

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

© 2017 г. А.А. Федотов, А.С. Акулова, П.А. Лебедев*

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева,
443086, Самара, Московское шоссе, 34

E-mail: fedoaleks@yandex.ru

*Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

E-mail: lebedcard@rambler.ru

Поступила в редакцию 11.12.15 г.

После доработки 10.06.16 г.

Рассмотрено применение современных методов математической обработки нестационарных квазипериодических данных к анализу вариабельности сердечного ритма. Подробно описаны методики определения новых показателей нелинейного анализа вариабельности. Разработаны математические модели сердечного ритма с учетом присутствия различных шумовых процессов. Разработана модель состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа вариабельности сердечного ритма. Получена теоретическая оценка чувствительности показателей вариабельности сердечного ритма к изменению состояния сердечно-сосудистой системы для модельных данных. Проведены клинические исследования рассматриваемых показателей вариабельности сердечного ритма в рамках кардиологического скрининга ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, чувствительность, показатель Хёрста, коэффициент флуктуации, ускорение сердечного ритма, замедление сердечного ритма.

В современной кардиологической практике широко используются методы анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) для прогностического обнаружения различных патологий сердечно-сосудистой системы [1–3]. Сердечный ритм является важным физиологическим показателем, отражающим процессы автономной, нейрогуморальной и центральной регуляции в сердечно-сосудистой системе и организме человека в целом, что определяет неослабевающий интерес к исследованию изменчивости сердечного ритма в норме и патологии для создания диагностических методик в кардиологии, анестезиологии, реаниматологии, неврологии, авиакосмической и спортивной медицине [3]. Однако в настоящее время неизученными остаются вопросы теоретической применимости различных методов математической обработки случайных данных к оценке ВСР, например, анализ чувствительности различных показателей ВСР, в том числе на основе разработки и анализа различных имитационных моделей сердечного ритма.

Для формирования диагностического показателя ВСР используется математический анализ изменчивости длительностей кардиоинтервалов, определяемых как временные интервалы между двумя последовательными характерными точками биомедицинских сигналов, содержащих информацию о сердечном ритме [2]. Длительности кардиоинтервалов в клинической практике, как правило, определяются путем измерения R–R-интервалов электрокардиографического сигнала или межпульсовых интервалов сигнала артериальной пульсации крови [2,4]. В настоящее время наибольшее распространение в системах кардиологической диагностики получили статистические и спектральные методы анализа ВСР [1,2,5].

Статистические методы применяются для непосредственной количественной оценки ВСР за исследуемый промежуток времени, при этом сердечный ритм рассматривается как случайная числовая последовательность временных интервалов [1–3]. Применение спектрального анализа сердечного ритма позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и получить наглядное представление о соотношениях спектральных ком-

Сокращение: ВСР – вариабельность сердечного ритма.

понент сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма [3,5].

Комплексное взаимодействие разнообразных факторов, оказывающих влияние на сердечный ритм, обуславливают нелинейный характер изменений его показателей. Для их описания применяются методы нелинейной динамики, в частности фрактальный анализ временных последовательностей, оценивающий меру сложности и степень самоподобия данных. Установлено, что значимую долю во временной структуре сердечного ритма составляют непериодические хаотические компоненты, имеющие фрактальную природу. Показано, в частности, что изменение степени выраженности определенных шумовых компонентов в структуре ритма сердца связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти [6–8].

Данная работа посвящена вопросам прикладного использования современных методов математической обработки нестационарных данных к анализу ритма сердца, а также теоретической оценки чувствительности различных показателей ВСП к изменению состояния сердечно-сосудистой системы на основе рассмотрения имитационных моделей сердечного ритма и практической оценки применимости математического анализа ВСП к решению задач кардиологического скрининга хронической ишемической болезни сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основное внимание в работе было уделено наиболее современным подходам к математическому анализу сердечного ритма, использующим последние достижения в области методов обработки нестационарных квазипериодических данных. Для анализа чувствительности были подробно рассмотрены следующие показатели ВСП:

1). Статистический показатель $RMSSD$ – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар кардиоинтервалов (выражается в мс):

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (X_{i+1} - X_i)^2},$$

где X_i – значение длительности i -го кардиоинтервала; X_{i+1} – значение длительности $(i+1)$ -го кардиоинтервала; N – размер выборки кардиоинтервалов.

2). Показатель Хёрста H , определяемый на основе применения метода нормированного

размаха (RS-анализ) и характеризующий отношение силы тренда (детерминированного фактора) к уровню шума (случайного фактора) [9].

3). Коэффициент флуктуации α , определяемый с помощью флуктуационного анализа с устранением трендов (в англоязычной литературе DFA: Detrended Fluctuation Analysis) [10]. Метод DFA позволяет проводить изучение структуры различных процессов, в том числе и нестационарных, с точки зрения статистического самоподобия.

4). Коэффициенты ускорения AC и замедления DC сердечного ритма, имеющие высокую чувствительность к определению риска внезапной сердечной смертности и являющиеся значимыми предикторами выживания пациентов после перенесенного инфаркта миокарда [11]. Данные показатели являются нелинейными и определяют интенсивность квазипериодических трендов в сердечном ритме на основе усреднения сигналов с устранением фазы (в англоязычной литературе Phase-rectified Signal Averaging) [12].

Вычисление показателя Хёрста (H) производится по следующей схеме [9]:

1) на первом этапе формируется набор отклонений Y от среднего значения в пределах изменяющегося окна следующим образом:

$$Y_{M,K} = \sum_{i=1}^M (X_i - \overline{X}_K),$$

где X_i – значение длительности i -го кардиоинтервала; K – ширина окна, в пределах которого вычисляется отклонение от среднего, изменяющаяся от двух до значения, равного размеру исходной выборки кардиоинтервалов; M – переменная, изменяющаяся от 1 до $K-1$; \overline{X}_K – среднее значение длительности кардиоинтервала, определенное по K элементам. На каждой итерации вычисления (для каждого значения K) получается $K-1$ значений $Y_{M,K}$:

2) далее для каждого значения K вычисляется величина размаха отклонения R :

$$R_K = \max(Y_{M,K}) - \min(Y_{M,K});$$

3) на следующем этапе размах отклонения R_K нормируется делением на стандартное отклонение S_K , которое вычисляется по K элементам последовательности кардиоинтервалов;

4) далее строится график зависимости $\log(R/S)$ от $\log(K)$;

5) полученная логарифмическая зависимость аппроксимируется линейным полиномом и определяется угол наклона аппроксимирован-

ного графика к оси абсцисс. Тангенс данного угла наклона численно равен значению показателя Хёрста H .

Алгоритм вычисления коэффициента флуктуации α включает в себя следующие этапы [10].

1). На первом этапе из временной последовательности длительностей кардиоинтервалов X формируется кумулятивная сумма следующим образом:

$$W_t = \sum_{i=1}^t X_i,$$

где X_i – значение длительности i -го кардиоинтервала; t – переменная, изменяющаяся от единицы до величины размера исходной выборки кардиоинтервалов X .

2). На следующем этапе кумулятивная сумма W_t разбивается на временные окна равного размера L ; для каждого временного окна составляется интерполяционный полином, в случае использования метода DFA первого порядка это линейный полином Z .

3). Затем для каждого значения размера временного окна L вычисляется среднеквадратичное отклонение F по формуле

$$F = \left[\frac{1}{L} \sum_{j=1}^L (W_{t_j} - Z_j)^2 \right]^{0,5}.$$

4). Этапы вычисления 2 и 3 повторяются при различных размерах временного окна L .

5). Определяют коэффициент флуктуации первого порядка α как отношение логарифмов изменения F в зависимости от изменения L .

Коэффициенты ускорения и замедления (AC и DC соответственно) сердечного ритма на основе применения метода усреднения сигналов с устранением фазы определяются следующим образом.

Коэффициенты ускорения и замедления (AC и DC соответственно) сердечного ритма на основе применения метода усреднения сигналов с устранением фазы определяются следующим образом.

1). На первом этапе из последовательности длительностей кардиоинтервалов выделяют якорные узлы ускорения и замедления. Кардиоинтервал считается якорной точкой замедления, если значение его длительности превосходит длительность предыдущего кардиоинтервала, если длительность текущего кардиоинтервала меньше длительности предыдущего, то

кардиоинтервал считается якорной точкой ускорения. Для увеличения помехоустойчивости определения коэффициентов ускорения/замедления на первом этапе могут вводиться дополнительные условия, например, на максимально допустимую величину различий между длительностями двух последовательных кардиоинтервалов.

2). Далее для каждой якорной точки ускорения или замедления из исходной последовательности кардиоинтервалов формируется опорный фрагмент, в середине которого должна находиться якорная точка. Оптимальный выбор ширины окна формирования опорного фрагмента зависит от размера исходной выборки кардиоинтервалов и выбирается обычно в пределах от 12 до 60 кардиоинтервалов [11].

3). Сформированные опорные сегменты усредняются отдельно для всех якорных точек ускорения и замедления соответственно. В результате формируются две интегральные кривые ускорения и замедления, типичный вид которых представлен на рис. 1.

4). На заключительном этапе показатели AC и DC вычисляются по одинаковой формуле:

$$DC(AC) = \frac{Q(0) + Q(1) - Q(-1) - Q(-2)}{4},$$

где Q – значение усредненной длительности соответствующих кардиоинтервалов на интегральной кривой ускорения или замедления; $Q(0)$ – усредненное значение длительности всех кардиоинтервалов, соответствующих якорным точкам ускорения или замедления.

Для исследования чувствительности рассмотренных показателей ВСР необходимо создать математические модели сердечного ритма для различных состояний сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования в области математического анализа сердечного ритма показали, что распределение последовательности длительностей кардиоинтервалов, зарегистрированных у здорового человека в течение длительного промежутка времени, описывается нормальным законом распределения [1,2]; иными словами, регуляция ритма сердца со стороны функциональных систем организма подобна гауссовскому процессу, при этом характеристики самоподобия сердечного ритма в данном случае соответствуют розовому шуму (или мерцательному фликкер-шуму) [7].

При развитии большинства сердечно-сосудистых патологий наблюдается снижение активности регуляторных процессов, изменение спектральной структуры, характеристик самоподобия и общего уровня ВСР [1–3,5–8]. Воз-

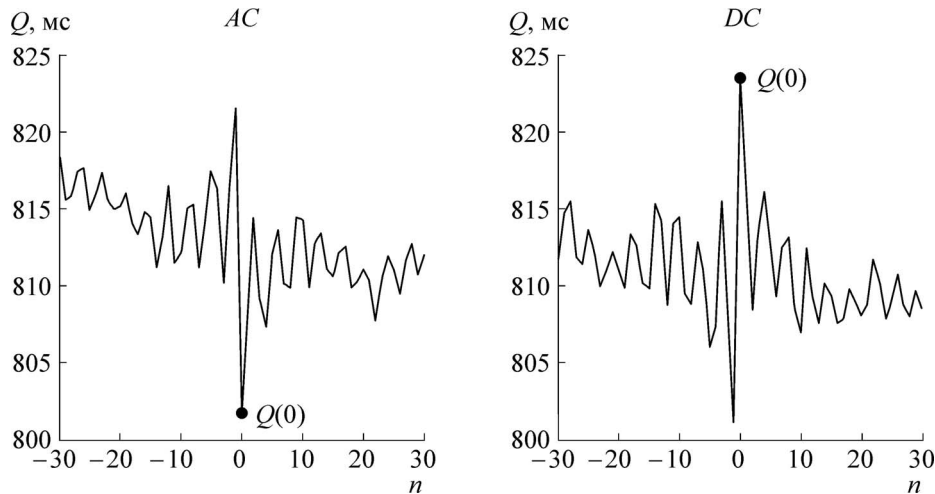


Рис. 1. Интегральные кривые ускорения (AC) и замедления (DC); ширина окна формирования сегмента равна 30 кардиоинтервалам.

растные изменения и/или развитие сердечно-сосудистых патологий приводят к снижению ВСП, характеристики самоподобия сердечного ритма становятся подобными броуновскому шуму (коричневому шуму) [7]. В данном случае регуляция ВСП со стороны функциональных систем организма может быть описана винеровским процессом.

В данной работе предлагается использовать в качестве имитационной модели сердечного ритма последовательность случайных чисел, определяемую как:

$$RR(n) = RR_0 + \gamma \xi(n),$$

где RR_0 – среднее значение длительностей кардиоинтервалов из диапазона физиологической адекватности: 500–2000 мс; γ – среднеквадратичное отклонение массива длительностей кардиоинтервалов $RR(n)$, определяемое активностью регуляторных процессов автономной нервной системы человека; $\xi(n)$ – массив случайных чисел с нулевым средним и единичным среднеквадратичным отклонением, характеризующийся определенными характеристиками самоподобия в зависимости от преобладающего шумового процесса.

Генерирование различных шумовых процессов в зависимости от модели состояния сердечно-сосудистой системы осуществлялось в среде компьютерных вычислений MATLAB R2013 путем цифровой фильтрации выборки нормально распределенного белого гауссова шума следующим образом.

1). Вычисление дискретного преобразования Фурье от исходной выборки нормально распределенных случайных чисел.

2). Модификация полученных коэффициентов Фурье-преобразования следующим образом:

$$F'(i) = \left(\frac{i}{N}\right)^{-\frac{\beta}{2}} F(i),$$

где i – номер отсчета спектральных коэффициентов Фурье-преобразования; N – размер анализируемой выборки кардиоинтервалов; β – степенной показатель функции спектральной плотности мощности $S \sim f^{-\beta}$ ($\beta = 0$ для белого шума; $\beta = 2$ для коричневого (броуновского) шума; $\beta = 1$ для розового (фликкер) шума); $F(i)$ – исходные коэффициенты Фурье-преобразования; $F'(i)$ – модифицированные коэффициенты Фурье-преобразования.

3). Вычисление обратного преобразования Фурье от модифицированных коэффициентов $F'(i)$ для формирования массива случайных чисел $\xi(n)$.

Параметры предлагаемой в данной работе математической модели состояния сердечно-сосудистой системы приведены в табл. 1. Основными параметрами, определяющими состояние, являются степенной показатель спектральной плотности мощности последовательности длительностей кардиоинтервалов β и среднеквадратичное отклонение γ .

Для практических исследований чувствительности рассматриваемых показателей ВСП были проанализированы выборки кардиоинтервалов, зарегистрированные в течении 5 мин в двух группах обследуемых: первая группа состояла из 20 здоровых молодых мужчин без

Таблица 1. Модель состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа ВСР

Параметр β	1	1,2	1,4	1,6
Параметр γ , мс	60	50	40	30
Состояние, n	1	2	3	4
Описание состояния	Норма	Группа риска	Раннее развитие патологии	Стадия заболевания

выраженных сердечно-сосудистых патологий (средний возраст $31,0 \pm 5,9$ лет), вторая группа включала в себя 27 людей с хронической ишемической болезнью сердца (средний возраст 45 ± 9 лет). Все испытуемые были проинформированы о содержании и целях исследования и дали добровольное письменное согласие на свое участие.

Исследования проводили в условиях Областной клинической больницы имени В.Д. Середявина (Самара) и были одобрены этическим комитетом учреждения. Регистрацию биосигналов у всех испытуемых выполняли в период с 10^{00} до 12^{00} , в тихой комнате при 22°C . Все лекарственные препараты отменяли за 12 ч до обследования, обследуемых просили воздержаться от употребления алкоголя, кофеинсодержащих напитков и никотина за 7 ч до исследования.

Регистрацию электрокардиографического сигнала проводили с помощью сертифицированного компьютерного электрокардиографа, имеющего стандартные технические характеристики: полоса пропускания по уровню -3 дБ 0,05–100 Гц; частота дискретизации 1000 Гц;

разрядность аналого-цифрового преобразования 16 бит. Сигнал регистрировали во II стандартном отведении в положении сидя в условиях физического и эмоционального покоя обследуемого. Компьютерную обработку электрокардиографического сигнала, включая этапы цифровой фильтрации сигнала, обнаружения характерных точек, формирования массива длительностей кардиоинтервалов и определения показателей ВСР, осуществляли в пакете инженерных вычислений Matlab R2013a.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows. Для оценки достоверности средних показателей в сравниваемых группах применяли непараметрический U -критерий Манна–Уитни, все данные представлены в виде $M \pm SD$; различия считались достоверными при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В силу того, что анализируемые показатели ВСР имеют различную размерность и диапазон изменения, то все показатели были приведены к нормированным значениям f следующим образом:

$$f = \frac{f_n}{f_1},$$

где f_1 – значение показателя ВСР при состоянии $n = 1$ («норма»); f_n – значение показателя ВСР при n -м состоянии, отличном от нормы.

На рис. 2 показаны зависимости изменения показателей ВСР от изменения состояния сердечно-сосудистой системы (более подробно см. табл. 1). Зависимости были получены при $RR_0 = 1000$ мс.

Значения теоретической чувствительности S_T анализируемых показателей ВСР, приведенные в табл. 2, были рассчитаны следующим образом:

$$S_T = \frac{|\Delta f|}{f_1},$$

где S_T – величина теоретической чувствительности показателя ВСР; Δf – изменение показателя

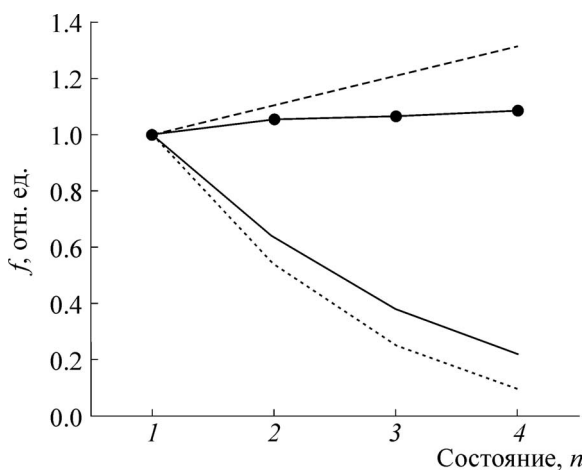


Рис. 2. Зависимости изменения показателей ВСР от состояния сердечно-сосудистой системы: пунктирная линия – коэффициент флуктуации α ; точечная линия – $RMSSD$; кружки – показатель Хёрста H ; сплошная линия – показатель замедления сердечного ритма DC (показатель ускорения AC демонстрирует схожий характер изменений по абсолютной величине).

Таблица 2. Значения чувствительности показателей ВСР к изменению состояния сердечно-сосудистой системы

Показатель ВСР	Чувствительность S_1	Чувствительность S_2	Чувствительность S_T	Чувствительность S_P
Коэффициент флуктуации α	0,22	0	0,19	0,15
$RMSSD$	0,82	0,50	0,79	0,47
Показатель Хёрста H	0,09	0	0,07	Не использовался
Показатель замедления DC	0,67	0,45	0,74	0,53
Показатель ускорения AC	0,67	0,45	0,74	0,57

Таблица 3. Значения показателей ВСР для исследуемых групп больных и здоровых людей

Показатель ВСР	Группа здоровых людей	Группа людей с патологиями	p -значение
Коэффициент флуктуации α	$0,91 \pm 0,08$	$0,77 \pm 0,12$	0,004
$RMSSD$, мс	$35,48 \pm 14,13$	$18,9 \pm 8,34$	0,002
Показатель замедления DC , мс	$14,58 \pm 4,83$	$6,88 \pm 3,34$	0,0004
Показатель ускорения AC , мс	$-15,42 \pm 4,82$	$-6,57 \pm 3,31$	0,0003

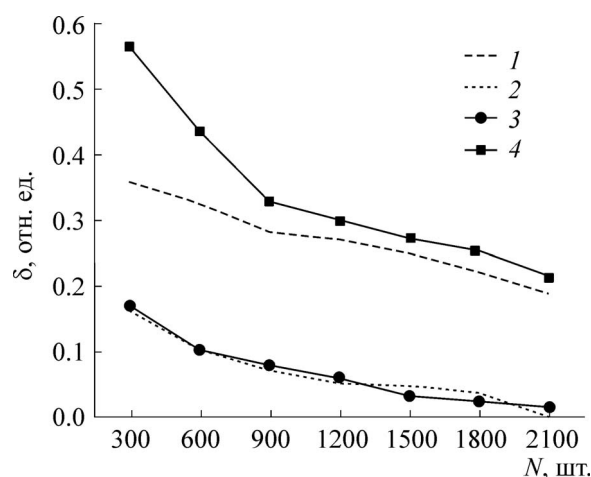
теля ВСР при переходе от состояния нормы ($n = 1$) сердечно-сосудистой системы к стадии заболевания ($n = 4$).

Аналогичным образом в соответствии с моделью состояния (табл. 1) отдельно были определены значения чувствительности показателей ВСР к изменению характеристик самоподобия сердечного ритма (S_1) и изменению активности автономной регуляции (S_2). Чувствительность S_1 определяли при изменении степенного показателя спектральной плотности мощности β от 1 до 1,6 при постоянном значении среднеквадратичного отклонения длительностей кардиоинтервалов $\gamma = 60$ мс. Чувствительность S_2 определяли путем изменения среднеквадратичного отклонения длительностей кардиоинтервалов γ от 30 мс до 70 мс при постоянном значении степенного показателя спектральной плотности мощности $\beta = 1$.

Достоверность используемых оценок показателей ВСР зависит от ряда методических факторов, в частности от размера анализируемой выборки длительностей кардиоинтервалов [2,13,14]. Величина методической погрешности в данном случае может быть определена как относительное отклонение показателей ВСР для модельной последовательности кардиоинтервалов, сформированной при априорно значимом количестве кардиоинтервалов (например, при $N = 10^5$), от показателей, полученных при ограниченном объеме выборки. На рис. 3 приведены зависимости изменения относительной

погрешности определения показателей ВСР δ от объема выборки кардиоинтервалов N . Зависимости были получены при следующих параметрах модели: $RR_0 = 1000$ мс; $\gamma = 60$ мс; $\beta = 1$.

В табл. 3 приведены значения показателей ВСР для исследуемых групп больных и здоровых людей; данные представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее значение показателя ВСР, SD – среднеквадратичное отклонение), разли-

**Рис. 3.** Зависимости изменения относительной погрешности δ определения показателей ВСР от объема выборки кардиоинтервалов N (1 – показатель замедления сердечного ритма DC ; 2 – коэффициент флуктуации α ; 3 – показатель Хёрста H ; 4 – $RMSSD$).

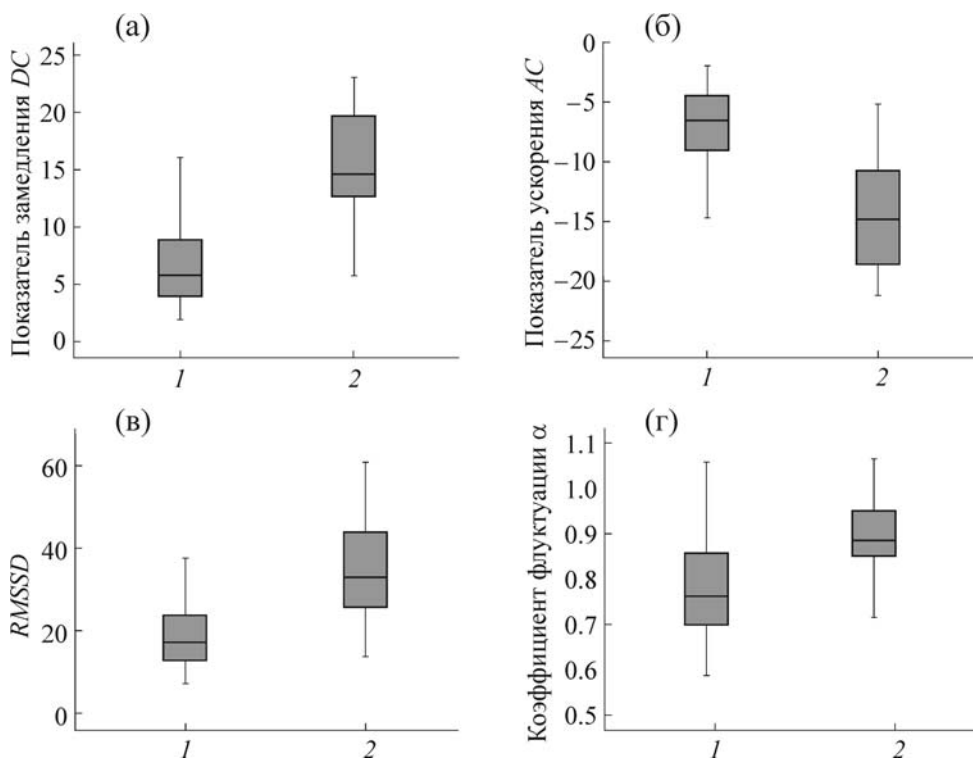


Рис. 4. Диаграммы размаха показателей ВСП для двух групп обследуемых людей: 1 – группа людей с хронической ишемической болезнью сердца; 2 – контрольная группа здоровых людей.

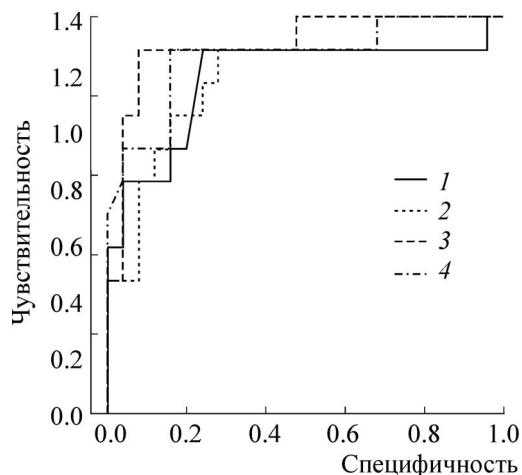


Рис. 5. Кривые ошибок бинарной классификации состояния исследуемых групп пациентов с использованием показателей ВСП: 1 – коэффициент флуктуации α ; 2 – $RMSSD$; 3 – показатель замедления сердечного ритма DC ; 4 – показатель ускорения сердечного ритма AC .

чия считались достоверными при $p < 0,01$. На рис. 4 приведены диаграммы размаха (Box-and-Whisker plot или «ящик с усами»), на которых указаны медиана, 75% и 25% перцентили, а также максимальные и минимальные значения показателей ВСП для двух групп обследуемых людей.

Практическая чувствительность рассматриваемых показателей ВСП S_p оценивалась аналогично теоретической чувствительности, при этом под Δf понималось абсолютное изменение средних показателей ВСП в группе здоровых и больных людей; результаты оценки практической чувствительности приведены в табл. 2. Показатель Хёрста был исключен из практических исследований в силу чрезвычайно низкой чувствительности к изменению состояния сердечно-сосудистой системы человека.

Количественная оценка точности и достоверности используемых показателей при принятии решения о распознавании патологии в контексте медицинской диагностики определяется статистическими показателями чувствительности и специфичности [15]. Проведем оценку чувствительности и специфичности классификации исследуемых пациентов по бинарной шкале патология/норма с использованием рассматриваемых показателей ВСП. Кривые ошибок бинарной классификации (Receiver Operating Characteristic – ROC-кривые) в рамках кардиологического скрининга по обнаружению хронической ишемической болезни сердца среди исследуемых групп пациентов с использованием показателей ВСП представлены на рис. 5. Для количественной оценки качества

бинарной классификации для каждого показателя ВСП была рассчитана величина площади под ROC кривой (AUC), результаты вычисления приведены в табл. 4.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что рассмотренные показатели ВСП способны теоретически оценивать изменение активности регуляторных процессов автономной нервной системы и характеристик самоподобия сердечного ритма, при этом наивысшей чувствительностью отличаются статистический показатель *RMSSD*, а также показатели ускорения и замедления сердечного ритма. Проведенные практические исследования показали, что предлагаемая в работе имитационная модель сердечного ритма корректно описывает изменения в характеристиках самоподобия сердечного ритма для всех рассматриваемых показателей ВСП, за исключением коэффициента флуктуации сердечного ритма при развитии ишемических патологий.

Коэффициенты ускорения и замедления сердечного ритма, определяемые на основе применения метода усреднения сигнала с устранением фазы, характеризуются также наилучшими показателями специфичности и чувствительности распознавания хронической ишемической болезни сердца при проведении клинического кардиологического скрининга. Показатели нелинейной динамики обладают наименьшей чувствительностью к изменению состояния сердечно-сосудистой системы как для рассматриваемой математической модели последовательности длительностей кардиоинтервалов, так и при проведении клинических исследований, но при этом коэффициент флуктуации демонстрирует хорошие результаты классификации состояния обследуемых людей в условиях кардиологического скрининга.

Анализ методических погрешностей определения исследуемых показателей ВСП, возникающих при сокращении объема анализируемой выборки кардиоинтервалов показал, что наименьшие отклонения характерны для показателей нелинейной динамики. В то же время статистический показатель *RMSSD* обладает значительной погрешностью и не может быть рекомендован к использованию в диагностических системах экспресс-оценки состояния сердечно-сосудистой системы человека.

Для экспресс-систем кардиологического скрининга наиболее перспективными для использования представляются методики оценки ускорения (замедления) и нелинейной динамики сердечного ритма, обладающие высокими по-

Таблица 4. Значения площади под кривыми ошибок бинарной классификации (AUC)

Показатель ВСП	AUC
Коэффициент флуктуации α	0,845
<i>RMSSD</i>	0,857
Показатель замедления <i>DC</i>	0,930
Показатель ускорения <i>AC</i>	0,898

казателями чувствительности и специфичности диагностирования состояния сердечно-сосудистой системы человека и небольшими значениями возникающих методических погрешностей.

В заключение необходимо отметить, что теоретическая оценка чувствительности показателей ВСП является нетривиальной задачей, на результаты исследования может оказывать влияние используемая математическая модель формирования последовательности длительностей кардиоинтервалов. Предлагаемый в данной работе подход к формированию модельных выборок кардиоинтервалов на основе генерирования шумовых процессов с различной степенью самоподобия демонстрирует адекватные проведенным клиническим исследованиям результаты при использовании как классических статистических оценок, так и современных методов нелинейного анализа ВСП.

Исследования выполнены при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности (код проекта 12.2013.2014/К, номер государственной регистрации: 114121670017).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. М. Баевский, О. И. Кириллов и С. З. Клецкин, *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе* (Наука, М., 1994).
2. *Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology*, *Circulation* **93** (5), 1043 (1996).
3. Р. М. Баевский и Г. Г. Иванов, *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения* (Медицина, М., 2000).
4. I. Constant, et al. *Clin. Sci.* **97**, 391 (1999).
5. B. Pomeranz, et al., *Amer. J. Physiol.* **248**, 151 (1985).
6. H. Timo, *J. Amer. College of Cardiology* **37** (5), 1395 (2001).
7. H. Timo, *Amer. J. Cardiol.* **87**, 178 (2001).
8. N. Hotta, et al., *Biomedicine and Pharmacotherapy* **59**, 45 (2005).

9. H. E. Hurst, Trans. Amer. Soc. Civil Engineers **116**, 770 (1951).
10. C. K. Peng, Physiol. Rev. E **49**, 1685 (1994).
11. A. Bauer, et al., Lancet. **367**, 1674 (2006).
12. A. Bauer, et al., Physica A **364**, 423 (2006).
13. A. A. Fedotov, Measurement Techniques **56** (5), 524 (2013).
14. A. A. Fedotov, A. S. Akulova, and S. A. Akulov, in IFMBE Proc. 6th Europ. Conf. of the Intern. Federation for Medical and Biological Engineering, **45**, 102 (2015).
15. D. G. Altman and J. M. Bland, Brit. Med. J. **308**, 1552 (1994).

Theoretical and Clinical Estimation of Sensitivity of Heart Rate Variability Indices

A.A. Fedotov*, A.S. Akulova*, and P.A. Lebedev**

**Samara National Research University named after academician S.P. Korolev,
Moskovskoe shosse 34, Samara, 443086 Russia*

***Samara State Medical University, Chapayevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia*

The application of modern mathematical methods of processing nonstationary quasi-periodic data for analysis of heart rate variability was considered. Algorithms for calculating novel heart rate variability indices were described in detail. The mathematical models for simulating artificial cardiac beat-to-beat intervals that take into account the presence of various noise processes were created. The state model of the cardiovascular system based on heart rate variability analysis was developed. The theoretical sensitivity of heart rate variability indices to the change of the state of the cardiovascular system for the artificially simulated data was estimated. The clinical study of considered heart rate variability indices in screening diagnostics of chronic ischemic heart disease was carried out.

Keywords: heart rate variability, sensitivity, Hurst exponent, the coefficient of fluctuation, acceleration capacity of heart rate, deceleration capacity of heart rate