

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616–007.17:611.124:616.12–073.97

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА

В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, С.В. Гусев

Ставропольская государственная медицинская академия

Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) является довольно сложным и мало изученным вопросом современной электрокардиологии. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС – это образно-содержательное отражение нарушения пространственно-временных закономерностей формирования электродинамического процесса сердца, обусловленного наследственными молекулярно-клеточными, метаболическими, структурно-функциональными изменениями миокарда, проводящей системы, фиброзного каркаса и внеклеточного соединительнотканного матрикса.

В патогенезе электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС можно выделить: структурные (или МАРС – малые аномалии развития сердца) и функциональные, обусловленные тканевой и биоэлектрической фрагментацией и дисперсией. Генетически детерминированный структурно-функциональный континуум представлен межтканевой асимметрией развития (фиброзного каркаса, внеклеточного матрикса, миокарда, проводящей системы), являющейся основой электродинамического субстрата. Электрогенетический субстрат как наследственная структурно-функциональная интеграция (патодинамическая организация) функционально проявляется изменениями пространственно-временных закономерностей формирования биоэлектрического поля сердца. Образно-содержательное отражение изменений электродинамического процесса в сердечной мышце и в проводящей системе визуализируются графически в виде аберрации желудочкового комплекса QRS, который является интегральным диагностическим критерием электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

Наследственный структурно-функциональный коррелят (межтканевая асимметрия развития сердца, электромеханическая фрагментарность и дисперсия) при СТДС является основой электрогенеза нарушений сердечного ритма и проводимости, определяющих пространственно-временные изменения биофизических характеристик и разновидности электрофизиоло-

гического ремоделирования левого желудочка.

В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных системной оценке влияния внутрисердечных биофизических и электрофизиологических факторов на пространственно-временные закономерности электрического поля сердца человека. В настоящее время ведущей методологией изучения потенциала действия остается селективная характеристика, оценка и интерпретация количественных и качественных параметров.

В отечественной литературе имеются единичные публикации посвященные вопросу электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС [1, 2, 6].

Цель исследования. Разработать концептуальную модель электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС.

Материал и методы клинической электрокардиологической визуализации электродинамического процесса и биоэлектрического обоснования концептуальной модели электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС.

В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование было включено 124 человека: мужчин – 51, женщин – 53, в возрасте от 16 до 38 лет (средний возраст $26 \pm 3,5$ лет). Основой рандомизации пациентов по группам явилась максимальная однородность по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям проявления СТДС. В зависимости от вида малых аномалий развития сердца пациенты были распределены на три группы: 1-я группа (48 чел.) с пролапсом митрального клапана (ПМК) и/или трехстворчатого клапана, 2-я группа (56 чел.) с ПМК и «ложными» хордами левого желудочка, 3-я группа с внутрисердечными блокадами и синдромом WPW (20 чел.). Всем пациентам с СТДС проводились: генеалогические, лабораторные и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования. Для решения обратной биофизической задачи электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС использовалась электрокардиографическая компьютерная система, включающая общую ЭКГ-12 отведений, скалярную ортогональную ЭКГ (СОЭКГ) и

векторкардиографию (ВКГ) по МакФи-Парунгао, дипольную электрокардиотопографию (ДЭКАРТО). Векторное картирование сердца по сравнению с СОЭКГ и ВКГ позволяет в менее абстрактной образно-топографической форме визуализировать биофизические параметры, количественные и качественные характеристики электрофизиологического динамического процесса одного сердечного цикла. Метод ДЭКАРТО представляет картирование электрического процесса в сердце на основе СОЭКГ; метод базируется на моделях биоэлектрического генератора сердца адекватных ограниченной исходной информации, которая отражается электрическим вектором сердца. Вектор сердца – это вектор D, компоненты которого пропорциональны соответствующим сигналам X, Y, Z ортогональных отведений. Основные функциональные характеристики сердца (время возбуждения определенных областей миокарда, продолжительность распространения фронта возбуждения через стенку сердца, расположение и размеры невозбужденных зон и т. п.), спроецированные на его развернутую поверхность с отмеченными анатомическими ориентирами, изображаются в форме карт – дэкартограмм. Электрофизиологические характеристики общей ЭКГ, СОЭКГ и ВКГ представлены абсолютными величинами и ориентацией моментных векторов сердца с ВКГ петлями в трех плоскостях [5]. Компьютерная электрофизиология является новой методологией автоматизированных электрофизиологических исследований, которая является наиболее современной и перспективной в решении прямой и обратной биофизической задачи клинической электрокардиологии [4].

Для обоснованной и доказательной трактовки потенциала действия (деполяризации и реполяризации) желудочков, их пространственно-временных характеристик с привязкой к анатомической структуре, мы использовали количественную и качественную (визуальную) оценку дэкартограмм (моментных и суммарных), обеспечивающих достаточно ясную топографическую, электрофизиологическую и клиническую интерпретацию происходящих в сердце электрофизиологических процессов.

Комплекс методов и методологий электрокардиографической компьютерной системы позволяет на современном уровне дать биофизическую оценку и интерпретацию основных критериев электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС в привязке к структурно-функциональным.

Синхронная регистрация потенциала действия желудочков с помощью ортогональных ЭКГ, ВКГ и векторного картирования обладает высокой доказательной информативностью в оценке электродинамического процесса и нарушений пространственно-временных закономерностей формирования биоэлектрического поля сердца, являющихся электрофизиологическими критериями ремоделирования левого желудочка.

Образно-содержательная визуализация деполяризации и реполяризации желудочков с помощью электрокардиографической компьютерной системы позволяет дифференцировано оценить нарушения электродинамического процесса, являющегося основой патогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС. Компьютерная обработка биофизических показателей достоверно расширяет диапазон образно-графических и содержательных представлений нарушений электродинамического процесса, отражающего электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС.

Ведущим методом обоснования и достоверности

диагностических критериев электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС является векторное картирование биофизического процесса сердца. Метод базируется на моделях биоэлектрического генератора сердца адекватных ограниченной исходной информации, которая отражается вектором сердца. Метод ДЭКАРТО обладает рядом преимуществ, значительно повышающих достоверность электрофизиологической информации и эффективность диагностической интерпретации результатов исследования по сравнению с другими широко распространенными электрокардиографическими методами.

Аналитическая оценка количественных и качественных характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС сердца проводилась последовательно по результатам исследования, полученным с помощью ЭхоКГ и электрокардиографической компьютерной системы.

Аберрация комплекса QRS является образно-содержательным интегральным критерием, отражающим изменения пространственно-временных закономерностей электродинамического процесса, который лежит в основе электрофизиологического ремоделирования сердца человека. Интерпретация механизмов аберрантности зависит от понимания электрофизиологической сущности формирования и проведения возбуждения в сердце, связанных со структурно-функциональными изменениями, которые определяют пространственно-временные нарушения потенциала действия желудочков.

Электрофизиологическая информативность критерия аберрации желудочкового комплекса QRS наиболее доказательна по образно-содержательной визуализации и эвристической диагностике.

Результаты исследований обрабатывались пакетом программного обеспечения по медико-биологической статистике (Glantz S., Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.). Для сравнения количественных параметров использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обоснование концептуальной модели электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка проводилось с привлечением философских категорий (причина-следствие, структура-функция) и биофизических парадигм – образно-содержательных и графических параметров, полученных с помощью электрокардиографической компьютерной системы, визуально характеризующих электродинамический процесс формирования биоэлектрического поля сердца при наследственной СТДС.

1. Причинно-следственная характеристика структурно-функциональных факторов, являющихся электрогенетическим субстратом электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной и приобретенной патологии сердца.

2. Биофизические механизмы электродинамического процесса электрофизиологического ремоделирования левого желудочка сердца при наследственной СТДС.

3. Концептуальная биофизическая модель электрогенеза электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС.

Причинно-следственные и структурно-функциональные факторы наследственной СТДС, являющиеся морфологическим электрогенетическим субстратом электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

1. Асимметрия развития клеток и тканей сердца или генетически детерминированная межтканевая

асимметрия как структурно-функциональная основа электрогенетического субстрата электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца.

2. Малые аномалии развития при СТДС, которые являются электрогенным субстратом нарушений сердечного ритма и проводимости.

3. Биофизические механизмы электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при наследственной СТДС: синдром короткого PQ (CLC) и WPW; внутрисердечные блокады.

Системная оценка влияния внутрисердечных электрофизиологических факторов на пространственно – временные закономерности формирования биоэлектрического поля сердца

Постановка обратной электрофизиологической задачи клинической физиологии «Системная оценка влияния внутрисердечных факторов на электрогенез электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС» в таком аспекте и ее решение вызывает большие диагностические трудности [7]. Однако современные электрофизиологические технологии дают возможность определиться с основным подходом, создать логико-аналитическую модель электрогенеза и оценить эндогенные механизмы, позволяющие познать биофизическую сущность изменений электродинамического процесса электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при высказывающихся комплексах и ритмах, экстрасистолиях, пароксизмальных тахикардиях, блокадах ножек пучка Гиса и синдроме WPW.

Методические и методологические подходы визуализации эндогенных электрофизиологических механизмов, характеризующих аберрацию как новую электродинамическую организацию биофизического процесса, как наиболее обоснованное приближение к раскрытию вероятностной сущности электрофизиологического ремоделирования желудочков, т.е. количественных и качественных показателей электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца.

Образно-содержательная визуализация электродинамического процесса сердца с помощью электрокардиографической компьютерной системы (ЭКГ, СО-ЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО) позволяет дифференцированно характеризовать параметры электрофизиологического ремоделирования левого желудочка. Количественные биофизические параметры, зарегистрированные электрокардиографической компьютерной системой, отражают последовательность активации предсердий и желудочков, которые в норме проявляются цикличностью, повторяемостью и определенными закономерностями, позволяющими определиться по доказательности и диагностической конкретизации физиологических стандартов, являющихся универсальной точкой отсчета в системе электрофизиологических измерений.

Качественные показатели предсердного и желудочкового комплексов графически визуализируются в виде изменения формы зубца Р и комплекса QRS, электрофизиологическими механизмами которых являются:

1) смещение места возникновения импульса к желудочковому эктопическому фокусу или к атриовентрикулярным узловым двойным путям определенного типа проведения (продольным α и β пучкам проведения импульса);

2) изменение желудочкового распространения суправентрикулярного импульса по системе Гиса-Пуркинье. В результате этого возникают: структурно-функциональные и пространственно-временные условия для формирования новой организации электродина-

мического процесса, а также системы взаимосвязей и взаимодействий эндогенных электрофизиологических механизмов, которые вносят определенную коррекцию в электрическое поле сердца, что графически проявляется на ЭКГ, СОЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО абберацией комплекса QRS.

Визуализация электрического поля сердца с помощью электрокардиографической компьютерной системы при физиологических и патологических состояниях сердца оценивается и анализируется с использованием принципа эвристической и биофизической диагностики. К настоящему времени, системный подход оценки и анализа электрофизиологических механизмов биоэлектрического поля сердца человека не применяется в клинической физиологии. Естественно, что разработка и внедрение системного подхода в аналитическую оценку электрического поля сердца человека является наиболее перспективной, рациональной в диагностическом процессе клинической физиологии.

Электрофизиологическая информативность критерия абберации QRS наиболее обоснованная и доказательная по образно-содержательной и графической визуализации электродинамического процесса при наследственной и приобретенной патологии сердца.

Основные причины и механизмы, формирующие абберантность комплекса QRS. Абберантность рассматривается в первую очередь с позиций распространения импульсов в волокнах, мембранный потенциал которых ниже нормального, а характер нарушений связан со следующими причинами): локализацией вовлеченных клеток; уровнем мембранного потенциала на пути распространения импульса. Электрофизиологическими механизмами снижения мембранного потенциала являются неполная реполяризация, низкий потенциал покоя, деполаризация миокарда в четвертую фазу или их комбинация.

Причинно-следственное деление абберации QRS.

1. Синоатриальное или предсердное нарушение автоматизма.

2. Гетеротопический автоматизм (предсердный, предсердно-желудочковый и желудочковый).

3. Нарушение проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье и по АВ соединению.

4. Дополнительные предсердно-желудочковые пути проведения суправентрикулярного импульса.

5. Комбинированные причины по локализации и электрофизиологическим эндогенным механизмам.

Электрофизиологические характеристики специализированных тканей сердца являются основными детерминантами абберантности. Желудочковая абберация, непосредственно связанная с нарушениями проведения импульса в системе Гиса-Пуркинье, возможна в трех разновидностях: физиологическая, функциональная и органическая.

Общими электрофизиологическими механизмами абберации являются пространственно-временные нарушения проведения суправентрикулярного импульса по АВ-соединению, стволу или системе Гиса-Пуркинье. В результате этого создаются новые условия развития электрофизиологического процесса и формирования электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца, обусловленные эндогенными патологическими механизмами, среди которых определяющими являются.

1. Нарушение рефрактерности проведения импульса по системе Гиса-Пуркинье.

2. Поперечная или продольная функциональная диссоциация в атриовентрикулярном соединении, стволе или ножках пучка Гиса.

3. Абберация короткого сердечного цикла при суп-

равентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии.

4. Аберрация комплекса QRS при длительном сердечном цикле, которая выявляется при синусовой брадикардии и характеризуется механизмом «предпочтительного» проведения аберрантных возбуждений через АВ-соединение.

5. Эндогенные механизмы «ускользания» комплексов QRS, возникающих в АВ-соединении, стволе или системе Гиса-Пуркинье, которые обусловлены удлинением физиологической или функциональной рефрактерности проведения.

6. Генетически детерминированный эндогенный структурно-функциональный электрогенный субстрат предсердно-желудочкового проведения суправентрикулярного импульса по дополнительным путям (пучку Кента), который лежит в основе преждевременного возбуждения желудочков и аберрации желудочкового комплекса QRS (синдром WPW).

7. Аберрация, обусловленная наследственной и приобретенной дегенерацией проводящей системы Гиса-Пуркинье.

8. Генез нарушений проведения и их электрофизиологические проявления на ЭКГ, связанные с временными характеристиками снижения мембранного потенциала. Наиболее часто встречается группа нарушений проведения, обусловленная уменьшением мембранного потенциала вследствие возникновения неполной реполяризации.

Доказательные комментарии электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при межтканевой асимметрии, внутрижелудочковых блокадах и синдроме WPW

Генетически детерминированная межтканевая асимметрия при СТДС определяет степень выраженности образования изолирующих границ между мышечными пучками, которые ведут к усилению естественной асинхронной активации и неравномерному или фрагментированному проведению импульса возбуждения. Если в параллельно расположенных волокнах миокарда проведение становится декрементным, но не в одинаковой степени, то вместо единого фронта возбуждения появляются опережающие и запаздывающие волны, т.е. фрагментарное формирование потенциала действия желудочков. Деполяризация соседних волокон происходит не одновременно, общая эффективность стимула падает, и возможно развитие частичной или полной блокады его проведения.

Молекулярно-генетические исследования определили некоторые эндогенные электрофизиологические механизмы, которые обуславливают региональные изменения в автономной рецепторной и эффекторной функции, конечным результатом их является дисперсия ответа на симпатический стимул, т.е. возникают патологические биофизические связи и уровень взаимодействий формирующих кратковременное или длительное электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка.

Моделирование биоэлектрического поля сердца реализуется в реальном времени и пространстве с вероятностной биофизической цикличностью, последовательностью и определенной закономерностью, которые можно зарегистрировать с помощью электрокардиологической компьютерной системы. В графическом отражении потенциал действия (деполяризация и реполяризация) проявляется в виде ЭКГ-кривых, ВКГ-петель или карт при множественном или векторном картировании сердца, характеризующих образно-содержательные параметры

биофизического процесса в привязке к анатомическим ориентирам левого и правого желудочков.

Структурное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при СТДС определено генетической детерминированностью и необратимостью межтканевой асимметрии. Ясно, что помимо генетической детерминированности и необратимости процесса межтканевой асимметрии, лежащей в основе электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС, необходимо познать вероятностные механизмы электрогенеза эндогенной патологической системы.

Электрокардиографическая компьютерная система, которая использована в наших исследованиях, позволила в относительном приближении определить основные критерии и их диагностическую значимость в верификации электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС.

Обоснование достоверности критерия аберрантности желудочкового комплекса QRS в целях верификации электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при внутрижелудочковых блокадах и синдроме WPW проводилось с позиций теории изменения электродинамического процесса, обусловленного наследственной структурно-функциональной и пространственно-временной необратимостью, возникшей в циклической (повторяющейся) неравновесной энтропийной биофизической системе сердца при СТДС.

Форма комплекса QRS зависит от последовательности активации, деполяризации и реполяризации желудочков, причем изменения формы (аберрация) отражает отклонение от нормы при распространении возбуждения, которое возникает по одной из трех электрофизиологических причин: при образовании импульсов в эктопическом желудочковом центре или в атриовентрикулярном соединении; нарушении проведения суправентрикулярного импульса в системе Гиса-Пуркинье; наличии дополнительных предсердно-желудочковых путей проведения импульса (короткий PQ, синдром WPW).

Проведение импульса (потенциала действия) в сердце является в высшей степени сложным и не до конца изученным явлением [3]. Проведение является результатом последовательной деполяризации смежных участков клеточной мембраны за счет локальных токов, которые возникают вследствие разности потенциалов между соседними сегментами покаяющейся (поляризованной) и активной (деполяризованной) мембраны и текут от клетки к клетке через контакты, обладающие низким электрическим сопротивлением. Скорость проведения импульса зависит от ряда взаимосвязанных переменных, включая входящий ток и его детерминанты, возбудимость, пассивные кабельные свойства сердечных волокон, их диаметр и геометрию, а также межтканевую симметрию развития сердца.

Механизмы аберрации желудочкового комплекса, обусловленные нарушениями проведения в системе Гиса-Пуркинье, являются определяющими в изменении формы биоэлектрического поля сердца и его образно-содержательном и графическом проявлении электрофизиологического ремоделирования левого желудочка. Сложность познания структурно-функциональных и биофизических механизмов электрофизиологического ремоделирования левого желудочка связано с отсутствием единой методологии оценки электродинамического процесса, а также его визуализации и восприятия в трехмерном пространстве открытой неравновесной системы.

Заключение. Системный подход визуализации

и интерпретации внутрисердечных электрофизиологических механизмов, отражающий изменения закономерностей, структуры и формы (абберации) электродинамического процесса, проявляющейся в виде образно-содержательных и графических характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка, является наиболее перспективным в современной клинической электрокардиологии.

Литература

1. Гусев, С.В. Электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Гусев, 2005. – 20 с.
2. Иванов, Г.Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике / Г.Г. Иванов, И.В. Агеева, С. Бабаахмади, С.Х. Хасан // Функциональная диагностика. – 2003. – №1. – С. 101-109.
3. Коэн, Х.К. Блокада ножек и другие формы абберантного внутрижелудочкового проведения: клинические аспекты. Аритмии сердца / Х.К. Коэн, Д.Х. Сингер. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – С. 196-262.
4. Кулаичев, А.П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика / А.П. Кулаичев. – М.: ФЛРУМ: ИНФРА, 2007. – 640 с.
5. Титомир, Л.И. Неинвазивная электрокардиотопография / Л.И. Титомир, В.Г. Трунов, Э.А.И. Айду. – М.: Наука, 2003. – 198 с.
6. Яковлев, В.М. Методология комплексной оценки, анализа и интерпретации электродинамического процесса в норме и патологии / В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2006. – №1. – С. 34-37.
7. Tomaselli, G. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. Tomaselli, E. Marban // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol.42. – С. 270-283.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СЕРДЦА: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА

В.М. ЯКОВЛЕВ, Г.Я. ХАЙТ, С.В. ГУСЕВ

В статье представлено обоснование по системному подходу визуализации и интерпретации внутрисердечных электрофизиологических механизмов, которые отражают изменение закономерностей, структуры и формы (абберации) электродинамического процесса, проявляющееся в виде образно-содержательных и графических характеристик электрофизиологического ремоделирования левого желудочка при СТДС. Показано, что электрокардиографическая компьютерная система (ЭКГ, СОЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО) является наиболее перспективным диагностическим методом в современной клинической электрокардиологии.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, наследственная соединительнотканная дисплазия сердца, абберация QRS, системная оценка, дипольная электрокардиотопография, электродинамический процесс

ELECTROPHYSIOLOGICAL REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE AT HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE HEART DYSPLASIA: CONCEPTUAL MODEL OF ELECTROGENESIS

YAKOVLEV V. M., HAIT G.YA., GUSSEV S.V.

In the article the substantiation under the system approach of visualization and interpretation of intracardial electrophysiological mechanisms which reflect change of laws, structures and forms (aberrations) of the electrodynamic process, shown as figurative-substantial and graphic characteristics of electrophysiological remodeling of the left ventricle is submitted at connective tissue heart dysplasia (CTHD). It is shown, that electrocardiographic computer system (ECG, COECG, VKG and DECARTO) is the most perspective diagnostic method in modern clinical electrocardiology.

Key words: remodeling of the left ventricle, hereditary connective tissue heart dysplasia, QRS aberration, a system estimation, dipole electrocardiotopographia, electrodynamic process