$ - передаточные функции симпатического и вагусного отделов сердечного центра продолговатого мозга, барорецепторной, хеморецепторной и легочной механорецепторной дуг регуляции, соответственно.

Учитывая, что априорно имеющиеся экспериментальные данные недостаточны для того, чтобы надежно определить все передаточные функции, показанные на рис. 2, выполним преобразование структурной схемы для уменьшения количества рассматриваемых элементов физиологической системы регуляции. С учетом правил преобразования структурных схем перепишем выражение (5) в следующем виде:

$$RR(s) = F_{BR}(s) \cdot W_{BRSV}(s) + F_{CR}(s) \cdot W_{CRSV}(s) + F_{LR}(s) \cdot W_{LRSV}(s), \quad (6)$$

где $W_{BRSV}(s) = W_{BR}(s) \cdot (W_{SBR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VBR}(s) \cdot W_{VSN}(s))$ - передаточная функция БР дуги регуляции сердечного ритма,

$W_{CRSV}(s) = W_{CR}(s) \cdot (W_{SCR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VCR}(s) \cdot W_{VSN}(s))$ - передаточная функция хеморецепторной дуги регуляции сердечного ритма,

$W_{LRSV}(s) = W_{LR}(s) \cdot (W_{SLR}(s) \cdot W_{SSN}(s) + W_{VLR}(s) \cdot W_{VSN}(s))$ - передаточная функция ЛР дуги регуляции сердечного ритма.

Таким образом, физиологическая система нервной регуляции сердечного ритма должна описываться, по крайней мере, 3-мя передаточными функциями, характеризующими барорецепторную, хеморецепторную и легочную механорецепторную регуляцию вклад которых является преобладающим.

Рассмотрим возможность получения физиологических показателей, необходимых для нахождения передаточных функций $W_{BRSV}(s)$, $W_{CRSV}(s)$ и $W_{LRSV}(s)$ из уравнения (6) при современном уровне развития медицинской техники. Из всех приведенных выше показателей для неинвазивной регистрации доступен только сердечный ритм и артериальное давление, но, ни афферентная и эфферентная нервная активность, ни парциальные давления кислорода и двуокиси углерода в крови не могут быть измерены неинвазивно. Так, точность широко распространенного метода пульсооксиметрии, измеряющего сатурацию крови кислородом, недостаточна для получения парциальных давлений в силу s-образного характера кривой сатурации, достигающей насыщения при обычном уровне сатурации артериальной крови в 98-99%.

Чтобы получить недостающую информацию, автором разработана математическая модель вентиляции легких и газообмена для расчетов относительных вариаций парциальных давлений O_2 и CO_2 , необходимых для учета активности хеморецепторов, на основе дыхательных потоков воздуха, легко измеряемых методом спирометрии. В модели были использованы методики расчета вентиляции, предложенной Лиу и соавторами в 1998 г. и газообмена, предложенной Лу и соавторами в 2001г. И так, все компоненты выражения (6), кроме передаточных функций могут быть измерены или получены расчетным путем.

Рассмотрим методику нахождения передаточных функций. Исследования, выполненные на реальных спектрах, полученных приборным комплексом САКР, показали, что достоверные значения передаточных функций могут быть вычислены только для тех частот, где на спектре наблюдаются заметные пики. На остальных частотах влияние случайных составляющих и ошибок вычисления спектральных функций столь велико, что передаточная функция не имеет сколько-нибудь “гладкого вида” и не является достоверной. Из этого вывода следует, что для получения передаточных функций следует выполнить специальные физиологические тесты, активирующие систему регуляции на разных частотах, а затем аппроксимировать полученные точки теоретически известной функцией. При обычном дыхании или дыхательных тестах синхронно активируются все три рецептора (при каждом вдохе происходит депонирование крови в легких, что уменьшает венозный возврат и снижает артериальное давление, вдох, также, активирует механорецепторы и вызывает изменение PaO_2 и $PaCO_2$), поэтому выделить регулирующее воздействие отдельного рецептора на ритм сердца и, следовательно, найти передаточные функции невозможно. Не улучшит ситуацию и проведение трех последовательных измерений, в каждом из которых будет аналогично активироваться система регуляции, т.к. в этом случае система из трех уравнений (6) хотя и легко разрешима, но полученное решение не будет устойчивым из-за сильной зависимости от случайных ошибок.

Для решения задачи нахождения передаточных функций автором была разработана система специальных физиологических тестов, в основу которых положена идея о “частотном выделении” управляющего воздействия барорецепторов на сердечный ритм. Суть тестов заключается в том, что вариации артериального давления во время исследований вызываются периодическим изменением положения тела (“ортостатическая проба”), одновременно дыхание осуществляется с фиксированной, но существенно отличающейся частотой. В этом случае на частоте, соответствующей периоду изменения положения тела, управляющее воздействие на сердечный ритм будет определяться только барорецепторами, тогда, как на частоте дыхания будут работать все три типа рецепторов.

Для разделения регулирующего воздействия хемо- и механо- рецепторов выполняются пробы с разной глубиной дыхания. Таким образом, выбирая частоты выполнения “ортостаза” и дыхания, определяем амплитудную и фазовую составляющие передаточных функций на соответствующей частоте. Детальная схема выполнения физиологических тестов приведена в диссертационной работе.

Результаты приведенного выше теоретического рассмотрения, позволяют сформулировать функции, которые должна выполнять специализированная ИИС (рис. 3): производить синхронное измерение пульсовой волны артериального давления на каждом сердечном сокращении, сердечного ритма и дыхательных потоков; осуществлять расчет парциальных давлений $Pa_{CO_2}(t)$ и $Pa_{O_2}(t)$ в крови и объема дыхания V_T по измеренным дыхательным потокам; решать задачу расчета передаточных функций на основе математической модели регуляции кровообращения и результатов измерений физиологических тестов.

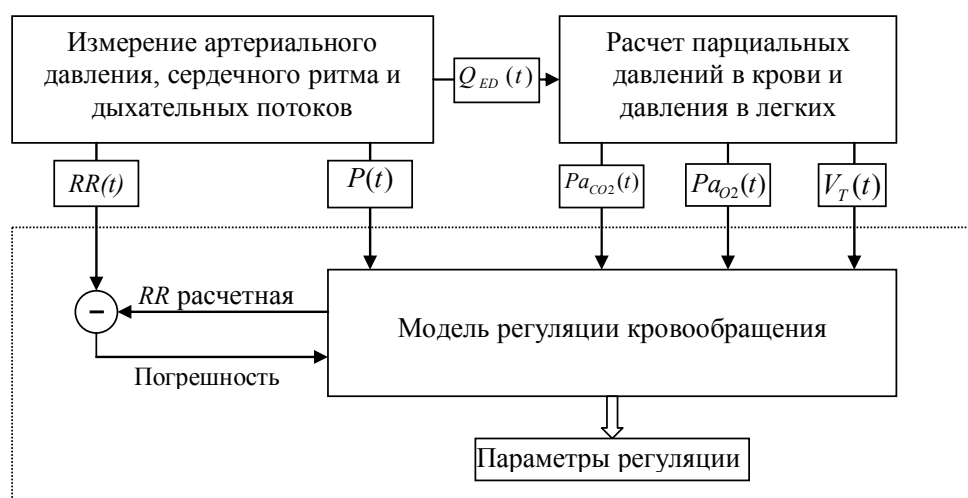


Рис. 3. Функциональная схема специализированной ИИС

По результатам анализа динамической модели нервной регуляции сформулированы детальные требования к измерению физиологических показателей, необходимые для разработки и конструирования измерительной и программной частей специализированной медицинской ИИС.

В третьей главе приведено описание программно-аппаратной реализации ИИС диагностики нервной регуляции кровообращения. С целью внедрения предложенных методов и технических средств диагностики в широкую медицинскую диагностическую практику ИИС разрабатывалась таким образом, чтобы она могла применяться и при клинических исследованиях, основной целью которых является детальная диагностика состояния регуляции кровообращения на основе передаточных функций, и при скрининговых экспрессных обследованиях больших групп населения. Основная задача скрининговых исследований состояла в том, что бы сформировать группы риска среди обследованного контингента на основе установления функциональной достаточности организма к специфическим условиям труда, обучения или проживания. Попутно с основной задачей скрининга ИИС должна решить вторую не менее важную задачу - создать

базу данных измеряемых параметров и получить их возрастные статистические зависимости, без которых оценка новых показателей, как при клинических, так и при скрининговых исследованиях невозможна. Таким образом, учитывая разнонаправленность решаемых задач, ИИС представляет собой гибкую систему программных и аппаратных средств, которые подключаются по мере надобности и целей исследований.

ИИС (рис. 4) состоит из измерительной части включающей средства предназначенные для измерения параметров различных физиологических систем и информационной части включающей программное обеспечение обработки физиологической информации.

Основным элементом измерительной части ИИС является высокоинформативный приборный комплекс, предназначенный для исследования динамических процессов регуляции кровообращения Спироартериокардиоритмограф – САКР, разработанный автором. Комплекс САКР, серийно выпускаемый ООО “ИНТОКС”, реализует синхронную регистрацию ЭКГ, длительное неинвазивное измерение пульсовой волны артериального давления на каждом сердечном сокращении и дыхательных потоков с высоким временным разрешением.

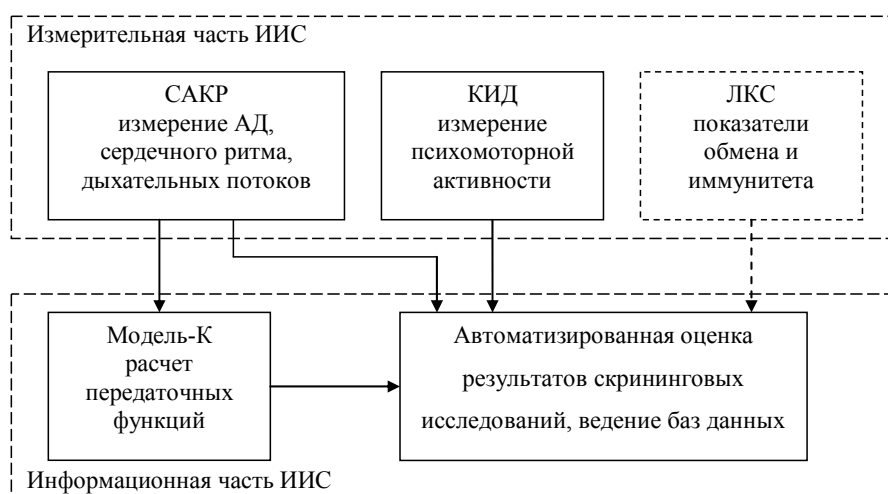


Рис. 4. Структура ИИС функциональной диагностики нервной регуляции кровообращения и автоматизированной оценки скрининговых исследований

Для решения задач, сформулированных заказчиками скрининга (Федеральным управлением медико-биологических и экстремальных проблем при МЗиСР РФ, Комитетом образования при правительстве г. Москвы и др.), в состав ИИС входят, разработанный автором прибор Компьютеризированный измеритель движений – КИД и прибор лазерной корреляционной спектроскопии биологических жидкостей – ЛКС. Прибор КИД, серийно выпускаемый ООО “ИНТОКС”, предназначен для

исследования психомоторных процессов. Прибор ЛКС предназначен для исследования обменно-иммунных процессов, был разработан ранее без участия автора, поэтому его описание в задачу данной работы не входит.

Информационная часть ИИС включает программу "Модель-К" для расчета передаточных функций регуляции сердечного ритма и комплекс программ для многопараметрической автоматизированной оценки результатов скрининговых исследований.

Специфическим требованиям, предъявляемым к ИИС рассматриваемого класса, ни один из выпускаемых отечественных и зарубежных приборов не удовлетворял. Прежде всего, это касалось неинвазивного непрерывного измерения артериального давления. Как ни странно, но в настоящее время приборы для непрерывного измерения АД в мире выпускаются в единичных экземплярах только Австрийской фирмой CN Systems и Голландской ВМЕУЕ, причем измерения в произвольные моменты времени прерываются калибровкой, что создает трудности для спектрального анализа, также, в этих приборах не предусмотрено измерение дыхательных потоков. Выпускаемые промышленностью спирометры не предназначены для длительного измерения дыхательных потоков, т.к. проходное сечение стандартной трубки сильно сдерживает дыхание, поэтому не могут быть использованы для исследования регуляторных процессов.

Учитывая, что обеспечить измерение динамических процессов регуляции кровообращения с учетом предъявляемых требований при помощи существующих в настоящее время устройств невозможно, был создан новый приборный комплекс, названный САКР. В основу комплекса были положены следующие принципы измерения физиологических показателей.

В качестве метода непрерывного измерения давления, в комплексе САКР был использован принцип "разгруженной артерии", предложенный в 1969 году чешским исследователем Пеназом. Этот принцип основан на непрерывной оценке объема сосудов пальца по фотоплетизмографическому сигналу и следящей электропневматической системе создающей давление, противодействующее изменению диаметра проходящих под манжетой артериальных сосудов в пальце руки. В этом случае обеспечивается постоянство диаметра пальцевых артерий, в них поддерживается неизменное растягивающее давление равное нулю, а давление в манжете повторяет давление крови в артериях пальца. На основе, предложенного Пеназом принципа, автором разработан алгоритм, согласно которому управляющий сигнал, формирующий динамику изменения давления в манжете при слежении, вычисляется по формуле:

$$Y(t) \sim P_1^0 + k[V_0 - V(t) + \Delta(V(t))],$$

где k – динамический коэффициент, учитывающий размерности давления и плетизмографического сигнала, V_0 – средний уровень фотоплетизмографического сигнала при начальном давлении P_M^0 , $V(t)$ – фотоплетизмографический сигнал, $\Delta(V(t))$ – поправка, учитывающая инерционность пневматического канала и уровень давления. Коэффициент k и поправка $\Delta(V(t))$ зависят от характеристик электронно-пневматического тракта следящей системы и подбираются эмпирическим путем. Реализованный в приборе “САКР” алгоритм слежения не требует выполнения дополнительной калибровки в процессе измерения, в отличие от аналогов.

Реализованный в приборе принцип ультразвукового измерения дыхательных объемов воздуха, состоит в следующем (Рис. 5). Измеряется время t_{12} распространения звука от излучателя 1 к приемнику 2 и время t_{21} распространения звука в обратном направлении от излучателя 2 к приемнику 1. Учитывая, что $t_{12} = \frac{l}{c + v_a \cos(\alpha)}$, а $t_{21} = \frac{l}{c - v_a \cos(\alpha)}$, где c – скорость звука, а l – расстояние от излучателя до приемника, средняя скорость потока воздуха будет соответствовать следующему выражению:

$$v_a = \frac{1}{l} \int_0^l v(x) dx = \frac{l}{2 \cos(\alpha)} \left(\frac{1}{t_{12}} - \frac{1}{t_{21}} \right).$$

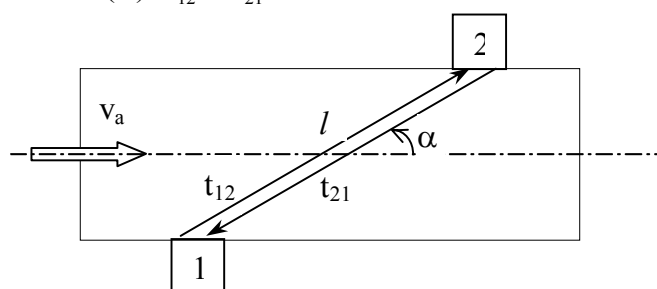


Рис. 5. Схема измерения скорости воздушного потока.

Из формулы (2) видно, что использованный метод измерения скорости воздушного потока не зависит от скорости звука, имеющей сильную зависимость от влажности и температуры воздуха, значительно изменяющейся при вдохе и выдохе. Объемная скорость потока определяется по формуле $F_a = v_a S$, где S – площадь сечения трубки спирометра, а объем воздуха при вдохе или выдохе по формуле:

$$V = \int_{t_2}^{t_1} F_a(t) dt, \text{ где } t_1 \text{ – момент начала, а } t_2 \text{ – окончания вдоха или выдоха.}$$

Практическая реализация спирометра на ультразвуковом принципе стала возможной за счет применения оригинального алгоритма для определения момента прихода звуковой волны с требуемой точностью.

Метод регистрации ЭКГ, использованный в приборе – традиционный на основе использования сигма-дельта АЦП.

Конструктивно, приборный комплекс САКР включает: ЭВМ, электронно-пневматический блок (ЭПБ), спирометрический датчик, пальцевую манжету, ЭКГ электроды и адаптер питания. В функции ЭПБ (рис. 6) входят: управление давлением в манжете по командам от компьютера, измерение уровней оптического сигнала и давления в манжете, измерение времени распространения ультразвукового сигнала в спирометрическом датчике, регистрация ЭКГ и обмен информацией через USB порт с компьютером.

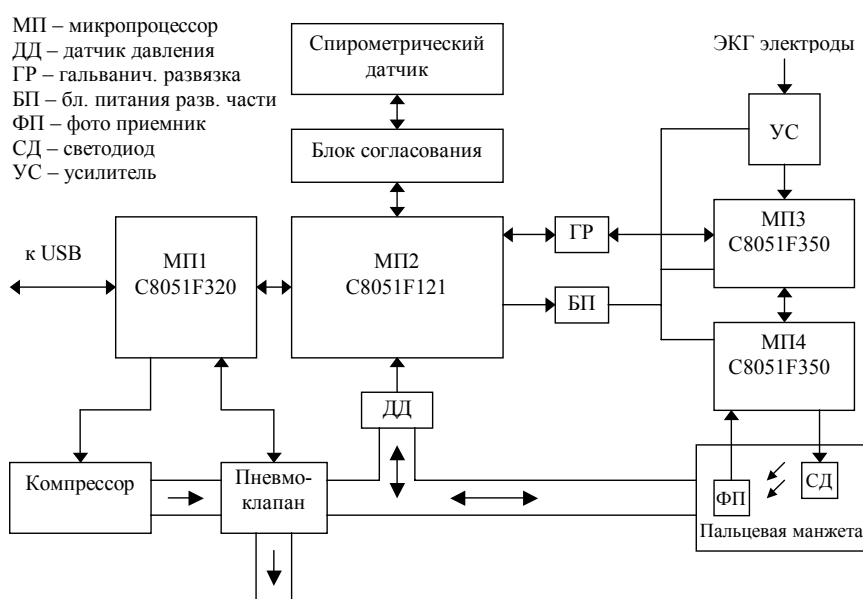


Рис. 6. Структурная схема ЭПБ приборного комплекса “САКР”

ЭПБ построен на четырех микропроцессорах фирмы “Silicon Laboratories”. Первый микропроцессор МП1 C8051F320 обеспечивает связь с компьютером по протоколу USB1.0 или USB2.0 и реализует управление быстродействующим пневматическим клапаном. Второй микропроцессор МП2 C8051F121, работает с тактовой частотой 80 МГц, что позволяет использовать его для измерения времени распространения ультразвука в спирометрическом датчике с необходимой точностью, помимо этого в функции МП2 входит синхронизация работы всего блока, 12-ти разрядное аналого-цифровое преобразование сигнала с датчика давления, связь с другими микропроцессорами и управление работой блока питания гальванически отвязанной части.

Микропроцессор МП3 C8051F350, включающий 16-разрядный сигма-дельта АЦП, составляет основу электрокардиографического канала. В функции четвертого микропроцессора МП4 C8051F350 входит 16-разрядное сигма-дельта аналого-цифровое преобразование фотоплетизмографического сигнала и модуляция светодиода для исключения внешней засветки.

Микропроцессоры МПЗ и МП4, связанные с кардиологическими электродами и пальцевой манжетой, гальванически отвязаны от остальных элементов блока посредством оптронов в информационной линии и трансформатора питания.

Быстродействующий пневматический клапан реализован на двигателе постоянного тока с обратной связью выполненной на датчике Холла, алгоритм управления позволяет позиционировать угол поворота воздушной заслонки с точностью до 1°.

Конструктивно спирометрический датчик (рис. 7) реализован в виде полый трубки из органического стекла длиной 86 мм и диаметром 36 мм, что в 1.5 раза превышает диаметр трубки стандартного спирометра и обеспечивает свободное дыхание. Пьезоэлементы через изолирующие резиновые кольца установлены в двух диаметрально расположенных гнездах, размещающихся в разных концах снаружи трубки на расстоянии ~64 мм.



Рис. 7. Спирометрический датчик

Гнезда прикрыты защитными кожухами. На торцах трубки установлены сетчатые ламинаризаторы воздушного потока. Дыхание осуществляется через легко отсоединяемую маску различных типоразмеров.

Несмотря на существующее недоверие к измерению артериального давления на каждом сердечном сокращении методом "разгруженной артерии", реализованном в комплексе САКР, доказательства правильности измерений при значительных до 40 мм рт.ст. динамических изменениях давления отсутствуют. Известны только методики, сравнивающие неинвазивные измерения прибором "ФИНПРЕС" с прямым "кровенным" способом измерения давления через канюлю, которое выполняется не в пальце и не может служить "эталоном" точности работы прибора, измеряющего давление в пальце, из-за индивидуальной динамики перепада давления от сердца к периферии.

Для решения этой задачи предложен "гидростатический метод" динамического изменения давления в пальце на заданную величину путем вертикального перемещения ненапряженной руки и сравнения рассчитанных перепадов с неинвазивными измерениями.

При вертикальном перемещении ненапряженной руки, давление в пальце $P(h)$ в мм рт.ст. будет определяться следующей формулой:

$$P(h) = P_0 + \frac{\rho_{\kappa}}{\rho_{\text{Hg}}} \rho_{\kappa} (h_0 - h) + \Delta P,$$

где P_0 - систолическое или диастолическое давление в пальце на высоте h_0 , ρ_k - плотность крови, ρ_{Hg} - плотность ртути, h - текущая высота пальца, ΔP - вариации давления, обусловленные дыханием, влиянием барорефлекса и другими физиологическими факторами. Теоретически, вариации давления ΔP могут вносить не только случайную, но и систематическую погрешность. Чтобы выявить наличие или отсутствие систематической погрешности были проведены статистические исследования гидростатического изменения давления в пальце осциллометрическим методом. Исследования показали валидность предложенного гидростатического метода и доказали отсутствие систематической погрешности, обусловленной физиологическими факторами.

Измерения комплексом САКР выполнялись по следующей методике. Рука испытуемого в вытянутом расслабленном положении располагалась на удобной подставке, которая путем вращения перемещалась в 5 фиксированных положений. Настройка прибора производилась в нижнем положении руки (-260 мм), затем прибор запускался в режим непрерывного измерения артериального давления, и каждые 15с рука быстро поднималась путем перемещения подставки в следующее фиксированное положение. Фиксированные положения были подобраны таким образом, чтобы высота пальца с манжетой каждый раз изменялась на 130мм, что соответствует изменению давления на 10 мм рт.ст. Во время измерений были зарегистрированы “ступенчатые” изменения артериального давления (рис. 8).

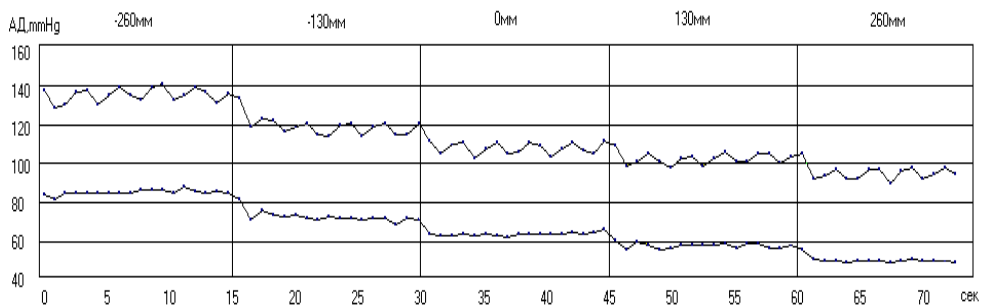


Рис. 8. Пример записи гидростатического изменения артериального давления в пальце прибором САКР

Статистическая обработка результатов 20 исследований показала, что погрешности измерений комплексом САКР усредненного за 15 с артериального давления в пальце при динамических изменениях до 40 мм рт.ст. по систолическому давлению составляют 2.6 ± 5.2 мм рт. ст., а по диастолическому давлению -1.1 ± 2.5 мм рт.ст.

Программа “Модель-К” решает задачу нахождения передаточных функций основных контуров регуляции сердечного ритма. Расчет передаточных функций выполняется в два этапа. На первом этапе

рассчитывается передаточная функция барорецепторной дуги регуляции сердечного ритма путем последовательной обработки файлов, полученных в тестах, где вариации давления создавались периодическим изменением положения тела обследуемого. На втором этапе вычислялись передаточные функции хеморецепторного и легочного механорецепторного контуров регуляции путем обработки файлов с различными дыхательными пробами. Численное решение дифференциальных уравнений, легочной механики и газообмена, осуществлялось методом Рунге-Кутты 4-го порядка с шагом 1мс. Программа “Модель-К”, реализованная на языке программирования Visual C++, имеет дружественный интерфейс, позволяющий в графической форме контролировать ход вычислений передаточных функций.

Прибор КИД состоит из персонального компьютера и электронно-механического блока. Электронно-механическая часть прибора имеет оригинальную конструкцию. В приборе на единой платформе укреплены вертикальная ось с рычагом, повороты которого осуществляются в горизонтальной плоскости, и дугообразная панель. Во время тестирования предплечье испытуемого находится на рычаге, а кисть захватывает вертикальную стойку с курсором на конце. При поворотах рычага курсор движется вдоль панели, на которой находятся две пары светодиодов (маркеров). Угловые расстояния между внешней парой светодиодов составляют 70° относительно оси вращения рычага, между внутренней парой – 35° . Внутри платформы расположен блок подшипников для крепления рычага и электронный блок. Электронный блок выполняет функции преобразования угла поворота рычага в цифровой код и сопряжение прибора с ЭВМ по протоколу USB. Основу электронного блока составляет микропроцессор C8051F320. Вся структура тестов, порядок выполнения и анализ результатов выполняется при помощи компьютерной программы. В результате выполнения простых двигательных тестов, прибор определяет 25 цифровых параметров движения, что позволяет проводить глубокий анализ функциональной подвижности, баланса процессов возбуждения и торможения, на уровне сенсорной и моторной сфер управления движением.

В четвертой главе рассмотрена автоматизированная оценка многопараметрических скрининговых исследований. Для автоматизированной оценки многопараметрических исследований разработана оригинальная методика. Чем же представленная ниже методика отличается от обычной практики оценки функциональной достаточности концептуально? В медицинской практике принято оценивать функциональную достаточность на основании сравнения измеренных показателей исследуемой физиологической системы со средне популяционной или “идеальной нормой”. В этом случае, степень отклонения

того или иного физиологического параметра от “нормы”, что эквивалентно наличию "маркера патологии", определяет напряжение физиологической системы. Вместе с тем, хорошо известно, что во многих случаях напряжения в сопряженных системах могут быть достаточно адекватными и не характеризовать какие-либо стадии патологического процесса, не смотря на наличие “маркера патологии”. Особое значение учет взаимозависимостей таких сопряженных сдвигов приобретает при анализе регуляторных процессов, постоянно вызывающих динамическую перестройку физиологических систем и, как следствие, высокую вариабельность их параметров, поэтому степень адекватности регуляторных процессов не может быть определена путем сравнения с "идеальной нормой", т.к. будет иметь низкую воспроизводимость. Основным критерием функциональной адекватности регуляторных процессов является характер внутри- и межсистемных перестроек, обуславливающий функциональную достаточность соответствующей физиологической системы. Таким образом, для оценки регуляторных процессов, нужно знать не только статистические распределения различных физиологических параметров, но и статистические зависимости их взаимных перестроек в неотягощенной заболеваниями популяции и на этой основе вычислить "динамическую индивидуальную норму", сравнение с которой и позволит определить функциональную достаточность регуляторных процессов - именно в этом и заключается концептуальное отличие предложенной методики.

Для реализации оценки физиологических систем количество параметров которых при скрининговых исследованиях составляет около полусотни, прежде всего, было необходимо разработать методы унифицированного ранжирования измеряемых значений. Необходимость этого этапа аргументируется самой концепцией оценки, основанной на рассогласования функций отдельных систем, параметры которых будут сопоставимы только в том случае, если будут представлены в универсальных единицах отклонения.

Ранжирование измеренных показателей производится на основе центильных таблиц. Центильная таблица строится для каждого ранжируемого показателя и включает следующие данные, полученные для k возрастных подгрупп и где необходимо отдельно для мужского и женского пола:

$$\begin{pmatrix} v_1 & c_{01} & c_{11} & c_{21} & c_{31} & c_{41} & c_{51} \\ v_2 & c_{02} & c_{12} & c_{22} & c_{32} & c_{42} & c_{52} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ v_k & c_{0k} & c_{1k} & c_{2k} & c_{3k} & c_{4k} & c_{5k} \end{pmatrix},$$

где v_k - средний возраст k -ой подгруппы, $c_{1k}, c_{2k}, c_{3k}, c_{4k}$ - величины ранжируемого показателя, соответствующие $P\{c < c_{ik}\} * 100 = 5, 25, 75$ и 95-му центиллю, c_{0k} и c_{5k} - граничные значения показателя. Размеры подгрупп выбираются исходя из репрезентативности выборки для правильного получения значений 5-го и 95-го центилей и особенностей возрастной динамики показателя.

Ранжирование показателей производится в шкале гипо- гиперфункция, причем центильным границам приписывается фиксированный балл $k_0 - k_5$:

$$\begin{pmatrix} k_0 & k_1 & k_2 & k_3 & k_4 & k_5 \\ c_0 & c_1 & c_2 & c_3 & c_4 & c_5 \end{pmatrix},$$

чем достигается независимость оценки от величины показателя.

Вычисление балльной оценки выполняется в два этапа, сначала путем интерполяции вычисляются центильные границы для конкретного возраста v обследованного:

$$c_i(v) = c_{ij} + (v - v_j) \cdot \frac{(c_{i,j+1} - c_{ij})}{(v_{j+1} - v_j)}, \text{ где } v_j \leq v \leq v_{j+1}, i=1...k, j=0..5.$$

На втором этапе, используя полученные границы, также путем интерполяции вычисляется непосредственно оценка показателя в баллах:

$$b = k_j + (c - c_j(v)) \cdot \frac{(k_{j+1} - k_j)}{(c_{j+1}(v) - c_j(v))}, \text{ где } c(v)_j \leq c \leq c(v)_{j+1}, j=0..5.$$

Полученные описанным выше способом балльные оценки сразу позволяют оценить, как соотносится измеренный показатель с распределением этого же показателя в популяции аналогичного возраста и пола и сделать вывод о его соответствии наиболее часто встречающимся значениям или об отклонении в гипо- или гипер- функциональную область.

Расчет динамической “индивидуальной нормы” требует знания характера взаимных перестроек физиологических систем. К сожалению, для большинства показателей работы систем организма физиологически обоснованные математические описания функциональной взаимосвязи, особенно многопараметровые, не известны, поэтому их необходимо получить, например, используя частные корреляции.

Получив частные корреляции, мы можем выявить, какие показатели систем организма в популяции взаимосвязаны. Тонкость состоит в том, что корреляция не есть причинность, поэтому даже при большой величине частной корреляции предположение о причинности должно всегда иметь внестатистическое, а именно, основанное на знании физиологии человека основание.

Учитывая вышесказанное, алгоритм, оценивающий функциональную достаточность показателей регуляции организма, должен включать следующие шаги.

1. Расчет матрицы частных корреляций $[r_{ij \ 1..m}]$ по балльным оценкам всех измеренных показателей и всей популяции.
2. Выделение подгруппы пар параметров $\{b_i, b_j\}$ со значимыми частными корреляциями $r_{ij \ 1..m} > r_0$.
3. Экспертиза параметров $\{b_i, b_j\}$ со значимыми корреляциями на физиологическую обусловленность и построение подгруппы $\{b_i, b_j\}^*$ с физиологически обоснованными корреляциями.
4. Расчет матрицы коэффициентов множественной линейной регрессии

$$K = \begin{pmatrix} k_{11} & \cdot & \cdot & k_{1m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ k_{m1} & \cdot & \cdot & k_{mm} \end{pmatrix}, \text{ где } k_{ij} = 0, \text{ если соответствующая пара параметров } \{b_i, b_j\} \text{ не}$$

принадлежит подгруппе с физиологически обоснованными корреляциями.

5. Расчет показателей “динамической индивидуальной нормы” в баллах $V^0 = (b_1^0 \ \dots \ b_m^0)$ на основе оценок фактически измеренных показателей $V = (b_1 \ \dots \ b_k)$ выполняется по формуле $V^0 = (VK)^T$.

6. Расчет балльных оценок сбалансированности регуляторных систем организма: $V^* = V - V^0$.

Таким образом, в результате проведенных расчетов мы имеем вектор V^* , который содержит балльные оценки b_j^* каждого измеренного показателя, полученные с учетом индивидуальных особенностей организма. Величина балла $k_2 \leq b_j^* \leq k_3$ показывает, что по этому показателю состояние организма сбалансированное и соответствует наиболее часто встречающемуся в условно здоровой популяции, при $k_1 \leq b_j^* < k_2$ и $k_3 < b_j^* \leq k_4$ соответствует начальному напряжению, а при $b_j^* < k_1$ и $k_4 < b_j^*$ - предпатологическому и возможно патологическому напряжению. Следует особо подчеркнуть, что вектор V^0 представляющий “динамическую индивидуальную норму” будет изменяться в зависимости от величин измеренных параметров.

Автоматизированную оценку результатов скрининговых исследований, заполнение и ведение общей базы данных реализует программа “ВЭС”. Обработка информации и представление результатов в программе “ВЭС” реализованы на языке программирования Microsoft Visual C++. Для доступа к таблицам базы данных использовано встроенное в Visual C++ программное обеспечение MFC DAO (Data Access Objects). Информация в общую базу данных ВЭС поступает из локальных баз данных компьютеризированных приборных комплексов: САКР, КИД, ЛКС, а также вручную заносятся

показатели роста, веса, плечевого артериального давления и указываются заболевания по упрощенному классификатору МКБ. Также в общей базе данных ВЭС содержатся возрастные центильные распределения всех оцениваемых показателей с учетом пола обследуемых и регрессионные коэффициенты, учитывающие взаимосвязь показателей на основе частных корреляций. Программа позволяет оценить в баллах все измеренные показатели в шкале гипо- гипер функция с учетом “динамической индивидуальной нормы” и определить наиболее напряженные физиологические системы.

Пятая глава посвящена исследованиям информативности и диагностической эффективности предложенной ИИС на основе результатов различных многолетних разнонаправленных исследований, различающихся, как по методологии диагностики (клинической и скрининговой), так и по составу используемых технических средств.

Цели и методология клинических исследований изменялись по мере развития ИИС. Так, на первоначальном этапе клинических исследований, учитывая, что приборный комплекс САКР впервые позволял измерять быстрые вариации АД в сочетании с сердечным ритмом и дыханием, у больных бронхиальной астмой на основе распространенных физиологических проб исследовались “стандартные спектральные” показатели. Эти исследования были выполнены на кафедре госпитальной терапии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. Применение ИИС было обусловлено тем, что доминирующей системой у больных бронхиальной астмой является дыхательная система, нарушения в регуляции которой необходимо рассматривать в силу анатомической и функциональной связи только в составе объединенной кардиореспираторной системы. Полученные результаты показали, что исследования с использованием ИИС позволили получить новые патофизиологические механизмы бронхиальной астмы. Именно неудовлетворительные в плане индивидуальной диагностики, но успешные в оценке патофизиологических механизмов заболеваний, результаты этих исследований убедили в необходимости разработки нового класса ИИС предназначенных для измерения передаточных функций, что на первоначальном этапе исследований было совсем не очевидно.

Оценка информативности передаточных функций (ПФ) проводилась по результатам обследований при помощи ИИС больных гипертонической болезнью в Военно-медицинской академии и ГМПБ №2. В качестве параметров нервной регуляции сердечного ритма, брались амплитудные $H_{BR}(\omega)$, $H_{CR}(\omega)$, $H_{LR}(\omega)$ и фазовые $\Theta_{BR}(\omega)$, $\Theta_{CR}(\omega)$, $\Theta_{LR}(\omega)$ составляющие передаточных функций барорецепторов, хеморецепторов и легочных

механорецепторов в точках, соответствующих следующим частотам 0.07Гц, 0.1Гц, 0.16Гц и 0.25Гц.

Результаты анализа 24 параметров передаточных функций позволили сделать следующие выводы. У значительной части больных ГБ отмечается значительное снижение амплитудной составляющей барорецепторной ПФ H_{BR} (0.07 Гц - 23.4 ± 5 , 0.1Гц - 7.7 ± 3 , 0.16Гц - 4.1 ± 2 мс/mmHg) по сравнению со здоровыми (0.07 Гц - 32.9 ± 6 , 0.1Гц - 28.3 ± 5 , 0.16Гц - 14.7 ± 4 мс/mmHg). Фазовые характеристики ПФ барорецепторов у больных ГБ имеют тенденцию сдвига в отрицательную сторону. ПФ хеморецепторов и легочных механорецепторов на высоких частотах в группе больных ГБ были сдвинуты в отрицательную сторону по сравнению с группой здоровых.

Результаты клинических исследований позволяют сделать следующие выводы:

Передаточные функции значительно более информативны, чем показатель артериального барорефлекса или спектральные параметры variability сердечного ритма и артериального давления, так как отражают динамические характеристики физиологических систем регуляции сердечного ритма и содержат новую диагностическую информацию.

Передаточные функции, в отличие от спектральных параметров не зависят от глубины и периодичности дыхания, поэтому отличаются высокой индивидуальной воспроизводимостью, как во времени, так и при различных физиологических пробах.

Таким образом, впервые полученные с помощью предложенной ИИС передаточные функции несут новую диагностическую информацию о состоянии нервной регуляции кровообращения и могут служить основой для разработки новых более эффективных методов лечения такого распространенного заболевания, как гипертоническая болезнь.

Информативность и эффективность ИИС в решении задачи скрининга функциональной достаточности организма к специфическим условиям труда, обучения или проживания определена в результате популяционных исследований более 18 тысяч человек. Специфика этих популяционных исследований состояла в том, что характер и степень напряженности физиологических систем организма определялись непосредственно в условиях потенциально опасных производств, учебных заведений или на экологически неблагоприятных территориях среди контингента, не имеющего строго верифицированных заболеваний. В исследованиях приняли участие коллективы НИИ гигиены профзаболеваний и экологии человека, НИИ промышленной и морской медицины, Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Центра охраны здоровья детей и подростков РАМН.

Среди наиболее существенных результатов проведенных скрининговых исследований особое внимание заслуживают следующие результаты:

1. В условиях выездных скрининговых исследований населения Каркаралинского района Казахстана была изучена обстановка, сложившаяся после падения не разделившихся элементов ракеты "Протон" (в рамках межправительственной программы). Было установлено, что основным фактором, влияющим на состояние здоровья населения, является социальная необустроенность района, а не утечка ракетного топлива.
2. В условиях выездных исследований изучена обстановка в Тосненском районе Ленинградской области вокруг полигона захоронения антропогенных веществ в поселке Красный Бор. Установлено заметное интоксикационное влияние данного полигона (даже после его консервации) на детскую популяцию, проживающую в непосредственной близости.
3. В условиях выездных исследований на предприятиях "Атоммаш" "Звездочка", "Севмаш" в городе Северодвинск и "Электромаш" в Московской области изучены возможные производственные риски для различных специалистов, контактирующих с источниками ионизирующих излучений, воздействий химическими аэрозолями, лакокрасочными покрытиями и пр. На основе анализа полученных результатов выделены производственные процессы, представляющие наибольшую опасность для здоровья и показано, что риск радиационных влияний на здоровье работников предельно минимизирован.
4. На основе скрининга при помощи изготовленных ИИС организована и постоянно проводится здоровье сберегающая аттестация различных общеобразовательных учреждений г. Москвы. Учитывая высокую прогностическая эффективность предложенных методов диагностики, разработаны и утверждены соответствующими ведомствами методические рекомендации по применению ИИС для оценки здоровья детей и подростков (МЗ РФ Деп. гос. сан.-эпид. надзора, № 11-1.282-09, М. -2001; Методические указания № МОС МУ 2.4.8.002-01, М. -2001 и № МОС МУ 2.4.8.004-01, М. -2002).

Основные результаты и выводы

1. Сформулированы основополагающие принципы создания нового класса технических средств медицинской диагностики – ИИС, непосредственно предназначенных для исследования регуляторных процессов в организме человека и позволяющих определить параметры физиологических элементов контура регуляции ранее недоступные для измерения.

2. Обоснован выбор информативных параметров биологической системы управления и разработаны методы экспериментального определения этих параметров.

3. Разработаны средства измерения, отвечающие специфическим требованиям к системам рассматриваемого класса, созданы и серийно производятся соответствующие ИИС, диагностическая эффективность которых подтверждена результатами клинических исследований в ГМПБ №2, Медицинском университете им. И.П. Павлова, Военно-медицинской академии города С. Петербурга.

4. Разработаны принципы скрининга индивидуальной функциональной напряженности регуляторных систем в специфических условиях труда и проживания и организована система здоровья сберегающей аттестации учебных заведений разного профиля на основе разработанных ИИС, диагностическая эффективность скрининга подтверждена результатами обследований более 18 тысяч человек.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в ведущих рецензируемых журналах из перечня ВАК

1. Марченко, В.Н. Спектральный анализ variability сердечного ритма и артериального давления у больных бронхиальной астмой/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Чащин А.В., Александрин В.А., Ланда С.Б.// Пульмонология: Прил. - 1999.- т.9.- Реф. 1.101.
2. Безруких, М.М. Возрастные особенности организации двигательной активности у детей 6-16 лет/ Безруких М.М., Киселев М.Ф., Комаров Г.Д., Козлов А.П., Курнешова Л.Е., Ланда С.Б., Носкин Л.А., Носкин В.А. Пивоваров В.В.//Физиология человека. -2000. –Т. 26, -№ 3., -С. 100-107.
3. Марченко, В.Н. Роль вегетативных нарушений в патогенезе бронхиальной астмы/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А., Синицина Т.М., Пивоваров В.В. и др. //Пульмонология: Прил. – 2000. т.10., - Реф. 140.
4. Петрищев, Н.Н. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой и здоровых лиц/ Петрищев Н.Н., Трофимов В.И., Меншутина М.А., Марченко В.Н., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. и др.//Медицинский академический журнал: Прил. №1. –2001. -№1. - С. 45-46.
5. Пивоваров, В.В. Барорефлекторная чувствительность у больных бронхиальной астмой/ Пивоваров В.В., Носкин Л.А., Марченко В.Н. Трофимов В.И. и др. //Пульмонология: Прил. – 2001. – Т.11,- Реф. V.98.

6. Марченко, В.Н. Динамика вегетативного гомеостаза при функциональных пробах/ Марченко В.Н., Монахов К.Н., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. и др.//Пульмонология: Прил. – 2001.- Т.11, - Реф. V.81.
7. Марченко, В.Н. Вариабельность сердечного ритма и артериального давления у больных бронхиальной астмой/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Носкин Л.А., Пивоваров В.В.//Пульмонология: Прил. – 2001. -Т.11,- Реф. V.82.
8. Марченко, В.Н. Особенности регуляции сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой при проведении пассивной ортостатической пробы/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. и др.//Пульмонология: Прил. – 2002. -Т. 12. - Реф. VII.76.
9. Афанасьева, Е.В. Комплексная оценка функциональной адаптации детей в организованных коллективах к условиям летнего отдыха/ Афанасьева Е.В., Мустафина И.З., Кучма В.Р., Лимин Б.В., Пивоваров В.В. и др.//Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2002. - №4. -С. 47-54.
- 10.Марченко, В.Н. Влияние функциональных проб на вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А., Носкин Л.А., Пивоваров В.В.//Пульмонология. – 2003. -Т. 13. - №6. - С. 83-87.
11. Карганов, М.Ю. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического исследования и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении и миастенических синдромах / Карганов М.Ю., Ковалева О.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Пивоваров В.В., Ланда С.Б.//Неврологический журнал. Прил. 1. – 2003. -Т.8. -С. 26-29.
12. Носкин, Л.А. Дифференциация клинической отягощенности дистрофической патологии позвоночного столба методами исследования саногенеза для проведения восстановительного лечения/ Носкин Л.А., Паненко А.В., Романчук А.П., Пивоваров В.В., Дубинина Е.В.//Вестник восстановительной медицины. – 2004. -№2. – С.48-50.
13. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В., Александрин В.А., Гвоздѣв Е.В., Павлова Е.В., Морозова А.В. Анализ вариабельности сердечного ритма и вариабельности артериального давления у больных бронхиальной астмой (БА) // Пульмонология: Прил. – 2004. – Т.14. – Реф. № 1219 (322).
14. Романова, Г.А. Сопоставление изменений поведения крыс и интегральных биохимических показателей, оцененных методом лазерной корреляционной спектроскопии после фототромбоза префронтальной коры/ Романова Г.А., Шакова Ф.М., Ковалева О.И., Пивоваров В.В.,

- Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. -№2. -С.156-159.
15. Марченко, В.Н. Нейровегетативная регуляция кардиореспираторной системы (КРС) у больных бронхиальной астмой (БА) при выполнении функциональных тестов/ Марченко В.Н., Качанова Т.Л., Трофимов В.И., Пивоваров В.В., Александрин В.А., Гвоздёв Е.И., Морозова А.В. // Пульмонология: Прил. – 2004. – Т.14. – Реф. № 1220 (322).
16. Марченко, В.Н. Барорецепторная чувствительность (BR) у больных бронхиальной астмой (БА)/ Марченко В.Н., Пивоваров В.В., Качанова Т.Л., Трофимов В.И., Морозова А.В. // Пульмонология: Прил. – 2004. – Т.14. – Реф. № 1221 (322).
17. Носкин, Л.А. Полисистемная оценка состояния саногенеза работников предприятия ядерно-топливного цикла. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем/ Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Хомич М.М. и др.//Радиационная биология, радиоэкология. –2004. –Т.44, -№3. – С. 269-277.
- 18.Носкин, Л.А. Дифференциация патологии сосудистой системы в условиях санаторно-курортной реабилитации/ Носкин Л.А., Паненко А.В., Романчук А.П., Пивоваров В.В., Чугунова Н.А., Агекян Л.М. //Вестник восстановительной медицины. – 2004. -№3(9). – С.41-45.
- 19.Афанасьева, Е.В. Комплексная оценка адаптации детей к условиям летнего отдыха/ Афанасьева Е.В., Мустафина И.З., Звездина И.В., Кучма В.Р., Пивоваров В.В., Панкова Н.Б.//Российский педиатрический журнал. – 2004. - №5. – С. 28-32.
- 20.Пивоваров, В.В. Диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы детского организма методом Спироартериокардиоритмографии/ Пивоваров В.В., Лебедева М.А., Панкова Н.Б., Носкин Л.А., Румянцев А.Г. //Российский педиатрический журнал. – 2005. -№1. - С.8-12.
21. Пивоваров, В.В. Спироартериокардиоритмограф.//Медицинская техника. –2006. - №1. -С.38-42.
22. Пивоваров, В.В. Компьютеризированный измеритель движений (КИД). //Медицинская техника. –2006. - №2. -С.21-24.
23. Пивоваров, В.В. Измерительно-информационная система функциональной диагностики нервной регуляции кровообращения. Часть I. Разработка.//Датчики и системы. -2008. - № 10. -С.2-8.
24. Пивоваров, В.В. Измерительно-информационная система функциональной диагностики нервной регуляции кровообращения. Часть II. Реализация.// Датчики и системы. -2008. - № 12. -С.2-5.

Публикации в других изданиях

25. Руксин, В. В. Стандартизация и мониторинг спектральных показателей variability сердечного ритма / Руксин В.В., Пивоваров В.В., Кудашев В.Х., Федченко Е.И. // Журнал для врачей всех специальностей "Терра Медика".-1998.- №1.- С. 2-7.
26. Марченко, В.Н. Новая методика исследования вегетативных нарушений при бронхо-легочных заболеваниях/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В., Чащин А.В., Ланда С.Б., Носкин Л.А. //Материалы научно-методической конференции СПбГМУ: "Новые медицинские технологии в здравоохранении и медицинском образовании". - СПб.- 1999.- С. 54-56.
27. Трофимов, В.И. Нейровегетативные механизмы регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой/ Трофимов В.И., Марченко В.Н., Кудинов А.Ю., Пивоваров В.В., Чащин А.В., Носкин Л.А., Лотоцкий А.Ю., Александрин В.А. //Материалы Международной конференции посвященной 150-летию И. П. Павлова. "Механизмы функционирования висцеральных систем". - СПб.- 1999.- С. 369-370.
28. Марченко, В.Н. Неинвазивное исследование артериального барорефлекса методом дыхательных проб/ Марченко В.Н., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Трофимов В.И., Чащин А.В., Александрин В.А. //Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры факультетской терапии им. Акад. Г.Ф. Ланга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. - СПб. –2000. -С. 68-70.
29. Карганов, М.Ю. Комплексный саногенетический мониторинг состояния здоровья населения в районе падения ракеты "Протон"/ Карганов М.Ю., Ланда С.Б., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Устюгов А.И., Хомич М.М. //В кн. "Медико-биологическая и экстремальная педиатрия". - М., -2000. - С.54-55.
30. Марченко, В.Н. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой/ Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В., Носкин Л.А., Александрин В.А. //Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры факультетской терапии им. Акад. Г.Ф. Ланга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова. - СПб.,- 2000.- С.70-71.
31. Носкин, Л.А. Компьютерный анализ интервальных показателей электрокардиограммы у детей/ Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Хомич М.М. //Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология эффективность и безопасность диагностики и лечения. -М. – 2001.- С. 278.

32. Пивоваров, В.В. Вариабельность сердечного ритма у детей/ Пивоваров В.В., Носкин Л.А. Ланда С.Б., Хомич М.М.//Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология эффективность и безопасность диагностики и лечения. -М. – 2001.- С. 296.
33. Комаров, Г.Д. Современная экспресс-оценка психомоторной деятельности детей и подростков/ Комаров Г.Д., Кучма В.Р., Куинджи Н.Н., Карганов М.Ю., Ланда С.Б., Носкин В.А., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Степанова М.И. и др.// В кн.: Теория и практика гигиены детей и подростков на рубеже тысячелетий. Под ред. В.Р.Кучмы.-М., НЦЗД РАМН, -2001. -С.244-266.
34. Трофимов, В.И. Новые подходы к изучению нейровегетативной регуляции микроциркуляторного русла у здоровых лиц и при различных патологических состояниях/ Трофимов В.И., Петрищев Н.Н., Носкин Л.А., Марченко В.Н., Меншутина М.А., Пивоваров В.В.//Механизмы функционирования висцеральных систем: Международная конференция, посвященная 75-летию со дня рождения А.М. Уголева (Санкт-Петербург, 14-16 марта 2001г.) Тезисы докладов. -СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2001. – С. 448.
35. Комаров, Г.Д. Полисистемный саногенетический мониторинг/ Комаров Г.Д., Кучма В.Р., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. и др. – М.: МИПКРО, – 2001.- 342с.
36. Киселев М.Ф., Довгуша В.В., Довгуша Л.В., Пивоваров В.В., Карганов М.Ю., Комаров Г.Д., Носкин В.А., Ланда С.Б., Носкин Л.А. Идентификация характера обменных сдвигов у лиц разных профессий, контактирующих с ИИИ в условиях Крайнего Севера.// Медицина экстремальных ситуаций. -2001. -№1. -С.5-14.
37. Киселев, М.Ф. Оценка состояния здоровья населения в Каркаралинском районе Казахстана по данным комплексного саногенетического мониторинга/ Киселев М.Ф., Комаров Г.Д., Карганов М.Ю., Ланда С.Б., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Хомич М.М. //Медицина экстремальных ситуаций. -2001. -№1. -С.25-43.
38. Киселев, М.Ф. Экспрессный анализ функциональной достаточности сердечно-сосудистой, дыхательной и психомоторной систем у работников предприятий с многофакторными вредными условиями труда/ Киселев М.Ф., Довгуша В.В., Довгуша Л.В., Пивоваров В.В., Комаров Г.Д. и др.// Медицина экстремальных ситуаций. – 2001. – №2(9). – С.10-18
39. Кучма, В.Р. Исследование психомоторной деятельности при оценке влияния образовательных технологий на здоровье детей и подростков/ Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Степанова М.И., Куинджи Н.Н., Комаров Г.Д.,

- Карганов М.Ю., Носкин Л.А., Ланда С.Б., Пивоваров В.В. и др. //Методические указания № МОС МУ 2.4.8.002-01. -М., -2001. -18с.
40. Кучма, В.Р. Оценка адаптационных резервов организма человека в системе физиолого-гигиенического нормирования различных видов деятельности/ Кучма В.Р., Комаров Г.Д., Сухарева Л.М., Куинджи Н.Н., Степанова М.И., Текшева Л.М., Носкин Л.А., Носкин В.А., Пивоваров В.В. //Методические рекомендации МЗ РФ Деп. гос. сан.-эпид. надзора, № 11-1.282-09. -М., -2001. -8с.
41. Довгуша, В.В. Полифункциональная система саногенетического мониторинга в физиолого-гигиенической экспертизе отдельных профессий на предприятиях с повышенным техногенным риском/ Довгуша В.В., Иванина Л.А., Пивоваров В.В., Саенко С.А., Хомич М.М.//Гигиена окружающей и производственной среды. –2002. - № 1-2. - С.82-86.
42. Трофимов, В.И. Использование пассивной ортостатической пробы для оценки регуляции сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой/ Трофимов В.И., Носкин Л.А., Петрищев Н.Н., Марченко В.Н., Пивоваров В.В. и др. //Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. - М.: Главный клинический госпиталь МВД РФ, - 2002. – С. 299-304.
43. Карганов, М.Ю. Методика экспрессного выявления групп риска по гематологическим заболеваниям с помощью лазерной корреляционной спектроскопии/ Карганов М.Ю., Ковалева О.И., Исаева Д.С., Пивоваров В.В., Ланда С.Б. //Международный симпозиум “Стресс и экстремальные состояния”. – Феодосия (Крым), Украина, - 2002. – С. 50-51.
44. Кучма, В.Р. Исследование саногенетического статуса детей и подростков в процессе образовательной деятельности. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Степанова М.И., Куинджи Н.Н., Комаров Г.Д., Синякова Д.В., Карганов М.Ю., Носкин В.А., Боголюбова А.А., Карганов М.Ю., Цыренова Н.М., Носкин Л.А., Ланда С.Б., Пивоваров В.В., Милушкина О.Ю., Исаева Д.С. //Методические указания № МОС МУ 2.4.8.004-01. -М., -2002. -49с.
45. Паненко, А.В. Современные полифункциональные подходы объективного отслеживания функциональной сопряженности деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем/ Паненко А.В., Пивоваров В.В., Романчук А.П. //Украинский журнал гематологии и трансфизиологии. - 2003. -№6. – С. 41-44.
46. Крыжановский, Г.Н. Здоровье и его полифункциональная оценка/ Г.Н. Крыжановский, Л.Е. Курнешова, В.В. Пивоваров, Л.А. Носкин, М.Ю. Карганов //Международный медико-философский журнал “Интегративная антропология”. - 2003. -№2. - С. 46-51.

47. Панкова, Н.Б. Спироартериокардиоритмография новый метод изучения состояния сердечно-сосудистой системы/ Панкова Н.Б., Лебедева М.А., Курнешова Л.Е., Пивоваров В.В., Карганов М.Ю.//Патогенез. -2003. - №2. - С. 84-88.
48. Киселев, М.Ф. Оценка состояния здоровья населения в Каркаралинском районе Карагандинской области Казахстана по данным комплексного саногенетического мониторинга/., Носкин Л.А., Пелищук В.К., Довгуша В.В., Карганов М.Ю., Ланда С.Б., Пивоваров В.В.// Актуальные вопросы военно-полевой терапии. -2003. -вып.4. - С.235-236.
49. Комаров, Г.Д. Мониторинг функционального состояния здоровья школьников/ Комаров Г.Д., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. и др. - М., МИОО. -2004. -152 с.
50. Носкин, Л.А. Инструментальный комплекс для саногенетической оценки эффективности восстановительных мероприятий/ Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Агемян Л.М., Ланда С.Б., Карганов М.Ю. VII Международная конференция “Современные технологии восстановительной медицины”. – Сочи. -2004. - С.475-485.
51. Паненко, А.В. Принципи інтегральної оцінки функціональних напружень при експресному полісистемному саногенетичному моніторингу пацієнтів багатопрофільного санаторію/ Паненко А.В., Пивоваров В.В., Романчук О.П.//Вестник физиотерапии и курортологии.–2004.–№3.–С.66-69.
52. Паненко, А.В. Спироартеріокардіоритмографія як поліфункціональний метод дослідження кардіореспіраторної системи у реабілітаційних установах/ Паненко А.В., Бабов К.Д., Носкін Л.О., Пивоваров В.В., Романчук О.П. //Методичні рекомендації МОЗ України. Київ, -2006. -29с.