

Е.О. Иванько, Н.Г. Иванушкина, Ю.В. Прокопенко

## Моделирование процессов возникновения циркуляции волны возбуждения в миокарде

Рассмотрены механизмы возникновения аритмий, вызванных циркуляцией волны возбуждения в сердце. Построена одномерная модель замкнутой негомогенной цепочки миокардиальных клеток. Моделирование процессов распространения возбуждения в сердечной ткани реализовано в системе *MATLAB*. Представлены результаты моделирования механизмов циркуляции при изменении электрофизиологических свойств клеток и размеров кругов *reentry*. Получены различные паттерны циркуляции импульса возбуждения, определяющие характер проявления на ЭКГ поздних потенциалов предсердий.

The mechanisms of reentrant arrhythmias genesis caused by the circus movement of the excitation wave in the heart are considered. A one-dimensional computer model of the nonhomogeneous ring consisted of cardiac discrete cells is constructed. The simulation of the excitation wave propagation in cardiac tissue is implemented in the *MATLAB* environment. The simulation results which display the circus movement in cardiac ring fiber with various electrophysiological cells properties and different length of the reentrant circles, are represented. The various patterns of the excitation wave circus movement, which determine atrial late potentials appearance on ECG, are acquired.

Розглянуто механізми виникнення аритмій, обумовлених циркуляцією хвилі збудження в серці. Побудовано одновимірну модель замкнутого негомогенного ланцюжка міокардіальних клітин. Моделювання процесів розповсюдження збудження в сердцевій тканині реалізовано в системі *MATLAB*. Представлено результати моделювання механізмів циркуляції при зміні електрофізіологічних властивостей клітин та розмірів кіл *reentry*. Отримано різні патерни циркуляції імпульсу збудження, які визначають характер виникнення пізніх потенціалів передсердь на ЕКГ.

**Введение.** Считается, что патологические изменения функционального состояния миокарда могут проявляться в виде микропотенциалов, скрывающихся в сигнале ЭКГ, еще до проявления клинических симптомов заболевания [1, 2]. Амплитуда таких потенциалов составляет 5–20 мкВ, что требует использования особых подходов для их идентификации, один из которых – усреднение множественных кардиоциклов, применяемое в системах электрокардиографии высокого разрешения [1–4]. Поздние потенциалы предсердий (ППП) локализуются в конце волны *P* – начале сегмента *PQ*, поздние потенциалы желудочков (ППЖ) – в конце комплекса *QRS* или начале сегмента *ST* продолжительностью несколько десятков миллисекунд. Наличие ППП и ППЖ связывают с развитием опасных для жизни нарушений сердечного ритма, вызванных возникновением циркуляции в замкнутых петлях миокарда [1, 2, 5].

Актуальность модельного исследования механизмов развития и поддержания аритмий обусловлена необходимостью усовершенствования информационно-алгоритмического обеспечения диагностических систем в кардиоло-

гии. Одной из перспективных задач компьютерного анализа ЭКГ является неинвазивное выявление микропотенциалов – маркеров развития опасных нарушений сердечного ритма. Определение причин возникновения поздних потенциалов поможет предупредить развитие неблагоприятных исходов заболевания на самом раннем этапе.

### Механизмы развития аритмий

К причинам развития аритмий относят следующие факторы [5–9]:

**нарушения формирования** импульса возбуждения:

- изменение нормального автоматизма синоатриального узла;
- возникновение патологического автоматизма специализированных клеток проводящей системы и кардиомиоцитов (эктопическая активность);
- триггерная активность клеток сердца (ранняя или поздняя постдеполяризация);

**нарушения проведения** импульса возбуждения:

- патологическое удлинение периода рефрактерности;
- снижение диастолического потенциала покоя;

**Ключевые слова:** компьютерное моделирование, рефрактерность, негомогенность, циркуляция, аритмии

- нарушение межклеточного взаимодействия;
- затухающее проведение импульса;
- однонаправленное блокирование распространения и развитие повторного входа волны возбуждения (механизм *reentry*);

**комбинированные патологии** образования и проведения импульса возбуждения.

Основным электрофизиологическим механизмом, приводящим к возникновению аритмий, обусловленных нарушением проведения импульса возбуждения, является механизм *reentry* [5–9]. Электрический импульс возбуждения, совершая движение по замкнутому пути (петле), вновь возвращается к месту своего возникновения и повторяет движение. В норме после упорядоченного распространения волны возбуждения по проводящим структурам сердца импульс угасает, так как повторному возбуждению окружающих зон миокарда препятствует состояние рефрактерности в них [5–9].

В зависимости от факторов, приводящих к возникновению циркуляции волны возбуждения, можно выделить несколько видов механизма *reentry* (рис. 1).

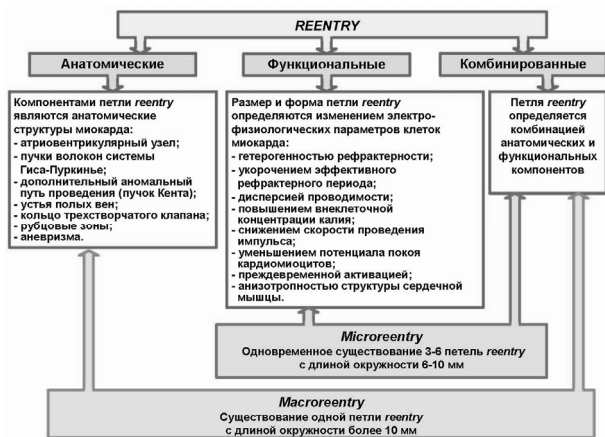


Рис. 1. Классификация механизмов *reentry*

Нарушения возбуждения в сердце могут быть обусловлены множеством различных факторов, приводящих к изменению возбудимости и кабельных свойств мембран сердечных волокон. В значительной степени электрофизиологические свойства клеток определяются характером обменных процессов в миокарде и зависят от изменения электролитного баланса,

уровня потенциала покоя и порогового потенциала, крутизны деполяризации [5]. В отсутствие врожденных или тяжелых приобретенных заболеваний специализированных тканей сердца наиболее частой причиной аномалий является распространение импульсов в волокнах с низким мембранным потенциалом [5]. Локализация петель *reentry* может изменяться во времени в результате наличия пространственных градиентов таких параметров и характеристик сердечной ткани, как рефрактерный период, ориентация волокон и др. [10].

### Моделирование возникновения и поддержания циркуляции волны возбуждения

Одним из подходов к моделированию распространения волны возбуждения в миокарде является применение модели с проводящим сердечником и модели параллельных проводимостей [11]. При одномерном моделировании возникновения циркуляции импульса (механизма *reentry*) в миокарде замкнутую петлю получают путем соединения концов волокна [12–15].

В данной статье предложено выполнить модификацию модели с проводящим сердечником и обобщенной модели [11] путем создания одномерной кольцевой модели в виде замкнутой цепочки из 100–120 кардиомиоцитов (рис. 2).

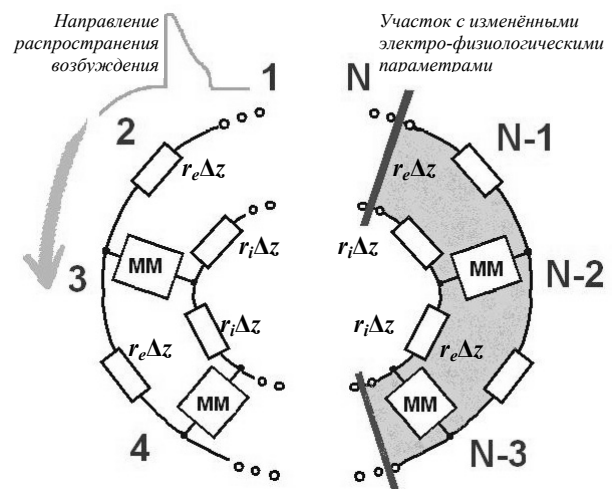


Рис. 2. Моделирование распространения возбуждения в замкнутой петле миокарда: модель замкнутого пути с наличием негетерогенности электрофизиологических параметров клеток миокарда

Сердечное волокно представляется математической моделью, характеризующей проницаемость мембраны кардиомиоцитов для различных типов ионов. Модель мембраны (ММ) в подпороговых условиях описывается поведением  $RC$ -цепи, а при возникновении потенциала действия – моделью параллельных проводимостей. Калиевая и натриевая удельные проводимости описаны уравнениями в работе [11].

Модель с проводящим сердечником позволяет связать вторую производную потенциала на мембране с током, протекающим через мембрану, и внешним возбуждающим импульсом [11].

Волновой процесс распространения потенциала действия вдоль сердечного волокна представляется в виде нелинейного дифференциального уравнения:

$$\frac{du_m}{dt} = \frac{1}{C_m} \left( \frac{1}{pD(r_i + r_e)} \frac{d^2 u_m}{dz^2} - J_K - J_{Na} - J_l - \frac{r_e}{pD(r_i + r_e)} i_p \right), \quad (1)$$

где  $U_m$  – переменная составляющая мембранного потенциала,  $C_m$  – удельная емкость мембраны,  $r_i$  и  $r_e$  – погонные сопротивления внутри- и внеклеточной среды,  $D$  – диаметр цилиндрической клетки,  $J_K$  – плотность калиевого тока,  $J_{Na}$  – плотность натриевого тока,  $J_l$  – плотность тока утечки через мембрану,  $i_p$  – внешний возбуждающий ток.

Участок проводящего пути  $[0, L]$ , на котором ищется решение, разбивается равномерной сеткой с шагом  $\Delta z = \frac{L}{N}$ , где  $L$  – длина окружности петли *reentry*,  $N$  – количество узлов сетки. Длина кардиомиоцитов варьируется от 20 мкм для предсердий до 60–140 мкм для желудочков и 150–200 мкм для клеток волокон Пуркинью. Исходя из этого, при моделировании петель *reentry* с длиной окружности 8–12 мм количество узлов сетки  $z_i$  выбиралось равным количеству клеток на исследуемом участке  $N = 100$ –120.

Вторая пространственная производная потенциала на мембране в узлах сетки может быть

аппроксимирована при помощи интерполяционного полинома Лагранжа и вычислена:

$$\frac{d^2 u_m(z_i, t)}{dz^2} = \frac{u_{i-1} - 2u_i + u_{i+1}}{\Delta z^2}, \quad i=2, N-1. \quad (2)$$

С учетом замкнутости проводящего пути вторая пространственная производная потенциала на мембране в крайних точках волокна определяется как:

$$\frac{d^2 u_m(z_1, t)}{dz^2} = \frac{u_N - 2u_1 + u_2}{\Delta z^2}; \quad (3)$$

$$\frac{d^2 u_m(z_N, t)}{dz^2} = \frac{u_1 - 2u_N + u_{N-1}}{\Delta z^2}.$$

Нахождение распределения мембранного потенциала  $U_m$ , а также функций активации калиевых каналов  $n$ , активации натриевых каналов  $m$  и функции инактивации натриевых каналов  $h$ , определяющих период рефрактерности волокна, проведено путем решения системы дифференциальных уравнений в среде *MATLAB*. При этом функции активации и инактивации определяются из уравнений [11]:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n}; \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{m_\infty - m}{\tau_m}; \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty - h}{\tau_h}, \end{aligned} \quad (4)$$

где  $n_\infty$ ,  $m_\infty$  – установившиеся значения функций активации калиевых и натриевых каналов,  $h_\infty$  – установившееся значение функции инактивации натриевых каналов,  $\tau_n$ ,  $\tau_m$  – значения времени релаксации активации калиевых и натриевых каналов,  $\tau_h$  – время релаксации инактивации натриевых каналов.

Таким образом, решается задача Коши:

$$\frac{dY}{dt} = F(Y), \quad Y(0) = Y_0, \quad (5)$$

где

$$\begin{aligned} Y &= [\bar{U}_m \quad \bar{m} \quad \bar{n} \quad \bar{h}], \\ \bar{U}_m &= [U_{m1} \quad U_{m2} \quad \dots \quad U_{mN}], \\ \bar{m} &= [m_1 \quad m_2 \quad \dots \quad m_N], \end{aligned} \quad (6)$$

$$\bar{n} = [n_1 \ n_2 \ \dots \ n_N],$$

$$\bar{h} = [h_1 \ h_2 \ \dots \ h_N],$$

$Y_0$  – вектор значений  $Y$  в состоянии покоя.

Параметры искомым функций в модели представляют собой векторы, определяющие электрофизиологические свойства каждой отдельной клетки в замкнутой петле:

$$\left\{ \bar{C}_m, \bar{U}_{mo}, \bar{K}_i, \bar{K}_e, \bar{Na}_i, \bar{Na}_e, \bar{G}_{K0}, \bar{G}_{Na0}, \bar{G}_1, \right.$$

$$\bar{r}_i, \bar{r}_e, \bar{D}, \bar{U}_{hn}, \bar{U}_{sn}, \bar{\tau}_{n\_max}, \bar{r}_n, \bar{U}_{htn}, \bar{U}_{stin},$$

$$\bar{U}_{hm}, \bar{U}_{sm}, \bar{\tau}_{m\_max}, \bar{r}_m, \bar{U}_{htm}, \bar{U}_{stm}, \bar{U}_{hh}, \bar{U}_{sh},$$

$$\left. \bar{h}_{min}, \bar{\tau}_{h\_max}, \bar{r}_h, \bar{U}_{hth}, \bar{U}_{sth}, \bar{p}_n, \bar{p}_m, \bar{p}_h \right\}, \quad (7)$$

где

$$\bar{C}_m = [C_{m1} \ C_{m2} \ \dots \ C_{mN}],$$

$$\vdots$$

$$\bar{p}_h = [p_{h1} \ p_{h2} \ \dots \ p_{hN}], \quad (8)$$

$U_{mo}$  – мембранный потенциал покоя;  $K_i, Na_i$  – внутриклеточные концентрации калия и натрия;  $K_e, Na_e$  – внеклеточные концентрации калия и натрия;  $G_{K0}, G_{Na0}$  – проводимость для ионов калия и натрия в состоянии покоя;  $G_1$  – проводимость утечки через мембрану;  $U_{hn}, U_{hm}$  – напряжения полуактивации калиевых и натриевых каналов;  $U_{hh}$  – напряжение полуинактивации натриевых каналов;  $\tau_{n\_max}, \tau_{m\_max}$  – максимальные времена релаксации активации калиевых и натриевых каналов;  $\tau_{h\_max}$  – максимальные значения времени релаксации инактивации натриевых каналов;  $U_{sn}, U_{sm}$  – напряжение формы активации калиевых и натриевых каналов;  $U_{sh}$  – напряжение формы инактивации натриевых каналов;  $r_n, r_m$  – отношения минимального к максимальному времени релаксации активации калиевых и натриевых каналов;  $r_h$  – отношение минимального к максимальному времени релаксации инактивации натриевых каналов;  $U_{htn}, U_{htm}$  – напряжения полурелаксации активации калиевых и натриевых каналов;  $U_{hth}$  – напряжение полурелаксации инактивации натриевых каналов;  $U_{stin}, U_{stm}$  – напряжения формы релаксации активации калиевых и натриевых каналов;  $U_{sth}$  – напряже-

ние формы релаксации инактивации натриевых каналов;  $h_{min}$  – минимальная инактивация натриевых каналов;  $p_n, p_m$  – обозначение степени релаксации активации калиевых и натриевых каналов;  $p_h$  – степень релаксации инактивации натриевых каналов.

При рассмотрении механизма *reentry* как причины нарушений ритма сердца между циркулирующей волной возбуждения вокруг крупного анатомического препятствия (анатомическое *reentry*) и возникновением небольших функциональных интрамиокардиальных замкнутых путей (функциональное *reentry*) существуют разнообразные промежуточные типы циркуляции с петлями различных размеров и возбудимыми участками разной величины. Кроме того, наличие пораженной предсердной ткани с аномальными электрофизиологическими характеристиками может усложнять картину внутрипредсердной циркуляции.

Принимая во внимание, что различия в рефрактерности, а также других свойствах соседних групп клеток могут вызвать циркуляцию в проводящих тканях предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, математическая модель была построена так, чтобы замкнутая петля в миокарде была негомогенной. Изменением диапазона значений переменных, влияющих на возникновение и поддержание механизма *reentry*, а также варьированием размера петли и соотношения длины участков с отличающимися электрофизиологическими параметрами были получены различные паттерны распространения возбуждения по исследуемой цепочке.

Результаты моделирования показали, что при различных соотношениях параметров кардиомиоцитов на двух участках замкнутого пути возможно существование таких вариантов:

- возникновение непрерывной циркуляции волны возбуждения, для остановки которой требуется внешнее вмешательство;
- прохождение волной возбуждения нескольких оборотов по замкнутой цепочке с последующим затуханием;
- распространение волны возбуждения только по участку с нормальными электрофизиоло-

гическими параметрами и мгновенным затуханием на пораженном участке петли без возникновения циркуляции.

Нормальный импульс возбуждения происходит в тканях сердца со скоростью 0,5–5 м/с [5]. Одним из факторов, приводящим к развитию непрерывной циркуляции возбуждения, является замедленное распространение потенциалов действия. На рис. 3 приведены результаты моделирования механизма *microreentry* в пораженной области предсердий со снижением скорости проведения до 0,068 м/с. Распространяясь с такой скоростью по петле с длиной окружности 10 мм, импульс возбуждения возвращается к исходной точке своего движения через 147 мс, т.е. по окончании эффективного рефрактерного периода длительностью 145 мс. Восстановившие возбудимость клетки реагируют, реализуя поддержание механизма *reentry*.

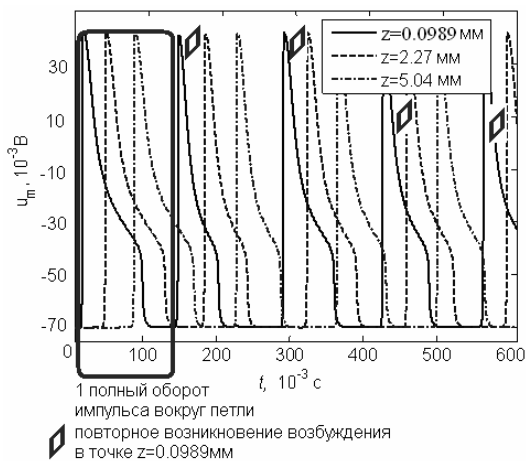


Рис. 3. Непрерывная циркуляция импульса возбуждения по петле с замедленным распространением потенциалов действия

Уменьшение потенциала покоя и нарастание потенциала действия на пораженных участках происходит неравномерно. В областях с выраженным снижением потенциала действия возможно возникновение замедленного проведения волны возбуждения [5]. На рис. 4 представлены результаты моделирования распространения потенциала действия для случая, когда клетки в одной части замкнутой петли имеют меньший потенциал покоя  $U_0$ , чем на дру-

гом участке:  $U_{01} = -65$  мВ и  $U_{02} = -85$  мВ. Циркуляция импульса возбуждения возникла, но через два оборота самопроизвольно прекратилась.

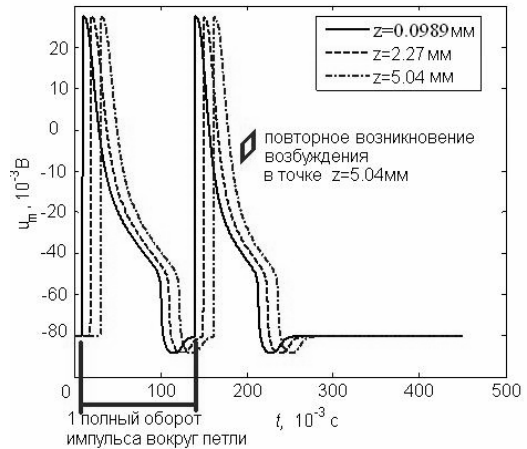


Рис. 4. Циркуляция волны возбуждения по петле с наличием участка с пониженным мембранным потенциалом покоя

Мембранный потенциал покоя становится менее отрицательным при повышении внеклеточной концентрации ионов калия  $K_e$ . Изменения внутриклеточной концентрации калия  $K_i$  ограничены и существенно не влияют на величину  $U_0$  [5]. Нормальная внутриклеточная концентрация ионов калия для клеток миокарда примерно в 30 раз превышает внеклеточную концентрацию.

На рис. 5 показаны результаты моделирования при  $K_i = 150$  мМ/л на всем протяжении проводящего пути,  $K_{e1} = 4$  мМ/л на основном участке петли и  $K_{e2} = 12$  мМ/л на предположительно аномальном участке. Импульс возбуждения при этом совершил один полный оборот по петле с длиной окружности 12 мм, затем повторно прошел по основному участку петли, равному в данном случае  $2/3$  всей длины окружности. Затухание импульса произошло на границе участка с повышенной внеклеточной концентрацией ионов калия.

Изменение формы, длительности и пути распространения возникающих в сердце потенциалов действия является проявлением механизмов, лежащих в основе развития аритмий. Параметры волны  $P$  кардиоциклов, полученных в системе электрокардиографии высокого разрешения [1–4], отличаются у больных с

разными видами патологии. В связи с этим необходимо установление причинно-следственной связи между видами поздних потенциалов и классами аритмий.

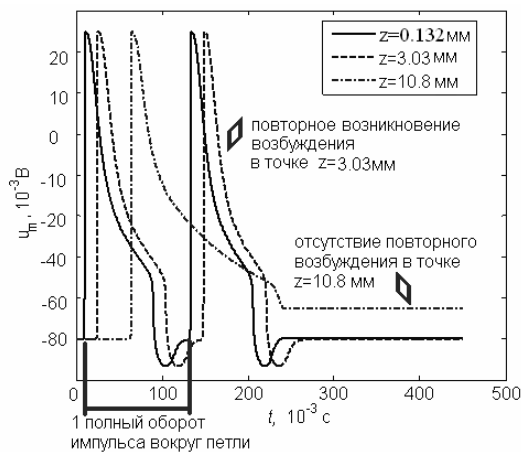


Рис. 5. Распространение потенциалов действия по петле с наличием участка с повышенной внеклеточной концентрацией ионов калия

**Заключение.** В результате модельного эксперимента получены различные паттерны распространения потенциала действия по замкнутой петле миокардиальной ткани, зависящие от изменений электрофизиологических параметров миокарда, а также размеров негомогенных участков кругов *reentry*.

В процессе моделирования при определенных условиях наблюдалось самопроизвольное затухание волны возбуждения и прекращение ее циркуляции после нескольких оборотов по замкнутому пути проведения. В других случаях для прерывания циркуляции требовалось пропускание короткого сильного одиночного электрического импульса, что используется в клинической практике.

Направлениями развития исследований предложенных моделей является определение граничных условий, при которых циркуляция волны возбуждения приводит к срыву сердечного ритма.

1. *Новые методы электрокардиографии* / Под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.
2. *Иванушкина Н.Г., Лесечко В.О.* Технології високого розрізнення в електрокардіографії.: Навч. посіб. – К.: НТУУ «КПІ», 2007. – 116 с.
3. *Жаринов О.О., Жаринов И.О.* Электрокардиография высокого разрешения: новый подход к обработке

сигнала // Научно-техн. вестн. Технологии управления – 2006. – 33. – С. 106–120.

4. *Зайченко К.В., Жаринов О.О., Кулин А.Н.* Съём и обработка биоэлектрических сигналов – СПб.: РИО ГУАП, 2001. – 140 с.
5. *Аритмии сердца: Механизмы, диагностика, лечение* / Под ред. Мандела В.Дж. – В 3-х т. – М.: Медицина, 1996.
6. *Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система [Электронный ресурс]* / Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. // 2003. – <http://medbook.medicina.ru>
7. *Яковлев В.Б., Макаренко А.С., Капитонов К.И.* Диагностика и лечение нарушений ритма сердца: Пособие для врачей. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 168 с.
8. *Функциональная диагностика в кардиологии* / Под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой, А.В. Иванникова. В 2-х т., т. 1. – М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2002. – 427 с.
9. *Малая Л.Т., Дядык А.И., Багрий А.Э.* Патогенез фибрилляции предсердий. Сообщение 1 // Укр. терапевт. ж. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 58–65.
10. *Кужушкин Н.И., Медвинский А.Б.* Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы // Вестн. аритмологии. – 2004. – № 35. – С. 49–55.
11. *Плонси Р., Барр Р.* Биоэлектричество. Количественный подход. – М.: Мир, 1991. – 366 с.
12. *Haas H., Solchenbach K.* Refractoriness of cardiac muscle as affected by intercalated disks: a model study implications for fibrillation and defibrillation // *General physiology and biophysics* – 2004. – № 23(2). – P. 133–171.
13. *Hund T.J., Otani N.F., Rudy Y.* Dynamics of action potential head-tail interaction during reentry in cardiac tissue ionic mechanisms // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – 279: H1869–H1879.
14. *Termination of Reentrant Propagation by a Single Extracellular Stimulus in an Atrial Ring Model* [Электронный ресурс] / Johnson C.R., Barr R.C. // 2001. – Режим доступа: <http://handle.dtic.mil/100.2/ADA409672>.
15. *Breuer J., Sinha S.* Death, dynamics and disorder: Terminating reentry in excitable media by dynamically-induced inhomogeneities // *Pramana: journal of physics* – 2005. – № 64(4). – P. 553–562.

Поступила 03.02.2009

Тел. для справок: (044) 454-9909 (Киев)

E-mail: [kengarooo@yandex.ru](mailto:kengarooo@yandex.ru), [niva@phbme.ntu-kpi.kiev.ua](mailto:niva@phbme.ntu-kpi.kiev.ua),

[yprok@tescom.org](mailto:yprok@tescom.org)

© Е.О. Иванько, Н.Г. Иванушкина, Ю.В. Прокопенко, 2009