

простым формулам для круглых пучков. Проведенные в работе сравнения результатов, полученных по предлагаемому методу и методом Монте-Карло, показали их хорошее совпадение.

#### Список литературы:

1. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international Code of Practice for dosimetry based on standard dose to water / IAEA. Technical Report Series № 398. Vienna. 2000.
2. Alfonso R., Andreo P., Capote R. et al. A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields // Med. Phys. 2008. Vol. 35. № 11. PP. 5179-5186.
3. IPEM. Small field MV photon dosimetry / Technical Report 103. Institute of Physics in Engineering and Medicine. York. 2010.
4. Bouchard H., Seuntjens J., Duane S. et al. Detector dose response in megavoltage small photon beams. I. Theoretical concepts // Med. Phys. 2015. Vol. 42. № 10. PP. 6033-6047.
5. Казанцев П.В., Климанов В.А. Применение ионизационного метода в дозиметрии фотонных терапевтических пучков малого размера // Медицинская физика. 2010. Т. 47. № 3. С. 14-22.
6. Климанов В.А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В.В. Радиационная дозиметрия. – М.: Изд. НИЯУ МИФИ, 2014.
7. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. – М.: НИЯУМИФИ, 2011.
8. Ahnesjo A., Saxner M., Trepp A. A pencil beam model for photon dose calculation // Med. Phys. 1992. Vol. 19. PP. 263-273.
9. Климанов В.А., Козлов Е.Б., Трошин В.С. и др. Библиотека интегральных дозовых ядер для расчета дозовых распределений в лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45. № 5. С. 55-61.
10. Климанов В.А., Моисеев А.Н., Могиленец Н.Н. Дозовое ядро дифференциального тонкого луча фотонов со спектром терапевтического аппарата «Рокус» и его аналитическая аппроксимация // Медицинская физика. 2014. Т. 4. № 64. С. 5-13.
11. Климанов В.А., Моисеев А.Н., Могиленец Н.Н. Аналитическая аппроксимация дозового ядра тонкого луча фотонов со спектром терапевтического аппарата «Рокус» // Медицинская физика. 2015. Т. 2. № 66. С. 7-15.
12. Климанов В.А., Моисеев А.Н., Колыванова М.А. и др. Дозовые ядра тонкого и дифференциального тонкого лучей фотонов со спектром терапевтического аппарата «Рокус» с источником Со-60 и их аналитическая аппроксимация // Вестник МГУ. Физика и астрономия. 2016. Т. 71. № 4. С. 432-440.

Владимир Александрович Климанов,  
д-р физ.-мат. наук, профессор,  
НИЯУ «МИФИ»,  
МГУ им. М.В. Ломоносова,  
Мария Александровна Колыванова,  
и.о. заведующего лабораторией,  
ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,  
Алексей Николаевич Моисеев,  
канд. физ.-мат. наук, медицинский физик,  
ООО «Медскан»,  
Жаннета Жамильевна Галютдинова,  
зав. лабораторией медицинской физики,  
ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,  
г. Москва,  
e-mail: vaklimanov@mphfi.ru

---

А.А. Федотов

## Оценка чувствительности нелинейных методов анализа вариабельности сердечного ритма

### Аннотация

Рассматривается применение современных методов математической обработки нестационарных квазипериодических данных для анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Подробно описаны методики определения новых показателей нелинейного анализа ВСР. Разработаны имитационные модели сердечного ритма с учетом присутствия различных шумовых процессов. Разработана модель состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа ВСР. Получена теоретическая оценка чувствительности показателей ВСР к изменению состояния сердечно-сосудистой системы для модельных данных.

### Введение

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].

В настоящее время неизученными остаются вопросы теоретической применимости различных методов математической обработки случайных данных к оценке ВСР, например оценка чувствительности различных показателей ВСР, в том числе на основе разработки и анализа различных имитационных моде-

лей сердечного ритма. Рассматриваемая работа посвящена вопросам прикладного использования современных методов математической обработки нестационарных данных к анализу ритма сердца, а также теоретической оценке чувствительности различных показателей ВСР к изменению состояния сердечно-сосудистой системы на основе рассмотрения имитационных моделей сердечного ритма.

### Материалы и методы

Комплексное взаимодействие разнообразных факторов, оказывающих влияние на сердечный ритм, обуславливает нелинейный характер изменений его показателей. Для их описания применяют методы нелинейной динамики, в частности фрактальный анализ временных последовательностей, оценивающий меру сложности и степень самоподобия данных.

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 ВСР:

- 1) классический статистический показатель  $RMSSD$  (выражается в миллисекундах):

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

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

- 2) коэффициент флуктуации  $\alpha$ , определяемый с помощью флуктуационного анализа с устранением трендов (в англоязычной литературе – Detrended Fluctuation Analysis, DFA) [4]. Метод DFA позволяет проводить изучение структуры различных процессов, в том числе и нестационарных, с точки зрения статистического самоподобия;
- 3) емкости акселерации  $AC$  и децелерации  $DC$  сердечного ритма, имеющие высокую чувствительность к определению риска внезапной сердечной смерти и являющиеся значимыми предикторами выживания пациентов после перенесенного инфаркта миокарда [5]. 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) [6].

Алгоритм вычисления коэффициента флуктуации  $\alpha$  включает в себя следующие этапы [4]:

- 1) из временной последовательности длительностей КИ  $X$  формируется кумулятивная сумма следующим образом:

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

где  $X_i$  – значение длительности  $i$ -го КИ;  $t$  – переменная, изменяющаяся от 1 до величины размера исходной выборки КИ  $X$ ;

- 2) 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) 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  $\alpha$  как отношение логарифмов изменения  $F$  в зависимости от изменения  $L$ .

Емкости акселерации и децелерации ( $AC$  и  $DC$  соответственно) сердечного ритма на основе применения метода усреднения сигналов с устранением фазы определяются следующим образом:

- 1) из последовательности длительностей КИ выделяют якорные узлы акселерации и децелерации. КИ считается якорной точкой децелерации, если значение его длительности превосходит длительность предыдущего КИ, а если длительность текущего КИ меньше длительности предыдущего, то КИ считается якорной точкой акселерации;
- 2) для каждой якорной точки акселерации или децелерации из исходной последовательности КИ формируется опорный фрагмент, в середине которого должна находиться якорная точка. Оптимальный выбор ширины окна формирования опорного фрагмента зависит от размера исходной выборки КИ и выбирается обычно в пределах от 12 до 60 КИ [5];
- 3) сформированные опорные сегменты усредняются отдельно для всех якорных точек акселерации или децелерации соответственно. В результате формируются две интегральные кривые акселерации или децелерации, типичный вид которых представлен на рис. 1;
- 4) на заключительном этапе  $AC$  и  $DC$  вычисляются по одинаковой формуле

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

где  $Q$  – значение усредненной длительности соответствующих КИ на интегральной кривой акселерации или децелерации;  $Q(0)$  – усредненное значение длительности всех КИ, соответствующих якорным точкам акселерации или децелерации.

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 КИ, зарегистрированных у здорового человека в течение длительного промежутка времени, описывается нормальным законом распределения [1], [2].

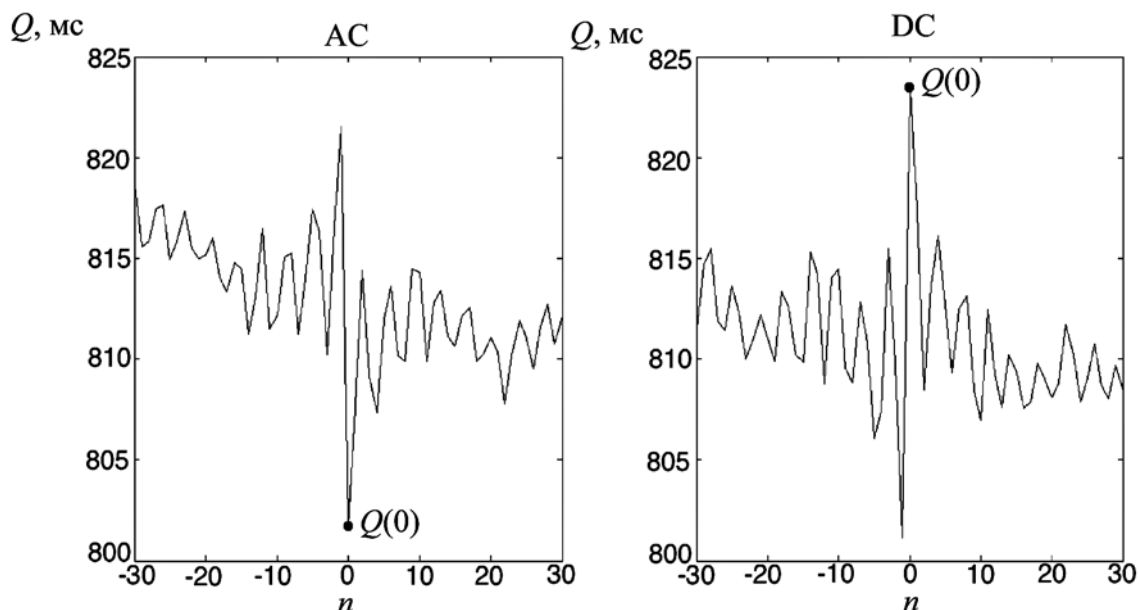


Рис. 1. Интегральные кривые акселерации ( $AC$ ) и децелерации сердечного ритма ( $DC$ ); ширина окна формирования сегмента равна 60 КИ

при этом характеристики самоподобия сердечного ритма в данном случае соответствуют розовому шуму (фликкер-шуму) [7].

При развитии большинства сердечно-сосудистых патологий наблюдаются снижение активности регуляторных процессов, изменение спектральной структуры, характеристик самоподобия и общего уровня ВСП [1]-[3], [8]. Возрастные изменения или развитие сердечно-сосудистых патологий приводят к снижению ВСП, характеристики самоподобия сердечного ритма становятся подобными броуновскому шуму (коричневому шуму) [7].

В рассматриваемой работе предлагается использовать в качестве имитационной модели сердечного ритма последовательность случайных чисел

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

где  $RR_0$  – среднее значение длительностей КИ из диапазона физиологической адекватности 500...2000 мс;  $\gamma$  – среднеквадратичное отклонение массива длительностей КИ  $RR(n)$ , 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 гауссового шума следующим образом:

- 1) вычисление дискретного преобразования Фурье от исходной выборки нормально распределенных случайных чисел;
- 2) модификация полученных коэффициентов Фурье-преобразования:

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

где  $i$  – номер отсчета спектральных коэффициентов Фурье-преобразования;  $N$  – размер анализируемой выборки КИ;  $\beta$  – 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 рассматриваемой работе математической модели состояния сердечно-сосудистой системы приведены в *табл. 1*. Основными параметрами, определяющими состояние, являются степенной показатель спектральной плотности мощности последовательности длительностей КИ  $\beta$  и среднеквадратичное отклонение  $\gamma$ .

Таблица 1

Модель состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа ВСП

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

## Результаты

В силу того, что анализируемые показатели ВСП имеют различную размерность и диапазон изменения, все показате-

ли были приведены к нормированным значениям  $f$  следующим образом:

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

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

На *рис. 2* показаны зависимости изменения показателей ВСП от изменения состояния сердечно-сосудистой системы (более подробно см. *табл. 1*): 1 – коэффициент флуктуации  $\alpha$ ; 2 –  $RMSSD$ ; 3 – емкость децелерации  $DC$  (емкость акселерации  $AC$  демонстрирует схожий характер изменений по абсолютной величине). Зависимости были получены при  $RR_0 = 1000$  мс.

Значения чувствительности  $S_T$  анализируемых показателей ВСП приведены в *табл. 2* и были рассчитаны следующим образом:

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

где  $S_T$  – величина чувствительности показателя ВСП;  $\Delta f$  – изменение показателя ВСП 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 ВСП к изменению характеристик самоподобия сердечного ритма ( $S_1$ ) и изменению активности автономной регуляции ( $S_2$ ).

Таблица 2

Значения чувствительности показателей ВСП к изменению состояния сердечно-сосудистой системы

Показатель ВСП	Чувствительность $S_1$	Чувствительность $S_2$	Чувствительность $S_T$
Коэффициент флуктуации $\alpha$	0,22	0	0,19
$RMSSD$	<b>0,82</b>	<b>0,50</b>	<b>0,79</b>
Емкость децелерации $DC$	0,67	0,45	0,74
Емкость акселерации $AC$	0,67	0,45	0,74

Чувствительность  $S_1$  определялась при изменении степенного показателя спектральной плотности мощности  $\beta$  от 1 до 1,6 при постоянном значении среднеквадратичного отклонения длительностей КИ  $\gamma = 60$  мс. Чувствительность  $S_2$  определялась путем изменения среднеквадратичного отклонения длительностей КИ  $\gamma$  от 30 до 70 мс при постоянном значении степенного показателя спектральной плотности мощности  $\beta = 1$ .

Достоверность используемых оценок показателей ВСП зависит от ряда методических факторов, в частности от размера анализируемой выборки длительностей КИ [2], [9]. Величина методической погрешности в данном случае может быть определена как относительное отклонение показателей ВСП для модельной последовательности КИ, сформированной при априорно значимом количестве КИ (например, при  $N = 10^5$ ), от показателей, полученных при ограниченном объеме выборки.

На *рис. 3* показаны зависимости изменения относительной погрешности определения показателей ВСП от объема выборки КИ. Зависимости были получены при следующих параметрах модели:  $RR_0 = 1000$  мс;  $\gamma = 60$  мс;  $\beta = 1$ .

## 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 емкости акселерации и децелерации сердечного ритма. Коэффициент флуктуации обладает наименьшей чувствительностью к изменению состояния сердечно-сосудистой системы для рассматриваемой математической модели последовательности длительностей КИ.

Анализ методических погрешностей определения исследуемых показателей ВСП, возникающих при сокращении объема анализируемой выборки КИ, показал, что наименьшие отклонения характерны для коэффициента флуктуации. 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 неинвазивного кардиологического скрининга наиболее перспективной для практического применения представляется методика оценки емкости акселерации (децелерации) сердечного ритма, обладающая высокими показателями чувствительности и малыми значениями возникающих методических погрешностей.

*Список литературы:*

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1994. 222 с.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93 (5). PP. 1043-1065.

3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Медицина, 2000. 295 с.
4. Peng C.K. Mosaic organization of DNA nucleotides // Physiology Review E. 1994. Vol. 49. PP. 1685-1689.
5. Bauer A. et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: Cohort study // Lancet. 2006. Vol. 367. PP. 1674-1681.
6. Bauer A. et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data // Physica A. 2006. Vol. 364. PP. 423-434.
7. Timo H. Fractal Analysis and Time- and Frequency-Domain Measures of Heart Rate Variability as Predictors of Mortality in Patients With Heart Failure // American Journal of Cardiology. 2001. Vol. 87. PP. 178-182.
8. Hotta N. et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people – longitudinal investigation for the longevity and aging in Hokkaido County study // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2005. Vol. 59. PP. 45-48.
9. Федотов А.А. Погрешности определения показателей нелинейной динамики сердечного ритма // Измерительная техника. 2013. № 5. С. 39-42.

Александр Александрович Федотов,  
канд. техн. наук, доцент,  
кафедра лазерных и биотехнических систем,  
ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»,  
г. Самара,  
e-mail: fedoaleks@yandex.ru

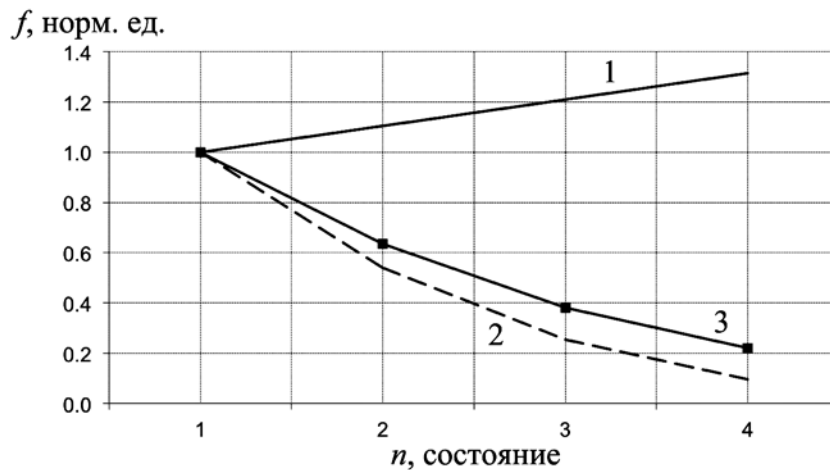


Рис. 2. Зависимости изменения показателей ВСП от состояния сердечно-сосудистой системы: 1 –  $\alpha$ ; 2 –  $RMSSD$ ; 3 –  $DC$

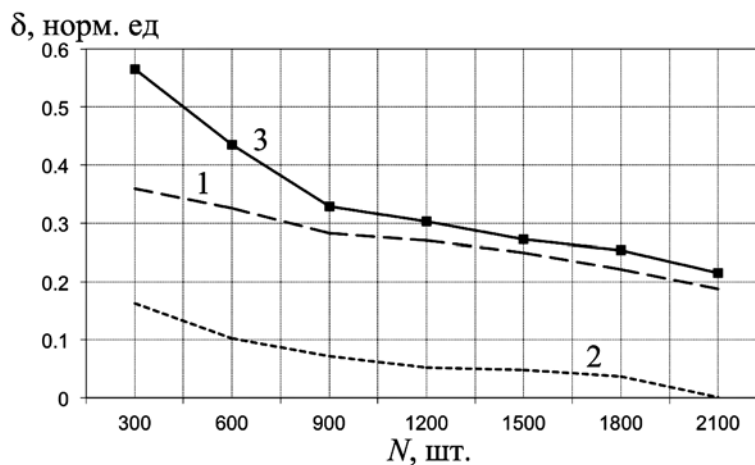


Рис. 3. Зависимости изменения относительной погрешности определения показателей ВСП  $\delta$  от объема выборки КИ  $N$ : 1 –  $DC$ ; 2 –  $\alpha$ ; 3 –  $RMSSD$