

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО ”  
Факультет електроніки  
Кафедра електронної інженерії

"На правах рукопису"

УДК 612.176.2

«До захисту допущено»  
Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ В.І. Тимофєєв  
“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## Магістерська дисертація

зі спеціальності 153 мікро- та наносистемна техніка

на тему: Математичний аналіз варіабельності ритму серця під час сну для  
визначення стану організму

Виконав: студент 2 курсу, групи ДМ-91мп

Ярош Ігор Олександрович

(прізвище, ім'я, по батькові)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Науковий керівник доц. каф. ЕІ, доц., к.т.н. О.П. Шуляк

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Консультант з інформаційних питань доц., к.т.н. А.О. Попов

(назва розділу)

(вчені ступінь та звання, прізвище, ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Рецензент \_\_\_\_\_

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає  
запозичень з праць інших авторів без відповідних  
посилань.

Студент \_\_\_\_\_

(підпис)

Київ - 2020 року

**Національний технічний університет України  
“Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”**

Факультет електроніки  
Кафедра електронної інженерії  
Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною  
програмою  
Спеціальність 153 мікро- та наносистемна техніка

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

В.І. Тимофєєв

“ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**З А В Д А Н Н Я  
НА МАГІСТЕРСЬКУ ДИСЕРТАЦІЮ СТУДЕНТУ**

Ярош Ігор Олександрович

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації Математичний аналіз варіабельності ритму серця під час сну для визначення стану організму

Науковий керівник Шуляк Олександр Петрович к.т.н., доц.,

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від “05” листопада 2020 року №3241-с

2. Строк подання студентом дисертації 18 грудня 2020 року

3. Об'єкт дослідження - нелінійні параметри для аналізу варіабельності ритму серця

4. Вихідні дані – оцінка відмінності варіабельності ритму серця до та після епілептичного нападу у стані сну на основі нелінійних методів

5. Перелік питань, які потрібно розробити:

1 Розглянути засоби реєстрація та вимірювання ВСР

2 Дослідити методи аналізу ВСР

3 Дослідити фізіологічні прояви ВСР

4 Провести програмний розрахунок нелінійних параметрів ВСР за різний час до та після епілептичного нападу

5 Статистично оцінити зміну нелінійних параметрів після епілептичного нападу.

6. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу рисунок в тексті роботи, презентація до захисту

7. Орієнтовний перелік публікацій

8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Дослідження нелінійних параметрів ВСР під час сну у хворих на епілепсію	Попов А.О. доц. каф. ЕІ	01.10.20	06.12.2020

9. Дата видачі завдання 1 вересня 2020 року

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Аналіз літератури за тематикою роботи	01.10.20	
2	Розробка теоретичної частини дипломної роботи	18.10.20	
3	Проведення дослідження з аналізу даних	25.10.20	
4	Розробка практичної частини та отримання результатів	08.11.20	
5	Аналіз отриманих результатів	15.11.20	
6	Розробка стартап проекту	25.11.20	
7	Оформлення дисертації	06.12.20	
8	Підготовка до захисту	20.12.20	

Студент

\_\_\_\_\_

( підпис )

Науковий керівник роботи

\_\_\_\_\_

( підпис )

Ярош І.О.  
(прізвище та ініціали)

Шуляк О.П.  
(прізвище та ініціали)

## РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація: 92 с., 5 роз., 26 табл., 17 рис., 47 джерел

**ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, RR-ІНТЕРВАЛИ, КАРДИОГРАМА, НЕЛІНІЙНИЙ АНАЛІЗ, ЦИФРОВА ОБРОБКА СИГНАЛІВ, ЕПІЛЕПСІЯ**

**Актуальність теми.** Дослідження показують що пацієнтів із тривалою епілепсією багато судом пов'язано зі зміною тонусу вегетативної нервової системи (ВНС). Тонус ВНС можна оцінити за допомогою параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР). Кілька досліджень свідчать про те, що зміни тонусу ВНС, як правило, передують початку електроенцефалографічних змін (ЕЕГ), пов'язаних з епілептичними нападами, припускаючи, що зміни тонусу ВНС можуть бути використані в системах сигналізації та втручання.

Розпізнавання цих коротко- та довгострокових серцевих ефектів на основі аналізу ВСР нелінійними методами стане в нагоді при прогнозуванні судом і допоможе в індивідуальному лікуванні хворих.

**Метою дослідження** є виявлення відмінностей у нелінійних параметрах ВСР до та після епілептичного нападу.

Для досягнення поставленої мети потрібно виконати такі **задачі дослідження:**

- розглянути засоби реєстрація та вимірювання ВСР
- дослідити методи аналізу ВСР
- дослідити фізіологічні прояви ВСР
- провести програмний розрахунок нелінійних параметрів ВСР за різний час до та після епілептичного нападу
- статистично оцінити зміну нелінійних параметрів після епілептичного нападу.

**Об'єктом дослідження** є RR-інтервали до та після епілептичних нападів.

**Предметом дослідження** є застосування методів аналізу варіабельності ритму серця для отримання параметрів до- та після епілептичного нападу.

**Методи дослідження:** Приблизна ентропія (ApEn), Ентропія вибірки (SampEn), Ентропія перестановки (PE), Ентропія сингулярного розкладу (SvdEn), Спектральна ентропія (SE), Показник Херста (HE), Кореляційна розмірність (CD), Аналіз детермінованих коливань (DFA).

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у можливості створення систем для детектування епілептичних нападів з довготривалих записів серцевих скорочень та прогнозування нападів у хворих під час сну.

## ABSTRACT

Master's degree thesis: 92 pages, 5 chapters, 26 tables, 17 figures, 47 references  
HEART RATE VARIABILITY, RR-INTERVALS, CARDIOGRAPHY,  
NONLINEAR ANALYSIS, DIGITAL SIGNAL PROCESSING, EPILEPSY

**Actuality of theme.** Studies show that many patients with long-term epilepsy are associated with changes in the tone of the autonomic nervous system (ANS). VNS tone can be assessed using heart rate variability (HRV) parameters. Several studies suggest that changes in ANS tone usually precede the onset of electroencephalographic changes (EEG) associated with epileptic seizures, suggesting that changes in ANS tone can be used in signaling and intervention systems.

Recognition of these short- and long-term cardiac effects based on HRV analysis by nonlinear methods will be useful in predicting seizures and will help in the individual treatment of patients.

**The aim of the study** is to identify differences in the nonlinear parameters of HRV before and after an epileptic seizure.

To achieve this goal you need to perform the **following research tasks**:

- consider the means of registration and measurement of HRV
- to investigate the methods of HRV analysis
- to investigate the physiological manifestations of HRV
- to perform a program calculation of nonlinear HRV parameters at different times before and after an epileptic seizure
- statistically evaluate the change in nonlinear parameters after an epileptic seizure.

**The object of the study** is the RR intervals before and after epileptic seizures.

**The subject of the study** is the use of methods for analyzing heart rate variability to obtain parameters before and after an epileptic seizure.

**Research methods:** Approximate entropy (ApEn), Sampling entropy (SampEn), Permutation entropy (PE), Singular decomposition entropy (SvdEn), Spectral entropy (SE), Hearst index (HE), Correlation dimension (CD), Deterministic oscillation analysis (DFA).

**The practical significance of the results** is the possibility of creating systems for detecting epileptic seizures from long-term recordings of heart contractions and predicting seizures in patients during sleep.

## ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАКИ	10
ВСТУП	11
1 РЕЄСТРАЦІЯ ТА ВИМІРЮВАННЯ ВСР	13
1.1 Методи диференціації	17
1.1.1 Просте високошвидкісне визначення ширини QRS-комплексів	17
1.1.2 Високошвидкісний алгоритм визначення QRS-комплексів	18
1.2 Методи зіставлення з шаблоном	19
1.2.1 Шаблон взаємної кореляції	19
1.2.2 Віднімання шаблону	20
Висновки до розділу 1	21
2 МЕТОДИ АНАЛІЗУ ВСР	23
2.1 Методи часової області	23
2.1.1 Статистичні методи	23
2.1.2 Геометричні методи	24
2.2 Методи частотної області	26
2.3 Нелінійні методи	28
2.3.1 Аналіз детермінованих коливань (DFA)	29
2.3.2 Фрактальна розмірність (FD)	31
2.3.3 Показник Херста (HE)	32
2.3.4 Показник Ляпунова (LLE)	33
2.3.5 Кореляційна розмірність (CD)	34
2.3.6 Приблизна ентропія (ApEn)	36
2.3.7 Ентропія вибірки (SampEn)	37
2.3.8 Ентропія Шенона (ShenEn)	39



	9
2.3.9 Ентропія перестановки (PE)	39
2.3.10 Спектральна ентропія (SvdEn)	40
2.3.11 Ентропія сингулярного розкладу (SvdEn)	42
2.4 Висновки до розділу 2	44
3 ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ КОМПОНЕНТІВ ВСР	46
3.1 Висновки до розділу 3	50
4 ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЛІНІЙНИХ ПАРАМЕТРІВ ВСР ПІД ЧАС СНУ У ХВОРИХ НА ЕПЛЕПСІЮ	52
4.1 Висновки до розділу 4	64
5 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ	66
5.1 Опис ідеї проекту	66
5.2 Технологічний аудит ідеї проекту	69
5.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту	70
5.4 Розроблення ринкової стратегії проекту	78
5.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту	80
5.6 Висновки до розділу 5	83
ВИСНОВКИ	85
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	87

## СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАКИ

BCP – варіабельність серцевого ритму;

ЕКГ – електрокардіограма;

КРГ – кардіоритмограма;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

ШПФ – швидке перетворення Фур'є;

ApEn – Approximate Entropy (приблизна ентропія);

CD – Correlation Dimension (кореляційна розмірність);

DFA – Detrended Fluctuation Analysis (аналіз детермінованих коливань);

FD – Fractal Dimension (фрактальна розмірність);

HE – Hurst Exponent (показник Херста);

HF – High Frequency (потужність високочастотної складової спектру);

LF – Low Frequency (потужність низькочастотної складової спектру);

LLE – Largest Lyapunov Exponent (показник Ляпунова);

PE – Permutation Entropy (ентропія перестановки);

SampEn – Sample Entropy (ентропія вибірки);

SE – Spectral Entropy (спектральна ентропія);

ShanEn – Shannon Entropy (ентропія Шенона);

SUDEP - Sudden Unexpected Death in Epilepsy (раптова несподівана смерть при епілепсії);

SvdEn – Singular Value Decomposition Entropy (ентропія сингулярного розкладу);

TP – Total Power (загальна потужність спектру);

ULF – Ultra Low Frequency (потужність ультранизькочастотної складової спектру);

VLF – Very Low Frequency (потужність дуже низькочастотної складової спектру);

## ВСТУП

Хвороби серця в останні роки почали більше досліджуватися. Наука постійно розвивається, і щороку з'являються сучасні способи діагностики та лікування, що дає змогу боротися з хворобами різного походження. Кардіологія в усі часи була провідною галуззю медицини. При боротьбі з захворюваннями серцево-судинної системи постійно з'являються нові методи діагностики і лікування замість давно існуючих. Вдалим прикладом можна вважати аналіз мікроальтернацій електрокардіограми (ЕКГ), що допомагає спрогнозувати виникнення серцево-судинної патології. Загальновідомо, що серце є особливою незалежною системою, яка має свою рушійну силу – вузли, в яких виникають нервові імпульси, що примушують серцеві стінки скорочуватися. Втім, якою б автономною не була робота серця, на неї здійснює вплив нервова система, симпатична та парасимпатична, яка може порушити правильну роботу серця. Оцінка варіабельності ритму серця (ВСР) є одним із багатьох методів оцінювання взаємних впливів серця та нервової системи.

ВСР має суттєве діагностичне значення для оцінки ступеня важкості депресивних станів, для прогнозування ускладнень у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда, оцінювання адаптації до фізичних навантажень та розумової діяльності. Таким чином, можна зробити висновок, що при зниженні ВСР – пригнічується адаптаційні резерви та функціональний стан організму.

Варіабельність серцевого ритму – коливання тривалості інтервалів послідовних циклів серцевих скорочень за певні проміжки часу.

Поширеність і доступність різноманітних пристроїв, які забезпечують автоматичне вимірювання ВСР, дає можливість легкого подолання клінічних та дослідницьких завдань.

Клінічне значення варіабельності серцевого ритму було вперше оцінено в 1965 році, коли було відзначено, що дистресу плода передувала альтернація інтервалів між скороченнями до того, як відбулися які-небудь помітні зміни

власне у серцевому ритмі. Протягом 1970-х р.р. було запропоновано кілька простих тестів, здійснених біля ліжка хворого, за допомогою яких по короткочасних змінах RR-інтервалів виявлялася вегетативна нейропатія у хворих на цукровий діабет. Взаємозв'язок більшого ризику смерті у хворих, що перенесли інфаркт міокарда зі зниженою ВСР була вперше продемонстрована у 1977 р. Клінічна значущість ВСР була виявлена в кінці 1980-х р.р., коли було підтверджено, що ВСР є стійкий і незалежний предиктор смерті у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда [1].

Епілепсія спричиняє помітні порушення в діапазоні частот сигналів мозку, а також функції вегетативної нервової системи, які модулюють варіабельність серцевого ритму, тому аналіз ВСР хворих на епілепсію є важливим напрямком дослідження сучасної науки.

Відомо, що близько 40% хворих на епілепсію мають судоми переважно уві сні. Усі напади представляють фізичну та психологічну небезпеку для людини. Нічні напади представляють додатковий ризик, оскільки діагноз може бути пропущений або відкладений. Також вважається, що пацієнти з нічними судомою мають особливий ризик раптової несподіваної смерті при епілепсії (SUDEP), особливо якщо їх напади не спостерігаються. Дослідження показують, що багато судом пов'язано зі зміною тону вегетативної нервової системи (ВНС). Тон ВНС можна оцінити за допомогою параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР). Кілька досліджень свідчать про те, що зміни тону ВНС, як правило, передують початку електроенцефалографічних змін (ЕЕГ), пов'язаних з епілептичними нападами, припускаючи, що зміни тону ВНС можуть бути використані в системах сигналізації та втручання. Це дослідження має на меті зосередити увагу на судамах та вивчити параметри ВСР у стані близькому до нападу та порівняти їх із параметрами ВСР відразу після нападу з метою пошуку нелінійних показників ВСР, які могли б допомогти визначити наявність судом у тривалих електрокардіографічних записах (ЕКГ), або допомогти передбачити виникнення судом, чи надати інформацію про поточний ризик судом.

## 1 РЕЄСТРАЦІЯ ТА ВИМІРЮВАННЯ ВСР

Дослідження ВСР полягає у вимірюванні часових інтервалів між зубцями ЕКГ (Рис. 1.1) і побудові кардіоритмограми (КРГ) на їх основі з наступним її аналізом різними математичними методами.

Нормальна форма ЕКГ хвилі, як показано на рис. 1.1, складається з кількох комплексів, відомих як хвилі P, Q, R, S і T. Комплекси позначають різні стадії серцевого циклу. Основний пік ЕКГ, тобто комплекс QRS, представляє деполяризацію шлуночків, що також відповідає скороченню шлуночків, у той час як T представляє реполяризацію і розслаблення [2].

Оскільки важливою ціллю аналізу ВСР є дослідження впливу вегетативної активності у синусовому вузлі, тому для дослідження точка P на ЕКГ є більш підходящою. Однак, опорну точку, що зв'язана з зубцем P, надзвичайно важко визначити з достатньою точністю, оскільки зубець P має низьку амплітуду, інколи він зовсім відсутній. Відповідно, опорна точка зазвичай зв'язана з комплексом QRS. Використання інтервалів RR замість інтервалів PP було визнано за норму, оскільки інтервал PR можна вважати відносно фіксованим, і, таким чином, RR-інтервали відображають активність синоатріального вузла [3].

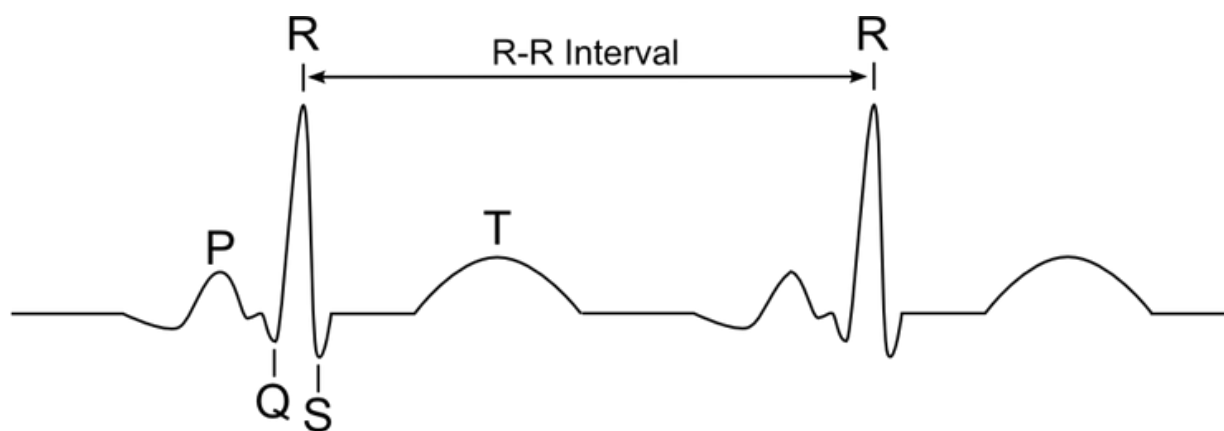


Рисунок 1.1 – Зображення RR-інтервалу на ЕКГ [2]

Для запису КРГ також може використовуватися запис будь-якої пульсової хвилі: реограма, сфигмограма, фотоплетизмограма та ін. Але якщо необхідно досліджувати ритм серця, то необхідно оцінювати джерело водія ритму, тобто зубець Р, морфологію комплексу QRS та відповідно зв'язок між ними. Тому для запису та оцінки показників ВСР варто використовувати саме запис ЕКГ.

Оскільки існують різноманітні методи аналізу ВСР та різні підходи їх фізіологічного тлумачення, необхідно мати можливість порівняти результати досліджень. Для цього в 1996 році було створено загальні стандарти для аналізу ВСР. За «Міжнародним стандартом» [1] тривалість короткого запису повинна складати 5 хвилин або від 300 до 500 кардіоциклів, а тривалість довгого запису – 24-години.

Для отримання QRS-комплексу прилади повинні відповідати типовим критеріям відношення сигнал/шум, усунення синфазної перешкоди, ширини смуги реєстрації та ін. Частота дискретизації сигналу ЕКГ не повинна бути меншою 1000 Гц з подальшою інтерполяцією максимуму R-піку ЕКГ при визначенні його часового положення. Обов'язкова кварцева стабілізація частоти дискретизації. Бажано щоб дії по визначенню RR-інтервалів виконувалися з плаваючою комою, а їхнє збереження відбувалося, принаймні, у вигляді двобайтних цілих чисел. Важливо використовувати надійні алгоритми вибору відправної точки вимірювання комплексу QRS, а також стійкі алгоритми аналізу, усереднювання і класифікація QRS-комплексів. Мережеву перешкоду варто усувати з урахуванням можливого зниження точності визначення R-піку, при використанні простого FIR-фільтру.

При використанні в дослідженнях довготривалих ЕКГ, записи на пацієнтах повинні відбуватися в достатньо однотипних умовах та на схожому обладнанні. При використанні статистичних часових та частотних методів повний сигнал повинен ретельно редагуватися за допомогою візуального контролю та ручної корекції класифікації QRS-комплексів та RR-інтервалів [1].

Для обробки тривалих записів найкраще підходять методи часового аналізу, оскільки протягом тривалого часу результати частотного аналізу важче

інтерпретувати через гіршу стабільність модуляції серцевого періоду. Натомість для коротких записів варто обрати частотні методи, оскільки вони дають можливість більш легко інтерпретувати результати по відношенню до фізіологічних регуляційних впливів.

Короткі записи можуть не виявити коливання дуже низької частоти, в той час як тривалі записи, більш схильні до впливу змінних умов навколишнього середовища [2].

Дослідження тривалих записів за допомогою методів часового аналізу, в деяких групах пацієнтів, таких як алкоголіки, діабетики, хворі на нейропатію, показали кращу ефективність у виявленні порушень вегетативної функції у порівнянні з дослідженням коротких записів. Аналогічно, прогноз смертності у пацієнтів, що перенесли ранній інфаркт міокарда, значно кращий при дослідженні коротких записів.

Численні дослідження продемонстрували, що показники, які характеризують короткочасні складові варіабельності з коротким періодом, швидко повертаються до базисної лінії після тимчасових впливів, викликаних такими маніпуляціями як: помірні фізичні навантаження, призначення короткодійних вазодилотаторів, часова коронарна оклюзія та ін. Більш сильні стимули, як максимальне фізичне навантаження або призначення препаратів тривалої дії, призводять до змін, що суттєво більш тривалий час не повертаються до контрольних значень.

Існують уривчасті результати стосовно того, що параметри ВСР можуть залишатися незмінними протягом місяців та років. Так як 24-годинні показники є стабільними та плацебо-незалежними, вони могли б бути ідеальними показниками для оцінки впливу лікування [1].

Для отримання коректних записів необхідно дотримуватися певних правил. За добу до вимірювань варто дотримуватися спокійної поведінки, повноцінного сну, відмовитися від фізіотерапевтичних процедур та інших зовнішніх впливів, за умови що вони не є предметом дослідження.

До запису коротких сигналів приступають не раніше ніж через 1,5-2 години після їжі, в тихій кімнаті, в якій підтримується постійна температура та вологість. Перед початком дослідження необхідно перечекати період адаптації до оточуючого середовища не менше 5-10 хвилин. Дослідження у жінок варто проводити з врахуванням фаз менструального циклу. Варто прибрати всі можливі подразники, що можуть призвести до емоційного збудження, тобто не розмовляти з пацієнтом, усунути телефонні дзвінки та появу людей у кабінеті. В період запису пацієнт повинен дихати спокійно, без глибоких вдихів, не кашляти. В практичних цілях тривалість короткого запису зазвичай складає 7 хвилин. При цьому аналізу піддають фрагмент з 2 по 6 хвилину. На 7-й хвилині запису реєструють артеріальний тиск. Існує багато протоколів коротких записів. Обов'язковим елементом протоколу коротких записів є реєстрація показників ВСР. Протокол може і повинен доповнюватися однією або кількома пробами, які більш повно розкривають стан регуляції. Для реєстрації показників ВСР, найбільш часто використовується положення сидячи зі спиранням на спинку стільця та положення лежачи на спині. Найбільш популярні проби в протоколах коротких записів: модулювання дихання, активний та пасивний ортостатичний тест, ручна динамометрія, вегетативні проби, фармакологічні проби, квазістаціонарні фізичні навантаження, ментальні проби, та різні комбінації протоколів [5].

Для запису тривалих записів, які планують використовувати для оцінки регуляції, необхідно дотримуватися умов протоколу коротких записів. При довгих записах обов'язково ведеться щоденник, де записуються усі періоди діяльності, відпочинку, прийому їжі, та ін. пацієнта.

Електроди при записі ЕКГ накладаються за загальноприйнятою методикою: червоний, жовтий, зелений та чорний електроди розміщують відповідно на внутрішню поверхню правого і лівого передпліччя та нижню третину лівої і правої гомілки. При потребі, наприклад, при проведенні ортодоксальної проби, електроди можуть прикріплюватися інакше: попарно на руках або всі електроди на грудях. Рекомендовано записувати мінімум два-три електрокардіографічні



відведення. Можливо обмежитися реєстрацією і одного відведення ЕКГ, в якому достатньо добре видно зубці Р та R. Але в цьому випадку може статися так, що зареєстрований ритм не є синусовим, і це може вплинути на інтерпретацію результатів [5].

На сьогоднішній день ВСР визнано найкращим неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції ритму серця. Існує думка, що зниження показників ВСР повідомляє про порушення вегетативного контролю роботи серця. Найвищі показники ВСР зареєстровані у здорових молодих людей і спортсменів, проміжні - у людей, які мають різні органічні захворювання серця, шлуночкові порушення ритму; найнижчі - у людей із випадками фібриляції шлуночків.

Для визначення QRS-комплексів, зазвичай використовують алгоритми засновані на методах зіставлення з шаблоном та диференціювання.

## 1.1 Методи диференціації

### 1.1.1 Просте високошвидкісне визначення ширини QRS-комплексів

Диференціювання реалізовано в багатьох алгоритмах визначення QRS-комплексів. Етапи обробки сигналів алгоритму диференціювання показані на рисунку 1.2. Даний алгоритм розроблений компанією Hewlett-Packard для використання у своїй комп'ютеризованій системі ЕКГ. Сформований на емпіричному спостереженні, що перша та друга похідні сигналу при випрямленні та сумуванні дає імпульс для кожного QRS-комплексу. Ширина імпульсу приблизно рівна тривалості QRS. Його реалізація полягає в наступному:

Рівняння 1-ї похідної:

$$y_0(nT) = x(nT) - x(nT - 2T),$$

Рівняння 2-ї похідної:

$$y_1(nT) = x(nT) - 2x(nT - 2T) + x(nT - 4T),$$

Згладжування 1-ї похідної після випрямлення:

$$y_0^{sm}(nT) = \frac{1}{4} [|y_0(nT)| + 2|y_0(nT - T)| + |y_0(nT - 2T)|],$$

Згладжування 2-ї похідної після випрямлення:

$$y_1^{sm}(nT) = \frac{1}{4} [|y_1(nT)| + 2|y_1(nT - T)| + |y_1(nT - 2T)|],$$

Масштабування і підсумовування згладжених похідних:

$$y_2(nT) = 1,3y_0^{sm}(nT) + 1,1y_1^{sm}(nT),$$

Порогове значення для отримання прямокутного імпульсу:

$$y_2(iT) = V_{Th}.$$

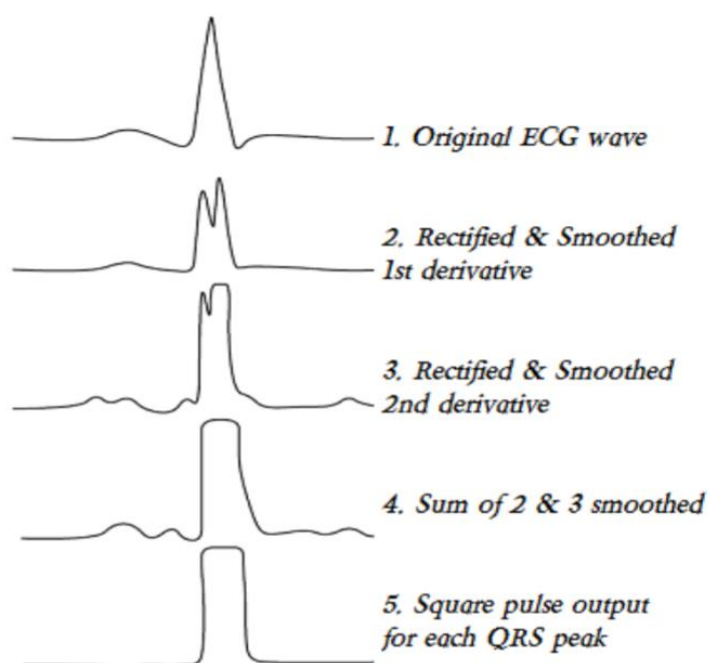


Рис. 1.2 – Етапи виявлення QRS на основі методу диференціації [4]

### 1.1.2 Високошвидкісний алгоритм визначення QRS-комплексів

Це алгоритм визначення QRS-комплексів у реальному часі. Щоб ослабити шум у даному методі, сигнал пропускається через смуговий фільтр, який виготовлений із каскадних фільтрів нижніх та верхніх частот. (Рис. 1.3) Високі схили визначаються за допомогою диференціації, яка відрізняє комплекси QRS

від інших хвиль ЕКГ. Після цього відбувається нелінійне перетворення, яке включає піднесення до квадрату вибірок сигналу, щоб зробити всі дані додатними перед інтеграцією. Це також підкреслює більш високі частоти в сигналі, який отримують в процесі диференціації. Ці більш високі частоти позначають QRS-комплекс. Далі прямокутний сигнал пропускається через інтегратор з рухливим вікном, і приймають рішення стосовно виявлення порогу.

LPD:

$$y(nT) = 2y(nT - T) - y(nT - 2T) + x(nT) - 2x(nT - 6T) + x(nT - 12T);$$

HPF:

$$y(nT) = y(nT - T) - \frac{x(nT)}{32} + x(nT - 16T) - x(nT - 17T) + \frac{x(nT - 32T)}{32};$$

Похідні:

$$y(nT) = \frac{2x(nT) + x(nT - T) - x(nT - 3T) + 2x(nT - 4T)}{8}.$$

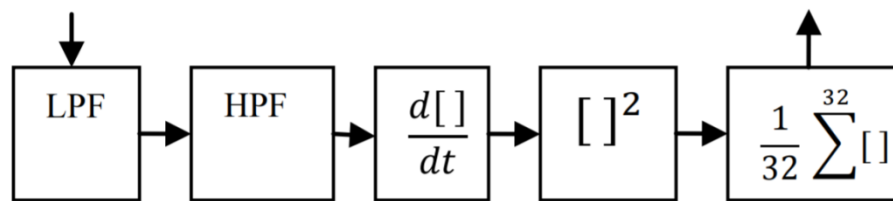


Рис. 1.3 – Виявлення QRS за допомогою високошвидкісного алгоритму [4]

## 1.2 Методи зіставлення з шаблоном

### 1.2.1 Шаблон взаємної кореляції

Крос-кореляція визначається як ступінь подібності або відношення між двома чи більше формами сигналу. Даний метод визначення QRS-комплексів, включає в себе розрахунок взаємної кореляції ( $R_{xy}$ ) між вхідною послідовністю даних ЕКГ і шаблоном QRS-комплексу. Далі знаходиться максимальне значення

$R_{xy}$  для визначення місця знаходження QRS-комплексу відповідно до властивостей взаємної кореляції. Вхідний сигнал повинен бути узгоджений із шаблоном для кореляції двома способами. Перший спосіб вирівнювання шаблону та вхідного сигналу – використання опорних точок на кожному сигналі. Ці опорні повинні бути назначені сигналу якимось зовнішнім процесом. Другий спосіб вирівнювання здійснюється шляхом неперервної кореляції між сегментом вхідного сигналу та шаблоном. Кожен раз, коли фіксується нова точка сигналу, сама стара точка викидається з сегменту. Кореляція відбувається між даним сегментом сигналу та сегментом шаблону, який має однакову кількість точок із сигналом. Даний метод не потребує часу для обробки, щоб назначити опорні точки для сигналу. Шаблон схожий на вікно, що переміщується по вхідному сигналу по одній точці даних за раз. Крос-кореляція визначається виразом  $r_{xy}(m)$  як:

$$\begin{cases} \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-m-1} x(n+n)y(n): 0 \leq m \leq N-1, \\ \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-|m|-1} x(n)y(n+m): -(N-1) \leq m \leq 0. \end{cases}$$

### 1.2.2 Віднімання шаблону

Це відносно простий метод визначення QRS-комплексів, що відрізняється від обчислення взаємної кореляції. Сегмент вхідного сигналу ЕКГ, який відповідає формі сигналу QRS, зберігається в якості шаблону. Далі цей шаблон зрівнюється з вхідним сигналом ЕКГ. Кожна точка у вхідному сигналі вираховується із відповідної точки в шаблоні і приводить до значення, близькому до нуля. Невеликі визначені абсолютні значення позначають місце знаходження

QRS-комплексу. На жаль, даний метод схильний до шуму. Тому необхідна додаткова попередня обробка сигналу ЕКГ для видалення шуму. [4]

Можлива наявність шумів у вимірних сигналах може призвести до того, що детектор QRS-комплексів буде реєструвати неправдиві детектування, а також пропускати QRS-комплекси з низькою амплітудою, що призведе до серії RR-інтервалів з недопустимими тривалостями. Відповідно, виключення ненормальних RR-інтервалів є важливим кроком у формуванні КГР, для забезпечення надійного аналізу ВСР. Результуючий ряд інтервалів називають нормальними інтервалами (NN-інтервали). Простий підхід полягає в застосуванні критерію виключення RR-інтервалів, за яким інтервал рахується ненормальним, якщо він відхиляється більш ніж на 20% від середньої тривалості попередніх інтервалів. Такий підхід оснований на твердженні, що фізіологічні механізми, які контролюють серце під-час синусового ритму, не змінюють частоту серцевих скорочень. Існують і більш складні критерії для виключення ненормальних інтервалів, в яких форма розподілу відмінностей між тривалостями інтервалів досліджується. Однак, більш складні підходи, не обов'язково приводять до більш вірних RR-інтервалів, але можуть привести до протилежного результату. [3].

## Висновки до розділу 1

Ціллю представлення серцевого ритму є отримання сигналу, який точно відображає зміни в серцевому ритмі і який піддається різним типам аналізу ВСР. Тому серцевий ритм може бути представлений у вигляді інтервалу або частоти, яка визначається інверсією RR-інтервалів.

Вимірювальні прилади повинні відповідати певним вимогам для забезпечення точності отриманих сигналів.

Дослідження показників ВСР відбувається для коротких та тривалих записів. Оскільки організм людини чутливий до зовнішніх впливів, необхідно при

записах сигналів намагатися стандартизувати умови: мінімізувати ці впливи чи зосередитися на них у дослідженнях.

Варто враховувати особливості та переваги різних методів аналізу ВСР та обирати ті з них, які б найкраще підходили для проведення дослідження.

Перед початком та під-час запису ЕКГ сигналів, необхідно дотримуватися правил, щоб мати змогу отримати вірні та відтворювані сигнали. Електроди накладаються за загальноприйнятою методикою. Для фіксації QRS-комплексів на ЕКГ зазвичай застосовують такі методики:

- Методи диференціації, що містять різні варіації такі як: простий високошвидкісний та високошвидкісний алгоритми визначення ширини QRS-комплексів;
- Методи зіставлення з шаблоном використовують: шаблон взаємної кореляції та віднімання шаблону.

ВСР найкращий неінвазивний метод кількісної оцінки вегетативної регуляції ритму серця, тому на його основі можна робити висновки стосовно адаптаційних можливостей організму людини та завчасно виявляти появу патологій.

## 2 МЕТОДИ АНАЛІЗУ ВСР

### 2.1 Методи часової області

#### 2.1.1 Статистичні методи

Для аналізу ВСР необхідно із запису ЕКГ виділити усі послідовні QRS-комплекси, виміряти RR-інтервали та розрахувати за ними нормальні NN-інтервали – інтервали між прилеглими QRS-комплексами, які є результатом деполяризації клітин синусового вузла [1]. На основі тривалих 24-годинних записів можуть бути розраховані статистичні часові показники. При аналізі КРГ методами часової області фіксують тривалість NN-інтервалів та різницю між тривалостями сусідніх NN-інтервалів. Кожен відрізок на КРГ показує тривалість відповідного RR-інтервалу (Рис. 2.1). Дані інтервали можна фіксувати за весь час запису або за певні проміжки життєдіяльності людини: робота, сон, емоційне збудження та ін.

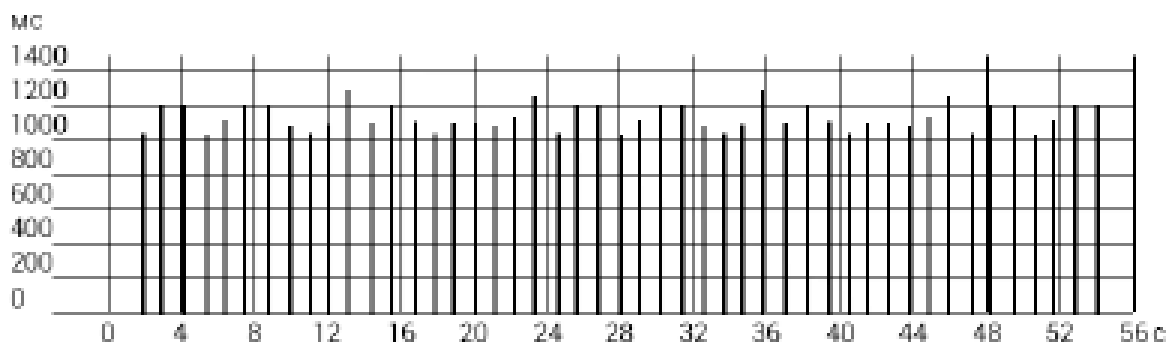


Рисунок 2.1 – Ритмограма [5]

Для ритмограми визначають такі параметри:

SDNN (Standard deviation of NN interval) – найбільш зручна для обрахунку змінна – стандартне відхилення тривалості NN-інтервалів, розраховується як квадратний корінь від розкиду NN (дисперсії) [1],[6]. Оскільки дисперсія математично рівна сумарній потужності спектрального аналізу, SDNN відображає всі циклічні компоненти, що відповідають за мінливість в періоді запису [7]. Цей

показник наочно відображає стан механізмів регуляції, оскільки він залежить від впливу на синусовий вузол симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Значення SDNN залежить від тривалості досліджуваного запису, та відповідно зростає при збільшенні тривалості запису. Для тривалих записів SDNN дає тільки приблизну характеристику ВСР, оскільки, середня ЧСС помітно змінюється від активної діяльності вдень, до сну вночі [3].

SDANN (Standard deviation of the average NN interval) – стандартне відхилення середніх значень NN, розрахованих за короткі проміжки часу.

RMSSD (The square root of the mean squared differences of successive NN interval) – квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними TT інтервалами. Даний параметр використовують щоб підкреслити високочастотний вміст серії NN-інтервалів. Таким чином, RMSSD є часто використовуваним показником дисперсії в клінічних дослідженнях. [3].

NN50 – кількість випадків, в яких різниця між тривалістю послідовних NN-інтервалів за весь період запису, перевищує 50 мс.

pNN50 – відсоток послідовних NN-інтервалів, різниця між якими за весь період запису, не перевищує 50 мс.

Оскільки наведені показники тісно корелюють між собою, на практиці можна обмежитися трьома: SDNN, RMSSD, pNN50.

### 2.1.2 Геометричні методи

Геометричні методи дають змогу наочно показати розподіл тривалості RR-інтервалів. Наприклад, розподіл щільності тривалості NN-інтервалів, розподіл щільності різниці між суміжними NN-інтервалами, Лоренцевий розподіл та ін. до них застосовується проста формула, яка дозволяє оцінити ВСР на основі геометричних та графічних властивостей моделі. При роботі з геометричними методами використовують три основні підходи:



- основні виміри геометричної моделі, наприклад ширина гістограми розподілу на певному рівні, конвектуються у виміри ВСР;
- певним математичним чином, наприклад, апроксимація гістограми розподілу трикутником або диференціальної гістограми експоненційної кривої, інтерполюється геометрична модель і далі аналізується коефіцієнт, який описує цю математичну форму.
- геометрична форма класифікується, розрізняють кілька категорій прикладів геометричної форми, що представляють різні класи ВСР, наприклад: еліптична, лінійна, трикутна форма кривої Лоренца [1].

Розглянемо розподіл ймовірностей RR-інтервалів. Де висота кожного стовпчика гістограми пропорційна кількості RR-інтервалів, що потрапили у певний проміжок на часовій шкалі. Також може використовуватися згладжуюча гістограму плавна лінія. Основними характеристикам тут є: мода, амплітуда моди – відсоток RR-інтервалів відповідних моді від загального об'єму вибірки, варіаційний розмах, який розраховується як різниця максимальної та мінімальної тривалості RR-інтервалів і має викривлення при патологіях. Триангулярний індекс – відношення інтегралу щільності розподілу до максимуму щільності розподілу, тобто амплітуди моди [1]. Оскільки індекс залежить від частоти дискретизації варто використовувати частоту 128 Гц.

Також широко використовується побудова гістограм по різницеvim значенням сусідніх RR-інтервалів з апроксимацією експоненційної кривої і обрахуванням логарифмічного коефіцієнта.

Трикутна інтерполяція гістограми NN-інтервалів (TINN) – це ширина основи розподілу (основа трикутника), отриманого при апроксимації розподілу NN-інтервалів методом найменших квадратів. Основна ідея тут полягає в тому, що гістограма часто містить домінуючий пік, який можна добре охарактеризувати з точки зору простої геометричної форми, такої як трикутник [3]. Триангулярний індекс, як і трикутна інтерполяція гістограми, – залежать більш від низькочастотних компонент і виражає середню ВСР за період реєстрації. Оскільки 24-годинний запис містить періоди денної активної діяльності, а також

відпочинку в нічний час, гістограма може бути бімодальною, а інколи і багатомодальною. В такому випадку використання трикутних методів більше не підходить, оскільки вони мають тенденцію переоцінювати варіабельність серцевого ритму [3].

Головною перевагою геометричних методів є відносна нечутливість до аналітичної якості серії RR-інтервалів, але недоліком є необхідність використання достатньої кількості NN-інтервалів для побудови геометричної моделі, тому важливо використовувати записи не коротші 20 хвилин [1].

Геометричні методи варто використовувати у випадках, коли методи статистичного та спектрального аналізу ВСР недостатньо інформативні та недоцільні.

## 2.2 Методи частотної області

Досить широке застосування мають саме методи частотної області. Спектральний аналіз дає змогу виявити періодичні складові в ВСР та кількісно оцінити їхній вклад у регуляторні системи серця.

Проаналізувавши спектральну щільність потужності коливань можна отримати інформацію про розподіл потужності в залежності від частоти коливань. За допомогою спектрального аналізу можливо кількісно оцінювати частотні складові коливань ритму серця та графічно зобразити прояв регуляторних механізмів на компоненти ВСР.

Серед методів спектрального аналізу розрізняють параметричні та непараметричні методи. У більшості випадків обидві групи методів дають задовільні результати. До параметричних належить авторегресійний аналіз, а до непараметричних – дискретне перетворення Фур'є, яке зазвичай виконують за допомогою швидкого перетворення Фур'є. Перевагами параметричних методів є більш плавні спектральні компоненти, простота обробки спектру та його точна

оцінка потужності навіть за короткого запису; недоліками даних методів є потреба доведення доцільності використання даної моделі. Перевагами непараметричних методів є їхня простота та висока швидкість обчислень; недоліки – отримані результати статистично не стійкі [1].

Спектральний аналіз ВСР, полягає у розбитті огинаючої лінії КРГ, що близька до хвилевої функції, на пакети ліній розташованих у певних частотних діапазонах.

Для коротких записів виділяють такі головні спектральні компоненти: високі частоти, низькі частоти, дуже низькі частоти. Високочастотні складові пов'язані з диханням, і відображають активність блукаючого нерву та вплив парасимпатичного відділу нервової системи на пейсмерну активність синусового вузла. Низькочастотні складові можуть бути зв'язані як з періодично виникаючими сплесками симпатичної вазомоторної активності, так і з коливаннями ритму артеріального тиску. Дуже низькочастотні складові відображають багато факторів: симпатичну нервову систему, вплив хеморецепторів, терморецепторів, ренін-ангіотензинової системи та ін.[8].

Вимірювання HF, LF, VLF зазвичай відбувається в абсолютних одиницях потужності ( $\text{m}^2$ ), але HF та LF можуть бути виражені також в нормалізованих одиницях, які відображають відносний вклад кожного із компонентів в пропорції до загальної потужності без врахування VLF компоненту [1].

У тривалих записах на додачу до HF, LF, VLF складових, оцінюють ще й ULF складову спектру ВСР. Спектральний аналіз тривалих записів або усереднення по ним результатів спектрального аналізу коротких записів зв'язані з проблемою «стіціонарності» і приводять до втрат високо- та низькочастотних компонент, які лежать в основі ВСР. Тому при спектральному розкладі тривалих записів варто використовувати оцінку повної потужності спектру (TP) та ультранизькочастотної складової спектру (ULF).

Дослідники вказують на те, що відношення LF/HF може представляти інформативний показник симпатовагального балансу. Цей параметр буде характеризувати відносні зсуви в сторону парасимпатичного або симпатичного

домінування над серцевою функцією, даючи прості засоби для отримання інформації про активність вегетативної нервової системи із ВСР. Вважається, що, низьке відношення LF/HF відображає велику парасимпатичну активність, а не симпатичну, однак, це значення часто змінюється через велике зниження потужності LF, ніж потужності HF [2].

Чотири складові спектру відносять до таких частотних діапазонів: ULF (0 – 0,0033 Гц), VLF (0,0033 – 0,04 Гц), LF (0,04 – 0,15 Гц), HF (0,15 – 0,4 Гц).

Були спроби точної класифікації стану вегетативної нервової діяльності на основі потужності коливань серцевого ритму за допомогою штучних нейронних мереж. Але, на даний момент, дослідження не дало задовільних результатів [9].

### 2.3 Нелінійні методи

Варіабельність серцевого ритму зазвичай визначають кількісно, використовуючи методи часової та частотної областей. Традиційні методи аналізу даних у часовій та частотній областях часто недостатні для характеристики складної динаміки генерації серцебиття, оскільки механізми, що беруть участь у серцево-судинній регуляції, ймовірно, взаємодіють між собою нелінійно.

Нелінійні методи аналізу відрізняються від звичайних методів ВСР, оскільки вони оцінюють не величину мінливості, а якість, масштабування та кореляційні властивості сигналів [10]. Іншими словами, вони пов'язані з непередбачуваністю, точністю та складністю сигналу.

До нелінійних методів аналізу варіабельності серцевого ритму належать наступні.

### 2.3.1 Аналіз детермінованих коливань (DFA)

Складні фізіологічні сигнали, зазвичай не є рівномірними, але і не є випадковими. Детермінований флуктуаційний аналіз (DFA) був представлений Чунг-Кан Пенгом та ін. у 1995 р. і використовується для вимірювання наявності або відсутності властивостей фрактальної кореляції [11]. За допомогою цього методу можна виявити виникнення внутрішньої самоподібності у певних типах нестационарних шкал часу [12].

Самоподібність означає, що один кластер RR-інтервалів нагадує серію більшого часового масштабу, тобто існує кореляція між RR-інтервалами, в якій поточні RR-інтервали частково залежать від попередніх сегментів. [13].

Алгоритм розрахунку DFA складається з наступних етапів:

Виміряні експериментально сигнали (серія RR-інтервалів) інтегруються з використанням виразу [14]:

$$Y(k) = \sum_{i=1}^k [RR(i) - RRave],$$

де  $Y(k)$  -  $k$ -й член інтегрованого ряду ( $k = 1, 2, \dots, N$ );  $RR(i)$  -  $i$ -те значення інтервалів  $R-R$ ; а  $RRave$  - середнє значення інтервалів  $R-R$  оригінальної серії довжиною  $N$ :

$$RRave = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR(i)$$

Потім інтегрований часовий ряд ділиться на інтервали довжиною  $n$ , ( $n = 1, 2, \dots, N$ ). У кожному з цих інтервалів локальний тренд ряду обчислюється прямою лінією мінімальних квадратів, скоригованою до даних. Координату у цієї прямої було позначено  $Y_n(k)$ . Потім інтегрований ряд детермінують  $[Y(k)]$ , віднімаючи локальну тенденцію  $Y_n(k)$  у кожному інтервалі. Для заданого інтервалу розміру  $n$  характеристика коливання для інтегрованого та відхиленого рядів обчислюється:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [Y(k) - Y_n(k)]^2}$$

Ця процедура повторюється для всіх інтервалів розміру  $n$ , отримуючи тим самим співвідношення між середнім значенням коливань  $[F(n)]$  та величиною інтервалів ( $n$ ). Лінійне відношення на графіку  $\log$ - $\log$  вказує закон показника ступеня на основі наступної формули:

$$F(n) \approx n^\alpha,$$

де  $\alpha$  - показник масштабу, який можна обчислити за допомогою лінійної регресії на графіку  $\log$ - $\log$ . Коли  $\alpha = 0,05$ , кореляція відсутня, і сигнал складається з білого шуму; якщо  $\alpha = 1,5$ , сигнал нагадує випадкову послідовність (броунівський рух); а якщо  $0,5 < \alpha < 1,5$ , є позитивні кореляції. Якщо альфа близький до 1,0, це вказує на більш складну (нелінійну) систему, якщо вона досягає значень вище 1,0, система має тенденцію бути менш складною та лінійною.

Загалом, як частина цього показника  $\alpha$  розглядаються два компоненти, короткочасний ( $\alpha_1$ ), що включає кореляції від 4 до 16 серцевих скорочень, і довготривалий ( $\alpha_2$ ), що включає від 16 до 64 ударів.

Довготривалий компонент відповідає симпатичній модуляції, тоді як короткочасний компонент відповідає як симпатичній, так і вагусній модуляції [10].

Вважається, що значення альфа-коефіцієнта, що наближаються до 0,5 ("білий шум"), означають відсутність кореляції між інтервалом RR і, як наслідок, більшу випадковість у динаміці часових рядів. Значення що наближається до 1,0 ("1/f або рожевий шум") мають прояв випадкової та високореляційної характеристики, що вказує на фрактальну динаміку серця. Значення, близькі до 1,5 ("броунівський шум"; інтеграція "білого шуму"), пов'язані з сильно корельованою поведінкою [15].

Аналіз короткочасних фрактальних властивостей також показав більшу прогностичну силу порівняно із звичайними вимірами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з пригніченою функцією шлуночків або без неї [16].

У дітей, що страждають ожирінням, зниження значень  $\alpha_1$  у порівнянні зі звичайними дітьми може свідчити про ранню втрату фрактальної динаміки та, як наслідок, ризик майбутнього розвитку серцевих захворювань [11].

Параті Г. та ін. (2012) перевірили придатність нелінійних методів для оцінки показників ВСР у пацієнтів зі стресово-індукованою кардіоміопатією. Виявлені значення для  $\alpha_1$  та  $\alpha_2$  становили  $1,11 \pm 0,05$  та  $1,18 \pm 0,04$  для контрольної групи та  $1,31 \pm 0,06$  та  $1,25 \pm 0,05$  для групи з кардіоміопатією, що демонструє фрактальну поведінку у контрольній групі та тенденцію до сильно корельованої поведінки у досліджуваній групі [17].

### 2.3.2 Фрактальна розмірність (FD)

Фрактали - це неправильні елементи, які не вкладаються в жодну зі звичайних геометричних фігур. Фракталами вважаються хмари, гори, узбережжя, сніжинки, а в контексті цієї теми контури ритмограм, отримані від серцебиття здорових або хворих людей.

Однією з основних характеристик фракталів є їх розмірність, яка називається фрактальною розмірністю (FD). Це статистичний показник, заснований на алгоритмі, запропонованому Кацем у 1988 р. [18], який вказує на те, наскільки певний елемент заповнює простір, в якому він знаходиться. У разі тахограми інтервалу RR, отриманої від серцебиття, цей алгоритм описує площинне продовження часового ряду.

FD - це міра регулярності сигналу. Таким чином, чим більше значення фрактальної розмірності, тим більш нерегулярним буде сигнал, який вказує на підвищену складність або на ступінь самоподібності системи. Це пов'язано з вагусною модуляцією частоти серцевих скорочень [10].

### 2.3.3 Показник Херста (HE)

Показник Херста корисний статистичний методом для виявлення властивостей часового ряду без висунення припущень про стаціонарність. Показник Херста відповідає за міру передбачуваності часового ряду.

Для заданого часового ряду серцевих скорочень  $N\{u(n), n = 1, \dots, N\}$ , де  $u(n) \equiv RR(n) = t(R_{n+1}) - t(R_n)$  є  $n$ -й RR-інтервал, визначений як різниця в часовому положенні для піків R-хвилі, ми обчислюємо значення  $\bar{u}(n)$  для даного  $n$  та накопичені відхилення від середнього  $X(l, n), l = 1, \dots, n$ :

$$\bar{u}(n) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n u(k),$$

$$X(l, n) = \sum_{k=1}^l [u(k) - \bar{u}(n)].$$

Діапазон  $R(n)$  - це відстань між мінімальним і максимальним значенням  $X$ , яке масштабується шляхом ділення його на стандартне відхилення  $S(n)$ :

$$R(n) = \max_1 X(l, n) - \min_1 X(l, n),$$

$$S(n) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (u(k) - \bar{u}(n))^2},$$

Діапазон масштабу ( $R/S$ ) є безрозмірною величиною, і для великих  $n$  очікується, що він відобразить залежність закону степенів:

$$R(n)/S(n) \sim n^H,$$

де  $H$  - показник Херста [19].

Значення показника Херста коливаються в межах від 0 до 1. При значенні 0,5 - сигнал має випадковий характер [20]. Якщо показник Херста не рівний 0,5, то часовий ряд є фрактальним. Показник Херста пов'язаний із фрактальною розмірністю самоподібності ( $D$ ) за допомогою рівняння  $H = 2-D$ .

Значення  $0 < H < 0,5$  вказує на стійку поведінку, оскільки можна очікувати,



що будь-який напрямок змін є поточним, навряд чи буде продовжуватися [21]. У антиперсистентних часових рядах (також відомих як ряди, що повертають середнє значення) збільшення, швидше за все, супроводжуватиметься зменшенням або навпаки (тобто значення, як правило, повертатимуться до середнього). Це означає, що майбутні цінності мають тенденцію повернутися до довгострокового середнього значення. Значення  $0,5 < H < 1$  вказує на стійку поведінку. У стійких часових рядах зростання значень, швидше за все, супроводжуватиметься збільшенням у короткостроковій перспективі, а зменшення значень, швидше за все, буде наступним зменшенням у короткостроковій перспективі. Для рожевого шуму  $H = 1$ .  $H$  безпосередньо пов'язаний з фрактальною розмірністю,  $D$ , де  $1 < D < 2$ , така що  $D = 2 - H$ .

В роботі [17], перевіряючи придатність нелінійних методів оцінки показників ВСР у пацієнтів із індукованою стресом кардіоміопатією (синдром Такацубо або "Синдром розбитого серця"), оцінювали двадцять п'ять пацієнтів жіночої статі ( $60,2 \pm 8,3$  року) з симптоми та ознаки стрес-індукованої кардіоміопатії та 50 випадково вибраних вікових категорій (середній вік  $63,1 \pm 7,2$  років), здорових жінок, що використовують показник показника Херста. Значення для контрольної групи становило  $0,84 \pm 0,05$  та  $0,58 \pm 0,09$  для групи з кардіоміопатією ( $P < 0,001$ ). Висновки узгоджуються з очікуваним, оскільки випадковий броунівський рух виробляє значення  $H = 0,5$  (некорельовані події), а показник  $H$ , відмінний від  $0,5$ , означає, що часовий ряд є фрактальним.

### 2.3.4 Показник Ляпунова (LLE)

Для показника Ляпунова наявність позитивного значення вказує на хаотичну систему, чутливу до початкових умов. Періодичні сигнали матимуть показник степеня нуля. Він має обмежену застосовність, оскільки вимагає використання тривалих і стабільних часових рядів, які часто неможливо отримати

в біологічних системах [12].

Показник Ляпунова вимірює "ефект метелика" або зміни в кінцевих результатах щодо змін у вихідних даних, хоча вони дуже малі. Математично, чим більше результат близький до одиниці, тим більша хаотичність (пов'язана зі здоров'ям та гомеостазом), і чим ближче до нуля, тим більша лінійна картина (пов'язана із захворюванням).

Селіг Ф.А. та співавтор. (2011) вивчали варіабельність серцевого ритму у недоношених (PTN) та новонароджених (TN) за допомогою лінійних та нелінійних змінних. Серед нелінійних змінних показник Ляпунова в PTN суттєво відрізнявся від TN, значення  $P < 0,001$ . І все ж, щодо абсолютних значень, група TN мала середні значення LE ближче до 1, ніж група PTN; цей факт пояснюється ймовірною незрілістю вегетативної нервової системи у групі PTN з більш лінійними часовими рядами, для TN [22].

### 2.3.5 Кореляційна розмірність (CD)

Кореляційна розмірність - дає інформацію про кількість незалежних функціональних компонентів, необхідних для опису базової системи, та ступінь нелінійного зв'язку між цими компонентами. Кореляційна розмірність - дозволяє оцінювати короткі сигнали [12].

Нехай,  $x(n), n = 1, \dots, N$  являє собою цікавий часовий ряд, який при аналізі ВСР буде RR-інтервальним рядом, нормованим до одиниці амплітуди, із  $N$  загальною кількістю ударів. Створюється набір  $m$ -розмірних векторів,  $Y_i^m$  які називаються реконструйованими векторами [23]:

$$Y_i^m = [x(i), x(i + \tau), x(i + 2\tau), \dots, x(i + (m - 1)\tau)]^T,$$

де  $\tau$  представляє затримку між послідовними зразками у реконструйованому просторі. Тоді кількість реконструйованих векторів  $N_m = N - \tau (m - 1)$  належить до  $m$ -виміру. Відстань між кожною парою реконструйованих векторів,  $y_i^m, y_j^m$ ,

позначається як:

$$d_{i,j}^m = d(y_i^m, y_j^m),$$

і це можна обчислити як норму вектора різниці  $\Delta y_{i,j}^m = y_i^m - y_j^m$ . Сума кореляції, яка представляє ймовірність того, що відтворена відстань векторної пари буде меншою за певний поріг  $r$ , обчислюється як:

$$C_m(r) = \frac{1}{N_m(N_m - 1)} \sum_{i,j=1}^{N_m} H(r - d_{i,j}^m) = \frac{1}{N_m(N_m - 1)} \sum_{i=1}^{N_m} c_i^m(r)$$

де  $H(\cdot)$  - це функція Хевісайда, що визначається як:

$$H(x) = \begin{cases} 1, & x \geq 0, \\ 0, & x < 0, \end{cases}$$

$$c_i^m(r) = \sum_{j=1}^{N_m} H(r - d_{i,j}^m).$$

Для детермінованих систем  $C_m(r)$  монотонно зменшується до 0 із  $r$  наближенням до 0, і очікується, що  $C_m(r)$  добре апроксимується  $C_m(r) \approx r^{D_2^m}$ . Таким чином,  $D_2^m$  можна визначити як

$$D_2^m = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log C_m(r)}{\log(r)}$$

Для збільшення  $m$  значення  $D_2^m$ , як правило, насичуються до значення  $D_2$ , яке становить остаточну оцінку кореляції розмірності.

У біологічних системах, чим вище кореляційна розмірність, тим більше ступенів свободи має система, а отже, присутній більший діапазон можливих адаптивних реакцій. Кореляційна розмірність є корисною мірою самоподібності сигналу. Кореляційна розмірність матиме вищі значення, якщо RR-інтервали значно варіюються і менші значення, коли регуляція зміщується в бік симпатичної системи.

Досліджена залежність кореляційної розмірності від віку з вищими значеннями у підлітковій групі (від 8 до 17 років) та меншими значеннями, починаючи з вікової групи від 22 до 35 років через підвищену симпатичну активність [24].

### 2.3.6 Приблизна ентропія (ApEn)

Приблизна ентропія - широко використовуваний нелінійний інструмент для аналізу біологічних даних. Даний показник був запропонований Стівом Пінкусом у 1991 році [25].

Спочатку утворюється послідовність векторів  $x(1), x(2), \dots, x(N - m + 1)$  в  $R^m$ , визначається як:

$$x(i) = [u(t_i), u(t_{i+1}), \dots, u(t_{i+m-1})]$$

Потім для кожного  $i, 1 \leq i \leq N - m + 1$ ,

$$C_i^m(r) = \frac{B_i}{N-m+1},$$

де  $B_i$  - кількість блоків  $x(j)$  з максимальною відстанню  $x(i) \leq r$ , тобто кількість блоків  $x(j)$ , така що  $d[x(i), x(j)] \leq r$ ;  $(N - m + 1)$  - загальна величина вектора розміром  $m$  у сигналі.

Відстань між двома векторами можна розрахувати як:

$$d[x(i), x(j)] = \max(|u(t_{i+k-1}) - u(t_{j+k-1})|, 1 \leq k \leq m).$$

Далі визначаємо:

$$\Phi^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \log C_i^m(r)$$

Нарешті, ApEn визначається як

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r).$$

Значення ApEn залежить від трьох параметрів, тобто розміру вбудування,  $m$ ; значення допуску,  $r$ ; і довжина даних -  $N$ . При визначенні ApEn значення  $m$  вибирають таким чином що  $N = 10^m \dots 30^m$ , значення  $r$  вибирається в межах  $0,1 \dots 0,25$  для сигналів ЕКГ [26].

Таким чином, з огляду на часовий ряд із  $N$  точками, приблизна ентропія дорівнює негативному середньому натуральному логарифму умовної ймовірності, так що дві послідовності, подібні для  $m$  точок залишаються подібними, в межах допуску  $r$ , у наступній точці [27].

ApEn може бути використаний для оцінки складності, випадковості або непередбачуваності коливань у часовому ряді. Високі значення ApEn свідчать про високу нерегулярність та складність даних часових рядів [10].

ApEn не має двох важливих очікуваних властивостей. По-перше, ApEn сильно залежить від тривалості запису і не зовсім рівномірний для коротких записів. По-друге, йому бракує відносної послідовності. Тобто, якщо значення ApEn одного набору даних вище, ніж іншого, його значення може не залишатися вищим для всіх перевірених умов, що спричиняє труднощі, коли потрібні порівняння [27].

Що стосується його взаємозв'язку з вегетативною нервовою системою, то ApEn здебільшого пов'язаний із вагусною модуляцією [10]. Йерагані та співавт. [28] (2005) показали, що ApEn суттєво корелює з часовими рядами і може розглядатися як нелінійний показник серцевої вагусної функції.

Krstacic G та співавт. [17] (2012) за допомогою нелінійних методів вивчали поведінку ВСР у пацієнтів зі стрес-індукованою кардіоміопатією, оцінюючи двадцять п'ять пацієнтів жіночої статі із симптомами та ознаками стресової кардіоміопатії та 50 випадково вибраних здорових жінок, які відповідають віку, використовуючи вимірювання приблизної ентропії. Значення ApEn, знайдене для контрольної групи, становило  $1,10 \pm 0,11$  та  $0,92 \pm 0,12$  для групи з кардіоміопатією ( $P < 0,001$ ). Ці висновки узгоджуються з очікуваними, оскільки більші значення ApEn корелюють із підвищеною складністю системи.

### 2.3.7 Ентропія вибірки (SampEn)

Як зазначалося вище, результати Приблизної ентропії значною мірою залежать від обсягу вибірки та відносно непослідовні. Щоб уникнути цих недоліків, Річман Дж. С. і Дж. Р. Мурман (2000) розробили новий відповідний показник регулярності часових рядів, який вони назвали зразковою ентропією

(SampEn) [27].

Даний параметр відображає властивість відносної узгодженості в ситуаціях, коли ApEn цього не робить. Тобто, якщо один запис показує нижчий SampEn, ніж інший з одним набором значень  $m$  і  $r$ , він також показує нижчий SampEn з різними значеннями.

Отже в SampEn було запропоновано зменшити зміщення в ApEn, що спричинено самопорівнянням вектора  $x(i)$  при розрахунку  $C_i^m(r)$  [29]. Для усунення цього самопорівняння  $C_i^m(r)$  визначається як:

$$C_i^m(r) = \frac{B_i}{N-m+1}, (i \neq j),$$

де  $B_i$  - кількість блоків  $x(j)$  з максимальною відстанню  $x(i) \leq r$ , тобто кількість блоків  $x(j)$ , така що  $d[x(i), x(j)] \leq r$

Далі визначається

$$C^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r)$$

Тоді SampEn визначається як

$$\text{SampEn}(m, r, N) = \log \frac{C^m(r)}{C^{m+1}(r)}$$

Значення  $m$  і  $r$  приймають такі ж, як і для розрахунку ApEn.

Низький SampEn характеризує звичайні часові ряди, тоді як високий SampEn характеризує випадкові часові ряди.

Нажаль, в дослідженнях можуть використовуватися різні значення параметрів  $m$  та  $r$  це є одним з основних недоліків цих показників ентропії, оскільки різноманітні значення апріорних параметрів можуть призвести до різних фізіологічних інтерпретацій.

### 2.3.8 Ентропія Шенона (ShanEn)

ShanEn використовується для оцінки складності розподілу серії RR-інтервалів на основі теорії інформації [30]. По-перше, визначають  $RR = \{RR(i), i = 1, 2, \dots, N\}$ , де  $N$  - довжина ряду. Потім відносно серії RR-інтервалів, застосовують процедуру квантування. Вони розподіляються на  $\xi$ -квантові біни з амплітудою, рівною  $\varepsilon = (RR_{max} - RR_{min})/\xi$ . Значення в кожному біні замінюються цілими числами від 0 до  $\xi - 1$ . RR стає квантованим цілим числом:  $RR^\xi = \{RR^\xi(i), i = 1, 2, \dots, N\}$ . Потім визначається модель  $L$  відкладених зразків:  $RR_L^\xi(i) = (RR^\xi(i), RR^\xi(i-1), \dots, RR^\xi(i-L+1))$ , з  $RR_L^\xi(i) = \{RR_L^\xi(i), i = 1, 2, \dots, \} N - L + 1$ .

Нарешті, ShanEn визначається як:

$$ShanEn(L, \xi) = \sum_{i=1}^{N-L+1} p(RR_L^\xi(i)) \log(p(RR_L^\xi(i)))$$

де  $p(RR_L^\xi(i))$  - ймовірність зразка  $RR_L^\xi(i)$ , сформованого поточним значенням  $RR_L^\xi(i)$ , та  $L - 1$  за минулими зразками,  $RR_{L-1}^\xi(i-1)$ .

### 2.3.9 Ентропія перестановки (PE)

PE заснований на поданні часових рядів у символічному фазовому просторі. Враховуючи будь-які дискретні часові ряди  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_{n-1}, x_n\}$  з довжиною  $n$ , вибірки приймалися для кожного часу  $t$  як  $d$ -мірні вектори значень  $X$ . Потім ці значення  $X$  були розділені на  $\tau \geq 1$  одиниць, а саме:  $t \rightarrow (x_t, x_{t+\tau}, \dots, x_{t+\tau(d-2)}, x_{t+\tau(d-1)})$ . [31] Потім будується символічна послідовність шляхом відображення цих векторів відносно порядкових шаблонів. Значення у

векторах розбиття розташовуються за зростанням  $i$  отримують вектор перестановки (або мотив)  $\pi$  - їх індексів щодо  $(0, 1, \dots, d - 1)$ . Якщо два значення були рівними, вони були організовані відповідно до часу появи.

Параметри  $d$  та  $\tau$  - це розмірність вбудування та час затримки, і вони формують основні параметри в цій системі. Видно, що  $\tau$  враховує різні часові масштаби системи, а  $d$  визначає, скільки інформації міститься в кожному векторі [32].

Нормалізоване значення PE визначається як ентропія Шеннона, пов'язана з розподілом частот появи кожного шаблону  $\pi$  з індексом перестановки -  $i$  в ряді,  $P(d, \tau, i)$  - в імовірнісному вираженні:

$$PE(d, \tau) = -\frac{1}{\log_2 d!} \sum_{i=1}^{d!} P(d, \tau, i) \log_2 [P(d, \tau, i)]$$

Таким чином, PE може варіюватися від 0 - при оцінці регулярних рядів - до 1 для випадкових процесів.

Дослідження [33] показали ефективність PE для аналізу складності ВСР при оцінці серцевої вегетативної нейропатії. Тести показують, що вклад ентропії перестановки збільшує ефективність класифікаторів, тобто знаходження складності часових рядів RR-інтервалів відіграє важливу роль у виявленні дихальних пауз [34]. PE показав свою ефективність при оцінці складності часових рядів RR-інтервалів при різних емоційних станах [35]. Цей метод підходить для опису нелінійних властивостей динаміки ВСР на різних часових шкалах та забезпечує додаткову інформацію про серцеву регуляцію поряд із тією, яку отримують за традиційними лінійними методами аналізу ВСР.

### 2.3.10 Спектральна ентропія (SvdEn)

Спектральна ентропія (SE) - нелінійний метод узагальнення нерівномірності потужності сигналу на вимірюваних частотах. Концепція заснована на ентропії Шеннона, або інформаційній ентропії, в теорії інформації. SE розглядає



нормований розподіл потужності сигналу в частотній області як розподіл ймовірностей і обчислює ентропію Шеннона. Ентропія Шеннона в цьому контексті є спектральною ентропією сигналу.

Рівняння спектральної ентропії виникають із рівнянь спектра потужності та розподілу ймовірностей сигналу. Для сигналу  $x(n)$  спектр потужності дорівнює  $S(m) = |X(m)|^2$ , де  $X(m)$  - дискретне перетворення Фур'є  $x(n)$ . Тоді розподіл ймовірностей  $P(m)$  дорівнює:

$$P(m) = \frac{S(m)}{\sum_i S(i)}$$

Спектральна ентропія  $H$  виглядає так:

$$H = - \sum_{m=1}^N P(m) \log_2 P(m)$$

Нормалізація:

$$H_n = - \frac{\sum_{m=1}^N P(m) \log_2 P(m)}{\log_2 N}$$

де  $N$  - загальна частота точок. Знаменник,  $\log_2 N$ , представляє максимальну спектральну ентропію білого шуму, рівномірно розподіленого в частотній області. Якщо відома частотно-частотна спектрограма потужності  $S(t, f)$ , то розподіл ймовірностей стає:

$$P(m) = \frac{\sum_1 S(t, m)}{\sum_f \sum_t S(t, f)}$$

Спектральна ентропія:

$$P(m) = \frac{\sum_1 S(t, m)}{\sum_f \sum_t S(t, f)}$$

Для обчислення миттєвої спектральної ентропії з урахуванням частотно-часової спектрограми потужності  $S(t, f)$  розподіл ймовірностей у момент часу  $t$  дорівнює:

$$P(t, m) = \frac{S(t, m)}{\sum_f S(t, f)}$$

Тоді спектральна ентропія в момент часу  $t$  дорівнює:

$$H(t) = - \sum_{m=1}^N P(t, m) \log_2 P(t, m)$$

З результатів роботи [36] можна зробити висновок, що значення SE для хворих з недостатньою роботою щитовидних залоз становить 33%, що значно нижче, ніж у здорових суб'єктів і значення SE у чоловіків трохи вище, ніж у жінок. Такий вплив недостатньої роботи щитовидної залози на ВСР може бути обумовлений дисфункцією автономної нервової системи (АНС).

### 2.3.11 Ентропія сингулярного розкладу (SvdEn)

Сингулярний розклад (SVD) широко застосовується у багатьох областях, таких як зменшення шуму [37] та виявлення сигналів [38]. SVD також використовується для вилучення компонентів, що представляють сигнали електрокардіограми (ЕКГ) матері та плода [39]. Для часових рядів:  $x_1, x_2, \dots, x_N$ ,  $n$  розмірність фазового простору може бути реконструйована за допомогою розсувного вікна з довжиною вікна  $m$ . Алгоритм такий. Виділяють  $x_1, x_2, \dots, x_n$  з  $x_1, x_2, \dots, x_N$  і розглядають їх як вектор 1 -  $n$  розмірного фазового простору. Потім витягують  $x_2, x_3, \dots, x_{n+1}$  з  $x_1, x_2, \dots, x_N$  і розглядають це як вектор 2. Таким чином, можна отримати групу векторів рядків. За допомогою цих векторів можна побудувати матрицю  $m \times n$ , яка називається матрицею тракту реконструйованого атрактора:

$$A_{m \times n} = \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & \dots & x_n \\ x_2 & x_3 & \dots & x_{n+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_m & x_{m+1} & \dots & x_N \end{bmatrix},$$

де  $n = N - m + 1$  і  $m \leq N/2$ .

Відповідно до теореми SVD, матриця  $\mathbf{A}$  може розкладатися як [40]:

$$A_{m \times n} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T =$$

$$= \begin{bmatrix} u_1 & u_2 & \dots & u_k \\ u_2 & u_3 & \dots & u_{k+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_m & u_{m+1} & \dots & u_{m+k-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1 & & & \\ & \lambda_2 & & \\ & & \ddots & \\ & & & \lambda_k \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 & u_2 & \dots & u_n \\ u_2 & u_3 & \dots & u_{n+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_k & u_{k+1} & \dots & u_{n+k-1} \end{bmatrix},$$

де  $\mathbf{U}$  - матриця  $m \times k$ , а  $\mathbf{V}$  - матриця  $n \times k$ , з  $\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}, \mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}$ .

Визначається діагональна матриця  $\mathbf{S} = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k)$ , де  $k = \min(m, n)$ .

Діагональні елементи  $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k$  матриці  $\mathbf{S}$  називаються особливими значеннями матриці  $\mathbf{A}$ . Ці особливі значення невід'ємні та розташовані в порядку зменшення:  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_k \geq 0$ . Матриця  $\mathbf{U}$  містить ліві сингулярні вектори  $\mathbf{A}$ , а матриця  $\mathbf{V}$  містить праві сингулярні вектори. Більш того, перший  $\lambda_1$  пропорційний енергії сигналу. Чим вища енергія сигналу, тим більше особливе значення  $\lambda_1$ .

Дисперсія особливих значень  $\lambda_k$  також вказує на складність динаміки сигналу.

Одиничні значення можна нормувати як:

$$\bar{\lambda}_k = \lambda_k / \sum \lambda_k,$$

$$\text{де } \sum \bar{\lambda}_k = 1.$$

Для позначення дисперсійних характеристик особливих значень SvdEn визначається за допомогою формули Шеннона, застосованої до елементів особливих значень матриці, і обчислюється наступним чином:

$$SvdEn = - \sum \bar{\lambda}_k \ln \bar{\lambda}_k,$$

SvdEn - вказує на відхилення особливих значень від рівномірного розподілу. Більше того, на SvdEn менше впливає додавання екзогенних коливань, ніж на оцінку ентропії, що отримується за спектром.

Перевагою цього методу є його простота та швидкість обчислень. Це дозволяє аналізувати дуже короткі та нестационарні набори даних [41]. Дослідження показують, що SvdEn пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (ЗСН) демонструє низьке значення (SvdEn:  $0,056 \pm 0,006$ ,  $p < 0,01$ ), яке можна повністю відокремити від здорових суб'єктів. Крім того, виявляються відмінності значень SvdEn між днем та ніччю для здорових груп. SvdEn зменшується з віком. Чим нижчі значення SvdEn, тим вищий ризик серцевих

захворювань. Більше того, SvdEn пов'язаний з енергією серцевого ритму. У пацієнтів із ЗСН спостерігаються значні відхилення в роботі серця, пов'язані з фізіологічними механізмами контролю, що регулюють варіабельність серцевого ритму. Використання SvdEn для розрізнення ВСР у різних фізіологічних станах для клінічних застосувань є доцільним та простим [42].

## 2.4 Висновки до розділу 2

У даному розділі було розглянуто основні методи аналізу ВСР такі як: методи часової області, частотної області та нелінійні методи.

До методів часової області належать статистичний метод, що відображає зміни тривалості RR-інтервалів або їхню різницю та геометричний метод, що дає змогу наочно показати розподіл тривалості RR-інтервалів.

Методи частотної області допомагають кількісно оцінювати частотні складові коливань ритму серця та графічно зобразити прояв регуляторних механізмів на компоненти ВСР. У методі аналізу ВСР в частотній області, спектральна потужність у високочастотному діапазоні використовується для відображення дихальних синусових аритмій, в той час, як низько-частотному – відображає контроль барорецепторів. А потужність дуже низькочастотної складової показує судинні та терморегуляційні функції серця.

Нелінійні методи аналізу ВСР дають кількісну оцінку «хаосу» в серцевому ритмі або кількісну оцінку поведінки патернів ВСР в різних часових масштабах, тобто кілька хвилин проти 24 годин. Найбільш відомими нелінійними методами, що застосовуються для аналізу ВСР, є: Приблизна ентропія (ApEn), Ентропія вибірки (SamrEn), Ентропія перестановки (PE), Ентропія сингулярного розкладу (SvdEn), Спектральна ентропія (SE), Показник Херста (HE), Кореляційна розмірність (CD), Аналіз детермінованих коливань (DFA).

Специфіка біологічних систем вимагає модифікації стандартних алгоритмів нелінійної динаміки. Основні проблеми нелінійного аналізу при застосуванні його до біологічних сигналів зводяться до наступного:

- а) високий рівень випадкового шуму в біологічних даних. Застосовувані методи нелінійної динаміки повинні бути стійкими до впливу шуму;
- б) короткі експериментальні дані через низькі частоти біологічних сигналів, короткі реалізації викликають великі похибки в оцінці параметрів хаосу;
- в) нестационарність біологічних систем (ЕКГ), мають різні модуляції, на які впливають різні зовнішні фактори з різним характерним часом;
- г) просторово розширений характер системи.

### 3 ФІЗІОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ КОМПОНЕНТІВ ВСР

Варіабельність серцевого ритму залежить від симпатичної і парасимпатичної систем, але периферійна та центральна нервові системи також грають важливу роль [43].

Параметри ВСР різняться в залежності від: статі, віку, положення тіла, температури навколишнього середовища, психологічних впливів, часу доби та інших факторів.

Статеві відмінності проявляються великим значенням загальної потужності спектру ВСР та значним впливом на неї HF-складової у жінок. Також, інші супутні фактори, такі як менструальний цикл або індекс маси тіла, можуть виявити гендерні відмінності у ВСР [2].

Вікові зміни показників ВСР проявляються таким чином: Найбільш висока загальна потужність спектру в дитячому та підлітковому віці, спадає на 30% і встановлюється на одному рівні до другої половини зрілого віку, де відбувається спад загальної потужності спектру ВСР за рахунок переважаючого зниження HF та LF складових [7].

Під-час швидкого сну загальна потужність зростає, але на його послідовностях поступово спадає. Зростання HF під-час сну зв'язане з більш регулярним і глибоким диханням. Частота серцевих скорочень зменшується під-час сну у порівнянні з періодами неспанья. Ця зміна досягає типових значень на різних стадіях сну. На етапах сну REM (швидкий рух очей) та NREM (нешвидкий рух очей) ЧСС нижча, ніж під час розслабленого неспанья та вище під час REM у порівнянні з NREM стадіями сну. Це пояснюється зниженням активації симпатичної активності під-час NREM і нестабільністю та підвищенням під-час REM. Метод спектрального аналізу показав несуперечливі результати: підвищення вагуса підчас фази сну NREM, вимірюваної компонентом HF, і підвищення показника симпатичної активності за допомогою параметрів LF та LF/HF під час фази сну REM [17]. LF-складова домінує під-час пробудження та

поступово зменшується при NREM але знову досягає піку при REM, відповідно для HF-складової навпаки [18].

При зростанні частоти дихання вклад HF у ВСР падає. Також існує лінійна залежність між ВСР та глибиною дихання, а саме: зі збільшенням глибини дихання потужність ВСР зростає. Вплив дихання на ВСР пояснюється не прямою зміною тону вагуса при вдиханні та видиханні, а через підсилення респіраторно-залежної вагусної модуляції серцевого ритму. Розумові навантаження проявляються падінням загальної потужності ВСР за рахунок переважного зменшення HF не тільки в загальних умовах, але й при модульованому диханні. Психологічний стрес індукує помітні зміни середньої та швидкої регуляції зі збільшенням LF. Люди з вищим значенням LF показують більш швидку адаптацію серцево-судинної системи до стресу. Під дією гіпнозу показник HF – зростає, а LF – спадає. Швидка ритмічна музика пришвидшує ЧСС та частоту дихання з одночасним зростанням потужностей спектру ВСР у високочастотній та середньочастотній зоні, а повільна ритмічна музика уповільнює їх з переважним підвищенням потужності спектру ВСР у високочастотній зоні. Заняття спортом призводять до зниження ЧСС, загальна потужність спектру ВСР зростає за рахунок HF-складової, натомість LF-складова зменшується.

При інфаркті міокарду відбувається зниження добового показника SDNN, що зв'язано з розвитком дисфункції лівого шлуночка та піковим значенням креатинфосфокінази. При спектральному аналізі ВСР у пацієнтів після інфаркту спостерігається зниження загальної та індивідуальних потужностей спектральних компонентів, однак при вираженні HF і LF в нормалізованих одиницях, спостерігалось підвищення LF та зниження HF.

У випадках асоційованої із цукровим діабетом нейропатії, що характеризується порушенням функціонування малих нервових волокон, зниження часових параметрів ВСР несе не лише негативну прогностичну інформацію, але і випереджає клінічні прояви вегетативної нейропатії.

У пацієнтів, що перенесли пересадку серця, спостерігається дуже виражене зниження ВСР без чіткого виділення спектральних компонентів. Поява окремих спектральних компонентів у деяких пацієнтів розглядається як відображення процесу серцевої реінервації, яка виникає вже через 1-2 роки після операції та, зазвичай, відноситься до симпатичного елемента. У деяких пацієнтів після трансплантації спостерігалася кореляція між частотою дихання та HF-компонентом ВСР [1].

Дослідження показали, що в курців спостерігається підвищена симпатична активність та знижена активність блукаючого нерву, що відображається на показниках ВСР – вони слабшають. У плодів, що перебували під впливом сигарет ВСР зменшувалася і порушується часова організація вегетативної регуляції до періоду родів [7].

Вживання кави також впливає на парасимпатичну активність, яку оцінювали за допомогою ВСР у здорових людей. Результати показали, значне підвищення високочастотної потужності в спектрі ВСР після прийому кави, що вказує на зв'язок з вегетативною активністю [2].

ВСР знижується при інтенсивному прийомі алкоголю, що відповідає симпатичній активації та парасимпатичній абстиненції. У дослідженні [46] за допомогою аналізу ВСР 24-годинного запису, було зареєстровано загальну невропатію у чоловіків з хронічною алкогольною залежністю.

У пацієнтів із серцевою недостатністю стабільно спостерігається зниження ]ВСР, а саме: зниження показників SDNN, RMSSD, TP [47]. Зменшення часових характеристик ВСР відповідає важкості захворювання, взаємозв'язок між спектральними компонентами і показниками шлуночкової дисфункції більш складні. Таким чином, у більшості хворих при запущеній хворобі та різко зниженій ВСР, LF-складова взагалі не виявляється, незважаючи на клінічні прояви симпатичної активації [1].

Аналіз ВСР при гіпотеріозі показує вегетативну дисфункцію з більш високим рівнем тонууса блукаючого нерву, зниження парасимпатичної активності. Тому будь-яка зміна рівня гормону щитовидної залози, викликає зміну серцевого



ритму, тобто, щитовидна залоза, яка погано працює через недостатнє або надмірне виробництво гормонів, негативно впливає на серце [8].

У людей хворих на епілепсію було зареєстровано більш високу HF-складову відразу після початку нападу [44].

У пацієнтів з нирковою недостатністю були проведені тести вегетативної функції на основі аналізу ВСР. Спектральний аналіз показав сильне зниження потужності спектру на всіх діапазонах частот. Кальцій негативно корелює з середнім значенням RR-інтервалів та нормалізованою потужністю HF-складової після гемодіалізу. Середня потужність у людей з нирковою недостатністю в LF-складової була вища, а в HF-складової нижча на відміну від здорових людей [7].

Було проведено дослідження [45] де повідомлялось, що при медитації зі швидкістю диханням 1 вдих за хвилину, відбувалося значне підвищення LF/HF та VLF-складової, HF-складова під-час медитації значно знизилася. Після медитації складова VLF стала мінімальною, а максимальна частота LF знизилася. Такі зміни пояснюються тим, що повільне дихання генерує пікову потужність ВСР в діапазоні низьких частот.

На ВСР можуть впливати різні групи препаратів. Вплив ліків слід враховувати при інтерпретації ВСР. Але також, ВСР може використовуватися для кількісної оцінки впливу певних ліків на вегетативну нервову систему. За допомогою спектрального аналізу можна виявити симпатичний та парасимпатичний вплив ліків та відповідно пояснити їхню дію при серцево-судинних захворюваннях. При дослідженні впливу атенолола у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, було виявлено, підвищення коливань HF та зниження коливань LF, таке ж зниження симпатичної активності спостерігалось у постінфарктних пацієнтів, які використовували метопролол та у пацієнтів з серцевою недостатністю, які використовували ацебутолол. Таким чином бета-блокатори здатні відновити симпатично-парасимпатичний баланс при серцево-судинних захворюваннях. Дослідження впливу сальбутамолу і тербуталину на ВСР у хворих з астмою дали такі результати: параметри LF та LF/HF зросли, TP знизився [7].

Методи ВСР також дають можливість кількісно оцінити дисфункцію вегетативної нервової системи, що викликана, психологічними розладами, такими як депресія та шизофренія. У випадку депресії ВСР змінює серцеву вегетативну інервацію головного мозку, яка в результаті може призвести до захворювання коронарної артерії та інфаркту міокарду.

ВСР широко використовується в якості фізіологічного показника стресу, оскільки він тягне за собою певну взаємно однозначний зв'язок між варіаціями сигналу і психологічним станом суб'єкта. Дослідження показали [2], що розумова напруга в робочих задачах передбачає зниження ВСР і підвищенням відношення низьких та високих частот.

Методи та показники ВСР є важливими при лікуванні не лише захворювань серцево-судинної системи, але і не зв'язаних з ними станів, таких як інсульт, хвороба Альцгеймера, ниркова недостатність, лейкемія, епілепсія, хронічні мігрені та обструктивне апное уві сні. Більшість лікарів згодні з тим, що всі біологічні системи, навіть здорові, показують випадкову динаміку ВСР, в той час, як біологічні системи, що страждають на хворобу, демонструють понижені рівні динаміки ВСР. Оскільки всі органи залежать від потоку крові від серця, будь-які серцево-судинні порушення будить впливати на інші органи та серцевий ритм [8].

### 3.1 Висновки до розділу 3

У даному розділі було описано зміну показників ВСР: в залежності від таких факторів як сон, спосіб дихання, розумові навантаження, психологічний стрес, музика, фізичне навантаження; при патологіях - інфаркт міокарду, цукровий діабет, пересадка серця, серцева недостатність, гіпотеріоз, епілепсія, ниркова недостатність. Також реєструється зміна ВСР при курінні, вживанні алкоголю та кави, медитації. На ВСР можуть впливати різні групи препаратів, дію яких важливо враховувати при інтерпретації результатів.

Показники ВСР у здорового обстежуваного – індивідуальні, але при цьому вони не повинні виходити за діапазон фізіологічних нормативів. Чим нижча в стані спокою загальна потужність ВСР, тим слабша регуляція і резерви організму нижчі. Змінювати та тренувати регуляційні можливості організму можна за допомогою ритмічної музики, циклічних вправ, ритмічного дихання та ін.

Таким чином ВСР є важливим показником, який дає змогу виявити зміни в організмі людини при впливах, що не зв'язані на пряму з серцево-судинною системою.

#### 4 ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЛІНІЙНИХ ПАРАМЕТРІВ ВСР ПІД ЧАС СНУ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Практичним завданням даного дослідження є отримання нелінійних параметрів варіабельності ритму серця до та після епілептичного нападу, перевірка на відмінність цих параметрів.

Для дослідження було використано RR-інтервали, отримані з кардіоритмограм під час сну людей, хворих на епілепсію. Інтервали були сформовані у файл формату .JSON. Даний файл містив послідовності з 300 RR-інтервалів для 40 різних пацієнтів:

- за 30 хвилин, за 10 хвилин, за 5 хвилин та за 10 секунд до епілептичного нападу,
- 30 хвилин, 10 хвилин, 5 хвилин та 10 секунд після епілептичного нападу.

Для того щоб результати досліджень були достатньо точними необхідно з наявних RR-інтервалів виключити викиди (ектопійні удари) отримати таким чином NN-інтервали.

В ході дослідження для всіх 40 пацієнтів були розраховані нелінійні параметри по кардіоритмограмам для 30, 10, 5 хвилинам та 10 секундам до та після епілептичних нападів.

В ході дослідження було розраховано такі нелінійні параметри:

- Приблизна ентропія (ApEn) для розміру вбудування 2 і 3
- Ентропія вибірки (SamrEn) для розміру вбудування 2
- Ентропія перестановки (PE) для розміру вбудування 3, 4 і 5
- Ентропія сингулярного розкладу (SvdEn) для розміру вбудування 3, 4 і 5
- Спектральна ентропія (SE)
- Показник Херста (HE)
- Кореляційна розмірність (CD)
- Аналіз детермінованих коливань (DFA)

Для того щоб оцінити зміну цих параметрів після епілептичного нападу відносно значень параметрів до нападу доцільно скористатися критерієм для перевірки відмінностей між вибірками.

Спочатку перевіримо наявність значних відхилень для кожного параметру, для цього побудуємо діаграми розмаху (box plot) рисунки 4.1-4.13 що зображують параметри для всіх пацієнтів через їх квантилі. Діаграма розмаху відображає квантилі: нижня та верхня сторони ящика – це перший та третій квантилі, а смужка всередині коробки – другий квантиль (медіана). Коробковий графік може також мати лінії, які виходять вертикально з коробки (називаються вусами), вони вказують величину мінливості поза верхньою та нижньою межами квантиля.

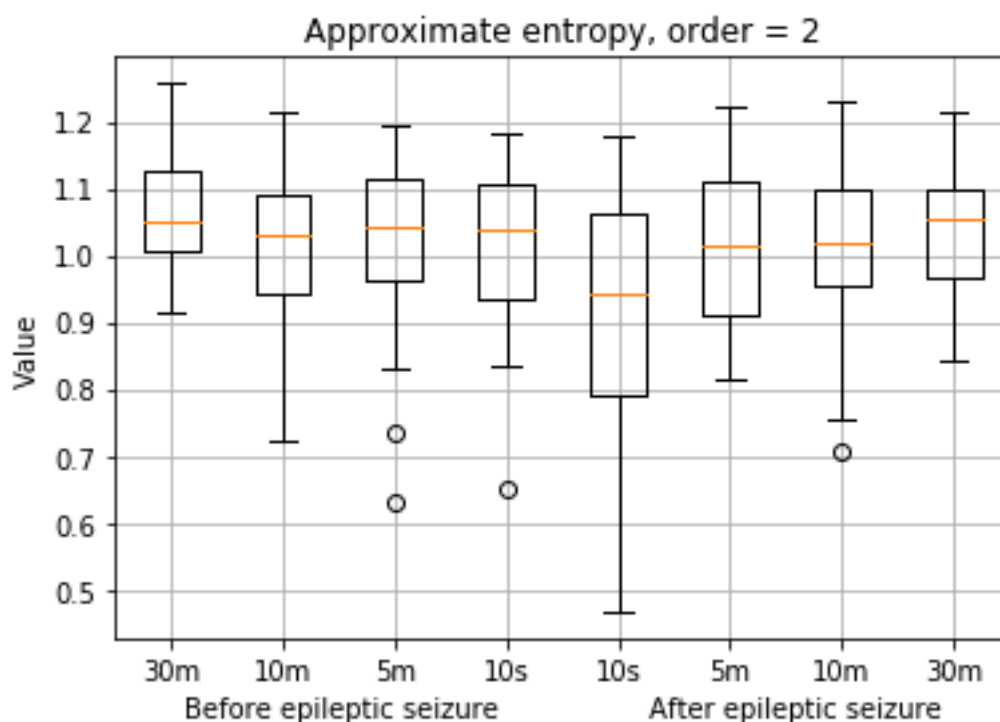


Рисунок 4.1 – Діаграма розмаху для параметру Approximate entropy з порядком 2

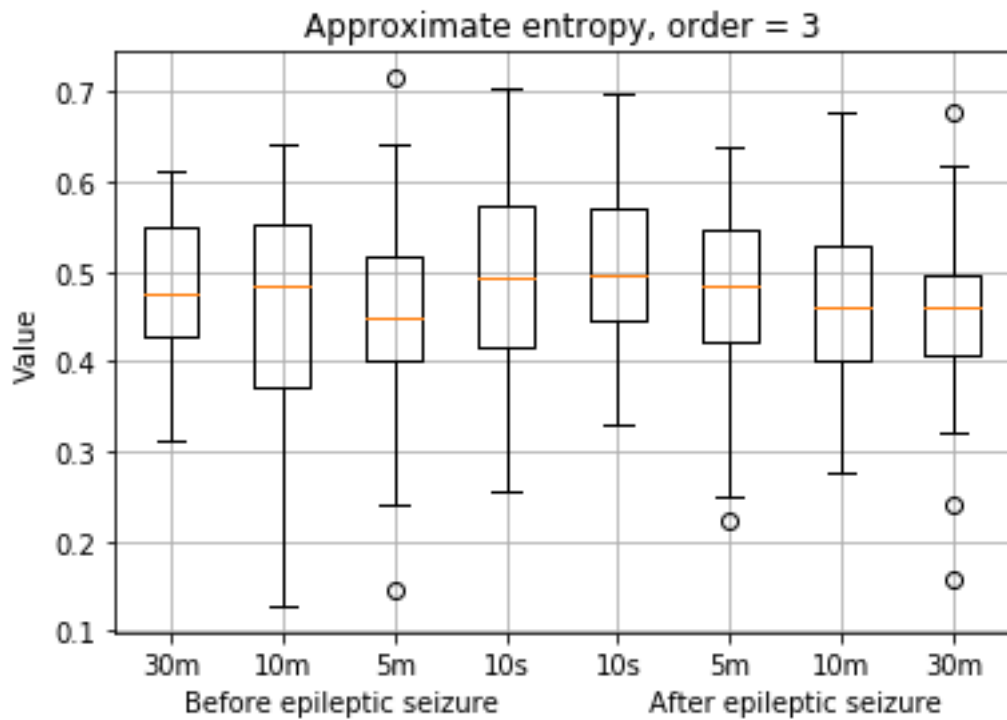


Рисунок 4.2 – Діаграма розмаху для параметру Approximate entropy з порядком 3

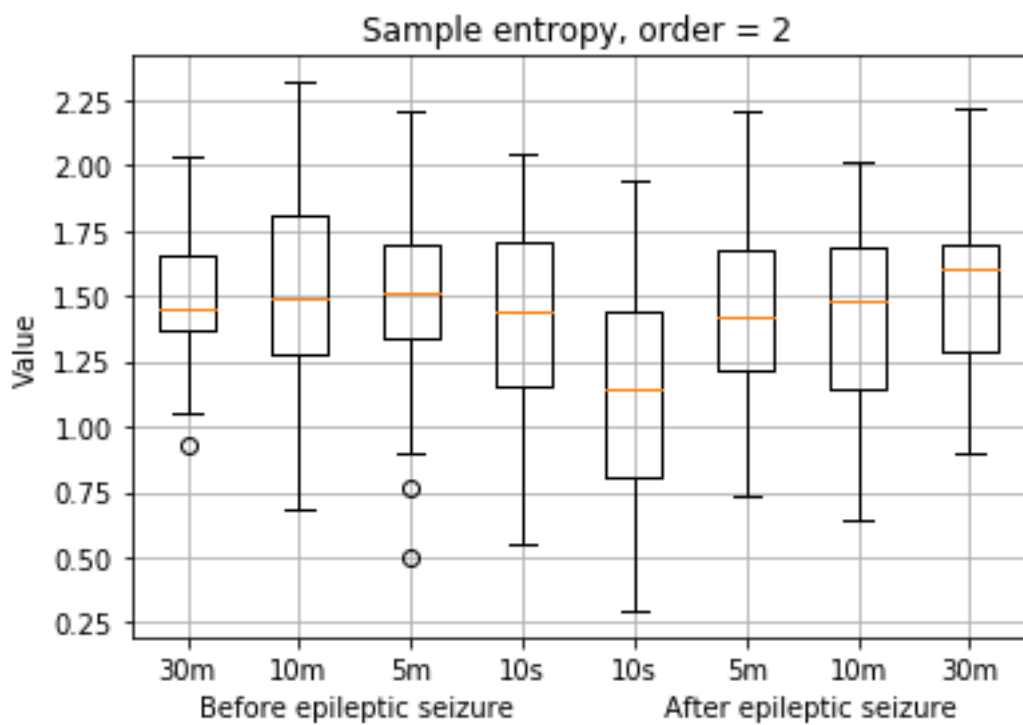


Рисунок 4.3 – Діаграма розмаху для параметру Sample entropy з порядком 2

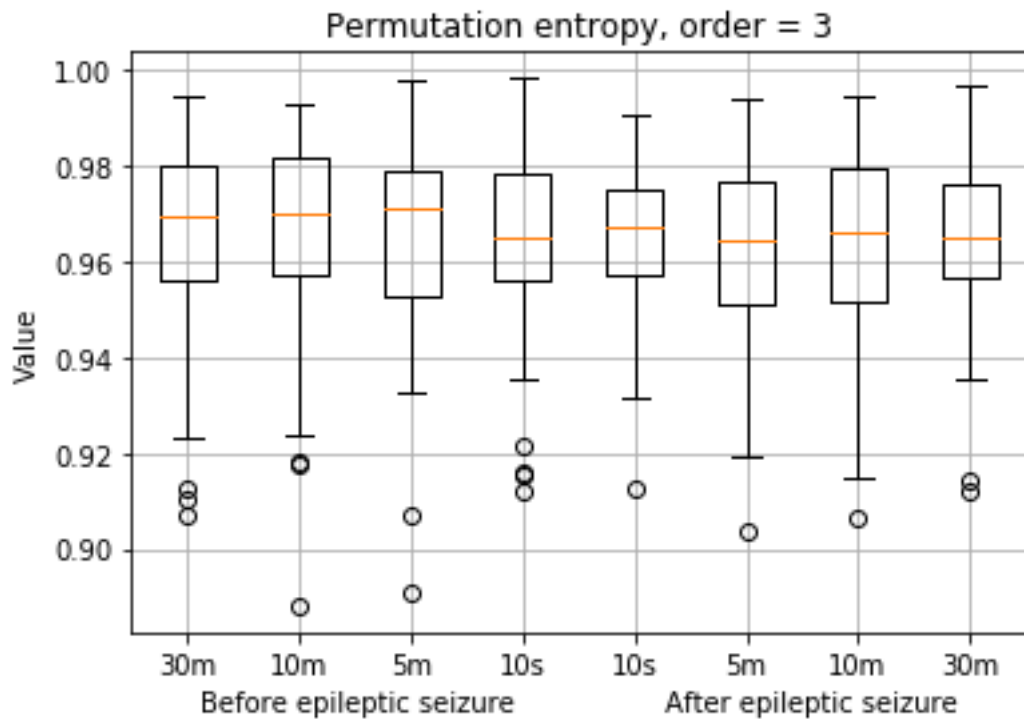


Рисунок 4.4 – Діаграма розмаху для параметру Permutation entropy з порядком 3

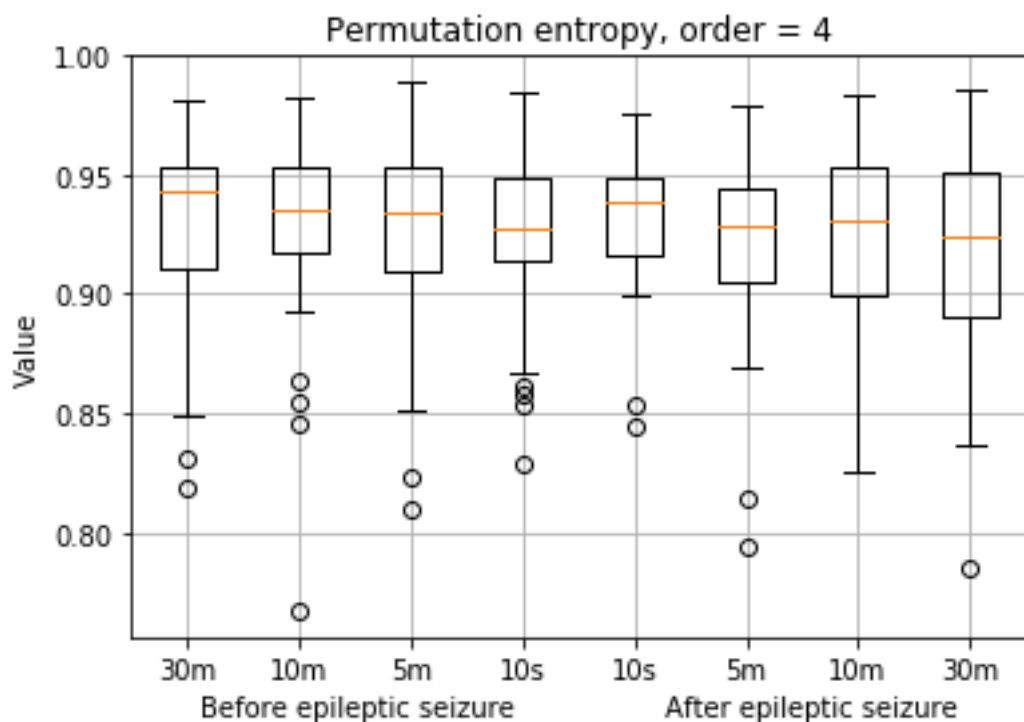


Рисунок 4.5 – Діаграма розмаху для параметру Permutation entropy з порядком 4

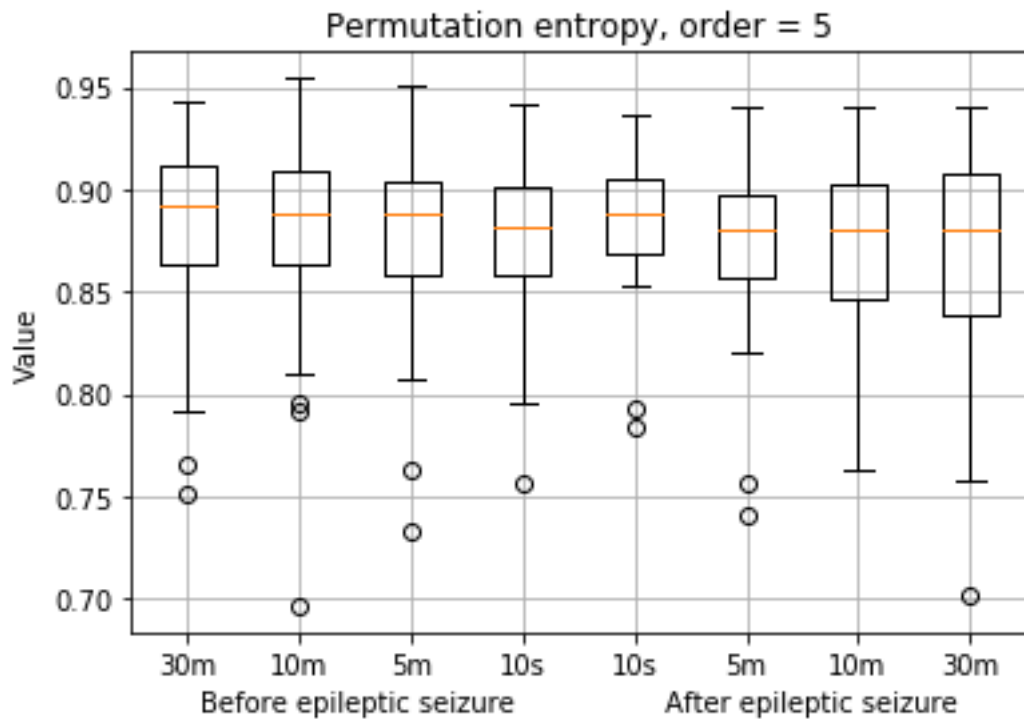


Рисунок 4.6 – Діаграма розмаху для параметру Permutation entropy з порядком 5

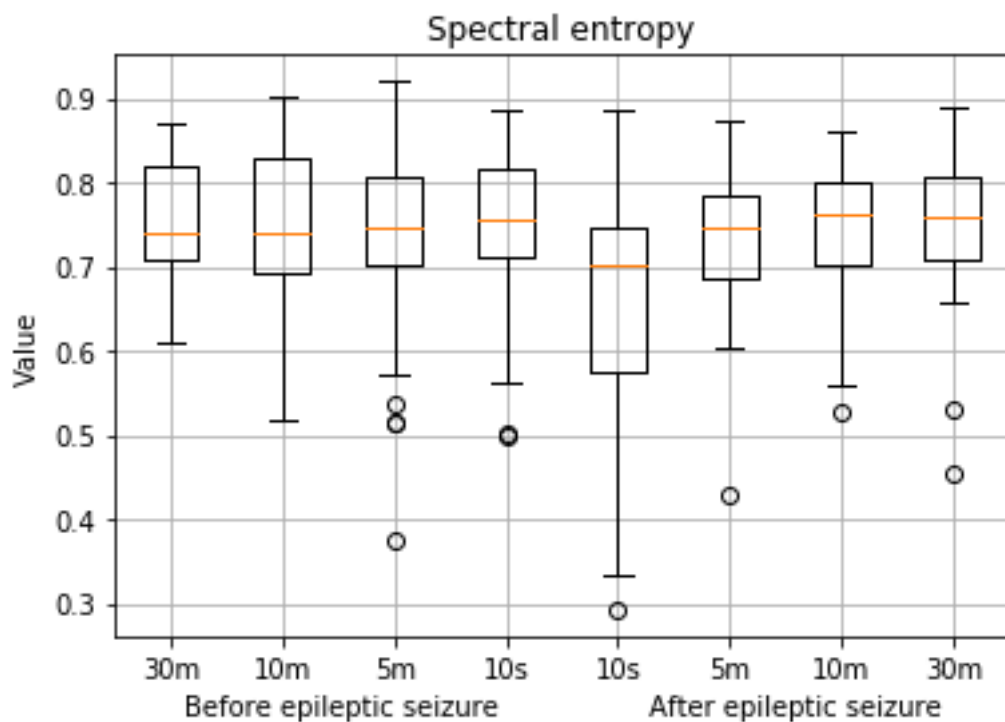


Рисунок 4.7 – Діаграма розмаху для параметру Spectral entropy



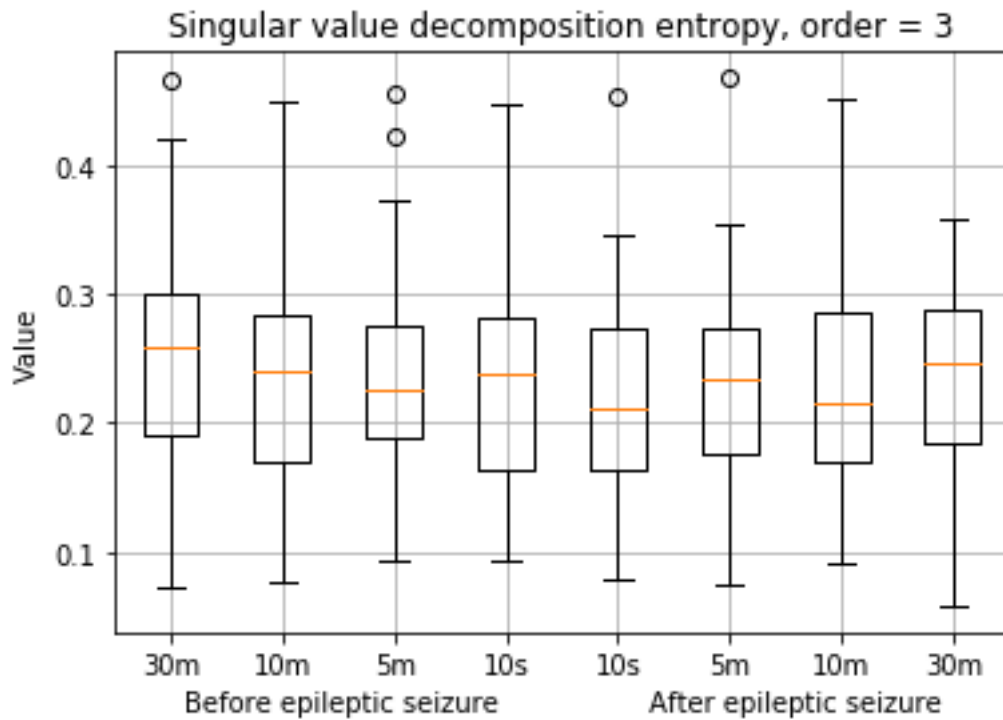


Рисунок 4.8 – Діаграма розмаху для параметру Singular value decomposition ентропу з порядком 3

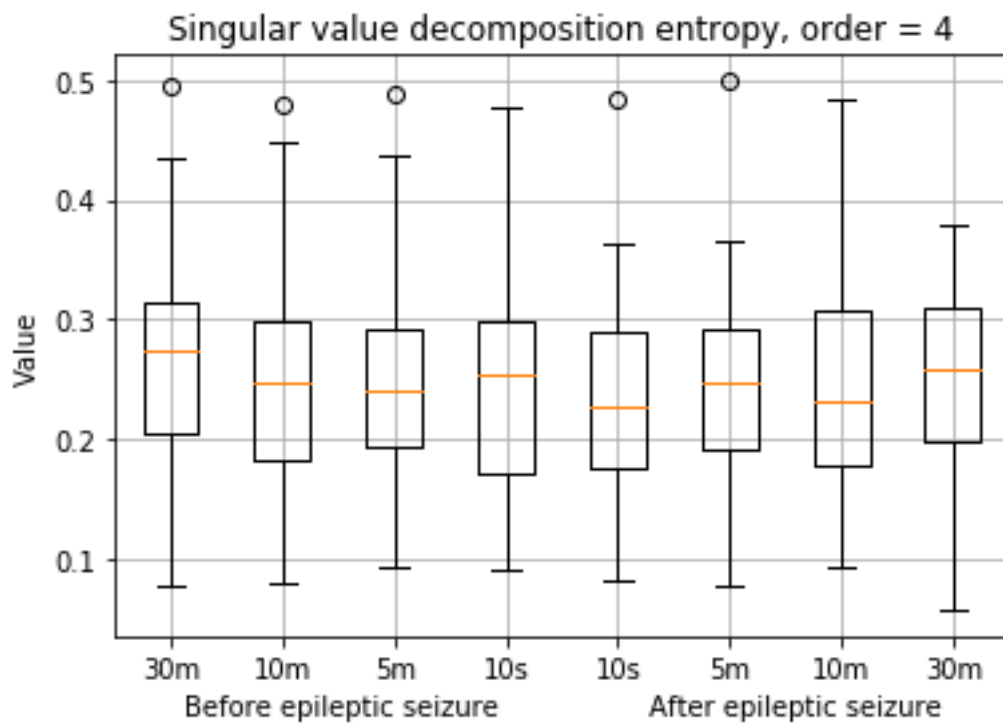


Рисунок 4.9 – Діаграма розмаху для параметру Singular value decomposition ентропу з порядком 4

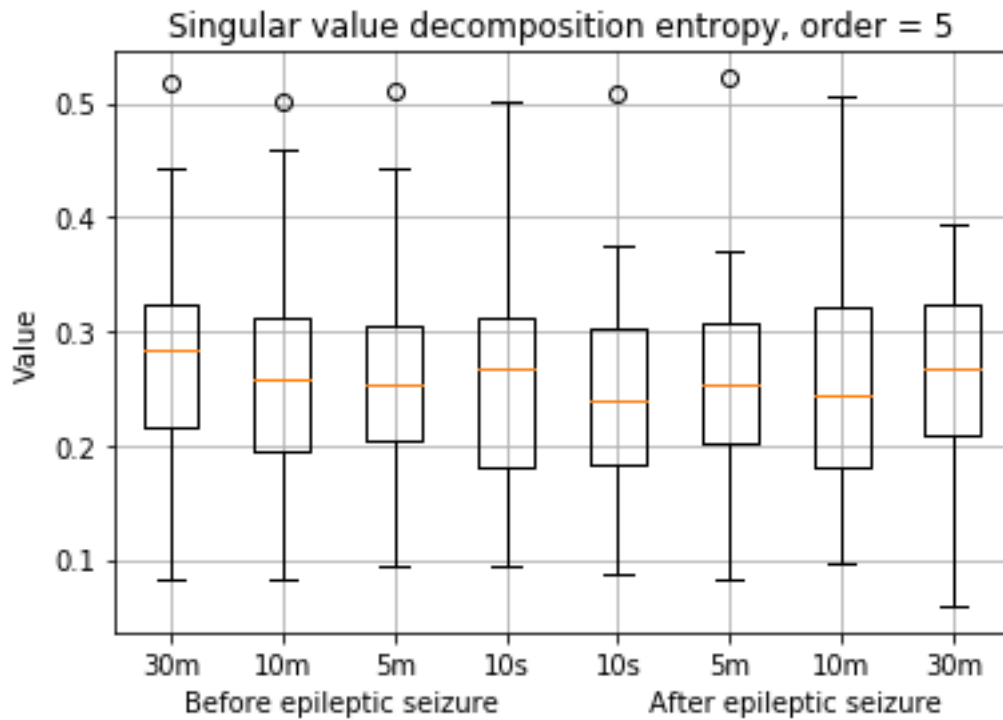


Рисунок 4.10 – Діаграма розмаху для параметру Singular value decomposition ентропу з порядком 5

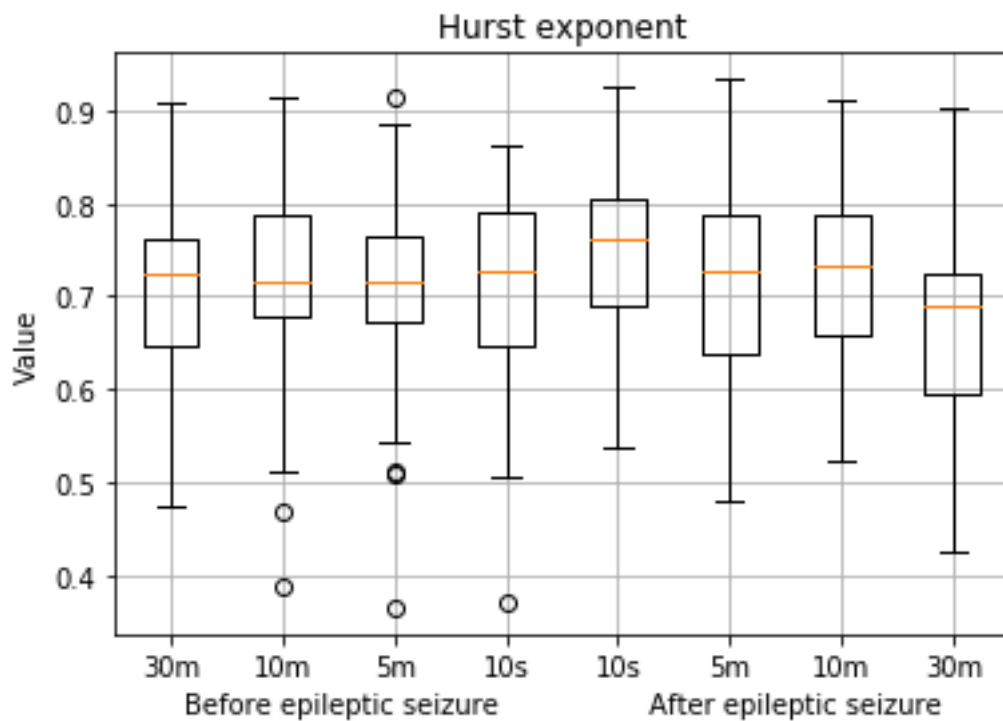


Рисунок 4.11 – Діаграма розмаху для параметру Hurst exponent

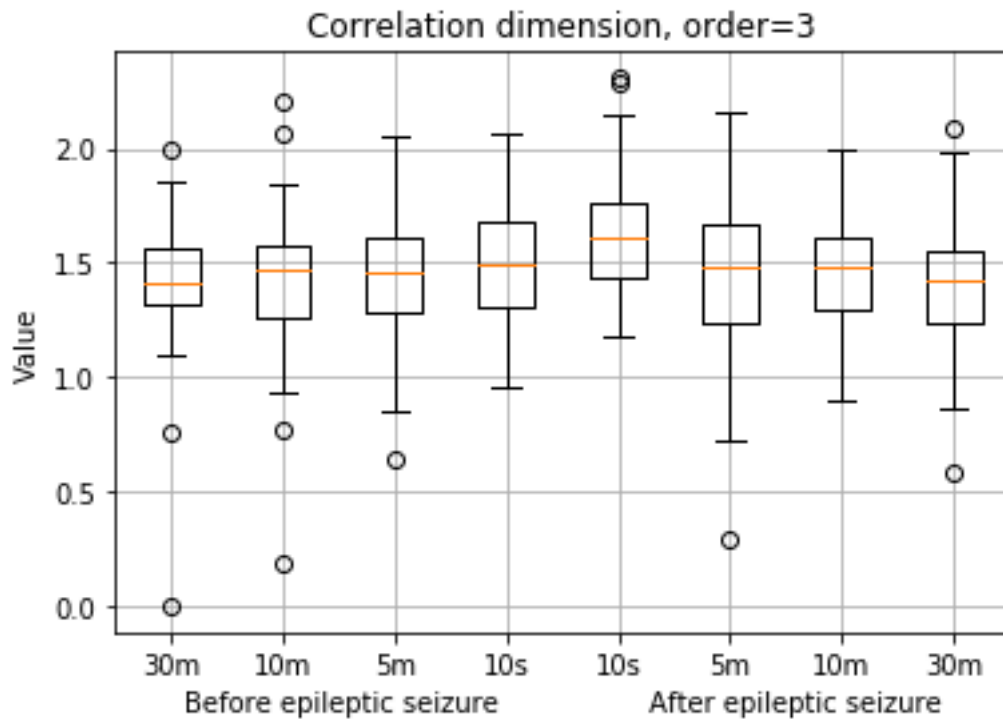


Рисунок 4.12 – Діаграма розмаху для параметру Correlation dimension з порядком 5

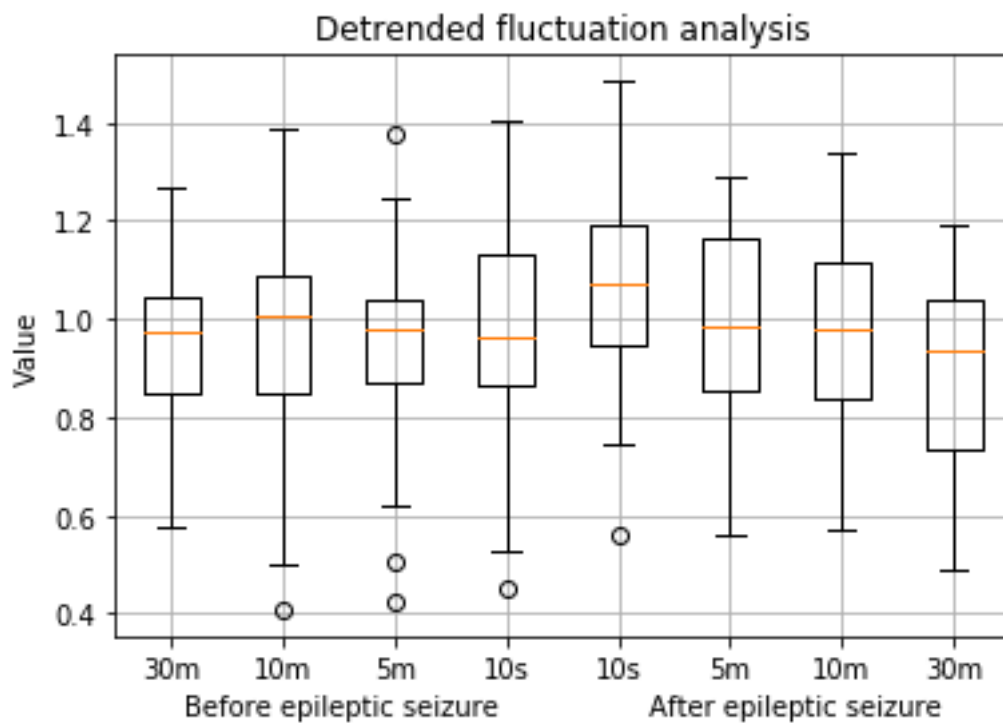


Рисунок 4.13 – Діаграма розмаху для параметру Detrended fluctuation analysis

З рисунків 4.1-4.13 видно що для деяких параметрів наявні викиди, але в загальному у значеннях параметрів немає значних відхилень. Далі, для того щоб перевірити чи дані походять з нормального розподілу було складено таблицю 4.1 зі значеннями p-value для тесту Шапіро-Вілка, який перевіряє нульову гіпотезу про те, що дані були взяті з нормального розподілу. Таким чином якщо значення менше порогового (5%) можна вважати що дані не належать до нормального розподілу. Значення нижчі порогового в таблиці 4.1 наведені товстим шрифтом.

Таблиця 4.1 – Значення тесту Шапіро-Вілька на нормальність для параметрів до та після епілептичного нападу

	Час							
	30 хв до нападу	10 хв до нападу	5 хв до нападу	10 с до нападу	10 с після нападу	5 хв після нападу	10 хв після нападу	30 хв після нападу
Approximate entropy, order = 2	0.6244	0.326	<b>0.0036</b>	<b>0.015</b>	<b>0.0573</b>	0.2581	0.2799	0.5035
Approximate entropy, order = 3	0.1683	0.0743	0.6814	0.7173	0.7593	0.186	0.8905	0.3026
Sample entropy, order = 2	0.9708	0.7724	0.1896	0.314	0.8307	0.9019	0.2139	0.4854
Permutation entropy, order = 3	<b>0.001</b>	<b>0.0011</b>	<b>0.0091</b>	<b>0.0228</b>	<b>0.0281</b>	0.1288	0.0946	0.1428
Permutation entropy, order = 4	<b>0.0007</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0436</b>	0.0824	<b>0.0049</b>	<b>0.002</b>	0.1205	<b>0.09</b>
Permutation entropy, order = 5	<b>0.0009</b>	<b>0.0003</b>	<b>0.0345</b>	0.0708	<b>0.0023</b>	<b>0.0019</b>	0.0988	<b>0.0153</b>
Spectral entropy	0.2388	0.473	<b>0.0073</b>	<b>0.0018</b>	0.0567	<b>0.0043</b>	<b>0.0078</b>	<b>0.0174</b>
Singular value decomposition entropy, order = 3	0.7197	0.5251	0.0798	0.2333	0.2818	0.6269	0.4092	0.3882
Singular value decomposition entropy, order = 4	0.6497	0.6609	0.1129	0.2735	0.307	0.5108	0.3819	0.4263
Singular value decomposition entropy, order = 5	0.5311	0.647	0.1299	0.2373	0.3159	0.3696	0.3065	0.3638
Hurst exponent	0.5332	<b>0.0603</b>	<b>0.0545</b>	<b>0.0306</b>	0.9538	0.3546	0.9021	0.6492
Correlation dimension, order=3	<b>0.0001</b>	<b>0.007</b>	0.4065	0.6368	0.19	0.1118	0.75	0.8313
Detrended fluctuation analysis	0.2971	0.0976	0.1613	0.2991	0.8375	0.0625	0.7478	<b>0.0358</b>

Як видно з таблиці 4.1 більшість показників мають значення вище порогового це вказує на те, що дані підтверджують припущення про нормальність, але якщо перевірити розподіл значень параметрів графічно наприклад побудувавши гістограму чи графік Q-Q то можна побачити що послідовності даних розподіляються не лінійно це відбувається через малу вибірку даних (40 пацієнтів). За умови якщо вибірка розшириться то розподіл буде прямувати до нормального і тоді, для порівняння значень параметрів до та після нападу можна застосувати T-критерій Стьюдента для залежних вибірок. Тому для перевірки на відмінність значень параметрів до та після нападів варто використовувати критерій Вілкоксона, оскільки він враховує пов'язані вибірки, є непараметричним і виконується як для нормального розподілу, так і для ненормально розподілу вибірок.

Принцип критерію наступний. Для кожного хворого обчислюється величина зміни ознаки. Всі зміни впорядковують за абсолютною величиною (без урахування знака). Потім рангам приписують знак зміни і підсумовують ці "знакові ранги" - в результаті виходить значення критерію Вілкоксона. Попарні різниці величин ознаки для кожного хворого ранжуються наступним чином. Позитивні і негативні значення ставлять (крім нульових) в один ряд так, щоб найменша абсолютна величина (без урахування знака) отримала перший ранг, однаковим величинам привласнюють один ранг.

Окремо обчислюють суму рангів позитивних і негативних різниць, меншу з двох сум без урахування знака вважають тестової статистикою даного критерію. Нульову гіпотезу (медіана різниці в вибірці дорівнює нулю) приймають при даному рівні значущості, якщо обчислене значення перевершить критичне значення (0,05).

Результати тесту Вілкоксона для пар: 30 хв до – 30 хв після нападу, 10 хв до – 10 хв після нападу, 5 хв до – 5 хв після нападу, 10 с до – 10 с після нападу - наведено в таблиці 4.2 де виділені значення - не перевищують рівень значущості, а отже можна відхилити нульову гіпотезу на користь альтернативної – значення нелінійного параметру змінилося після нападу.

Таблиця 4.2 – Значення критерію Вілкоксона для параметрів для пар 30 хв., 10 хв., 5 хв., 10 с, до та після епілептичного нападу

	Пари що порівнюються			
	30-30 хв	10-10 хв	5-5 хв	10-10 с
Approximate entropy, order = 2	0.4684	0.357	0.5997	<b>0.0004</b>
Approximate entropy, order = 3	0.1827	0.2525	0.1884	0.2739
Sample entropy, order = 2	0.8293	0.2142	0.0769	<b>0.0011</b>
Permutation entropy, order = 3	0.5435	0.6352	0.396	0.5115
Permutation entropy, order = 4	0.2725	0.6755	0.4106	<b>0.0374</b>
Permutation entropy, order = 5	0.2397	0.5392	0.8206	<b>0.0397</b>
Spectral entropy	0.8293	0.5578	0.8307	<b>0.0011</b>
Singular value decomposition entropy, order = 3	0.8293	0.6552	0.902	<b>0.0768</b>
Singular value decomposition entropy, order = 4	0.7838	0.6154	0.9535	0.1195
Singular value decomposition entropy, order = 5	0.6951	0.5209	0.9638	0.1559
Hurst exponent	0.1313	0.7588	0.5297	<b>0.0023</b>
Correlation dimension, order=3	0.7838	0.4345	0.1973	<b>0.0027</b>
Detrended fluctuation analysis	0.2027	0.9222	0.5818	<b>0.0002</b>

Чим нижче значення критерію, відповідно, тим більш статистично важлива зміна відбулася. Як бачимо з таблиці найбільш суттєві зміни після епілептичного нападу спостерігаються для параметрів ApEn з розміром вбудування 2 (0,0004), SampEn з розміром вбудування 2 (0,0011), SE (0,0011), HE (0,0023), CD (0,0027), DFA (0,0002) - за десять секунд до та після нападу. Менш суттєві зміни спостерігаються для: PE з розміром вбудування 4 і 5 (0,0374-0,0397) та SvdEn з розміром вбудування 3 (0,0768). Для інших параметрів та пар часу до та після нападу значення перевищили критичне, з чого слідує що для них не відбулося статистично важливих змін.

При візуальній оцінці діаграм розмаху можна побачити подібні результати до тесту Вілкоксона для розрахованих нелінійних параметрів. На рисунках 4.1, 4.3, 4.7, можна побачити, що медіана суттєво нижча для значень параметрів ApEn (m=2), SampEn (m=2), SE за 10 секунд після нападу у порівнянні за 10 секундами до нападу, та значно вища за 10 секунд після нападу у порівнянні з медіаною параметрів HE, CD, DFA за 10 секунд до нападу на рисунках 4.11 – 4.13. Менші

відхилення медіан спостерігаються для параметрів PE (m=4,5), SvdEn (m=3) – рисунки 4.5, 4.6, 4.8.

В таблиці 4.3 наведено результати тесту Вілкоксона для пар: 30 хв до – 10 с до нападу, 10 хв до – 10 с до нападу, 5 хв до – 10 с до нападу. А в таблиці 4.4 – результати тесту Вілкоксона для пар 30 хв – 5 хв, 10 хв – 5 хв до нападу. Достатньо значущі дані виділені шовстим шрифтом.

Таблиця 4.3 – Значення критерію Вілкоксона для параметрів для пар 30 хв – 10 с, 10 хв – 10 с, 5 хв – 10 с до нападу

	Пари що порівнюються		
	<i>30 хв – 10 с до нападу</i>	<i>10 хв – 10 с до нападу</i>	<i>5 хв – 10 с до нападу</i>
Approximate entropy, order = 2	<b>0.0763</b>	0.2	0.7444
Approximate entropy, order = 3	0.898	0.1452	<b>0.0232</b>
Sample entropy, order = 2	0.8034	0.9651	<b>0.058</b>
Permutation entropy, order = 3	0.2304	0.7785	0.7905
Permutation entropy, order = 4	0.1868	0.3202	0.923
Permutation entropy, order = 5	0.1971	0.2424	0.8753
Spectral entropy	0.5412	0.6937	0.2666
Singular value decomposition entropy, order = 3	0.3857	0.7785	0.3221
Singular value decomposition entropy, order = 4	0.411	0.731	0.2935
Singular value decomposition entropy, order = 5	0.411	0.6571	0.3221
Hurst exponent	0.7457	0.3452	0.8658
Correlation dimension, order=3	0.3535	0.1522	0.2006
Detrended fluctuation analysis	0.994	0.3452	0.4325

Таблиця 4.4 – Значення критерію Вілкоксона для параметрів для пар 30 хв – 10 с, 10 хв – 10 с, 5 хв – 10 с до нападу

	Пари що порівнюються	
	<i>30 хв – 5 хв до нападу</i>	<i>10 хв – 5 хв до нападу</i>
Approximate entropy, order = 2	<b>0.0049</b>	0.1913
Approximate entropy, order = 3	0.2078	0.3647
Sample entropy, order = 2	0.3857	0.2044

## Продовження таблиці 4.4

Permutation entropy, order = 3	0.3305	0.866
Permutation entropy, order = 4	0.2363	0.3848
Permutation entropy, order = 5	0.1971	0.536
Spectral entropy	<b>0.0788</b>	0.4645
Singular value decomposition entropy, order = 3	0.2078	0.8074
Singular value decomposition entropy, order = 4	0.2078	0.6753
Singular value decomposition entropy, order = 5	0.1868	0.6126
Hurst exponent	0.3381	0.3987
Correlation dimension, order=3	0.6239	0.9253
Detrended fluctuation analysis	0.9819	0.3713

Для більшості параметрів - таблиці 4.3, 4.4, розраховані значення критерію Вілкоксона не спростували нульову гіпотезу, отже можна стверджувати, що на таких проміжках часу до епілептичного нападу – 30 хв, 10 хв, 5 хв, 10 с, статистично вагомих змін у значеннях досліджуваних параметрів не відбулося. Однак, для параметру АрЕп з розміром вбудування 2 виявлені статистично вагомі відмінності у значеннях параметру за 30 та за 5 хв до нападу, та за 30 хв та за 10 с до нападу –  $p$ value = 0.0049 та 0.0763 відповідно. Такі результати можуть бути похибкою обрахунків чи фіксації сигналів, але можливо що така тенденція для параметру АрЕп спостерігатиметься і для інших записів кардіоритмограм людей хворих на епілепсію.

## 4.1 Висновки до розділу 4

Отримано параметри нелінійного аналізу варіабельності ритму серця до- та після епілептичного нападу. Перевірено ці параметри на відмінність візуально, за допомогою діаграми розмаху, та статистично за допомогою критерію Вілкоксона. Отримані статистичні значення відповідають суб'єктивній візуальній оцінці. Таким чином параметри для яких відбулися суттєві статистичні зміни після



нападу можна використовувати для детектування епілептичних нападів на додачу чи замість детекції по сигналам ЕЕГ. Також виявлена деяка закономірність зміни параметру  $ArEn$  за певний час до настання нападу, що може бути використане для прогнозування нападів у хворих що сплять, але дана закономірність потребує перевірки і доопрацювання на додаткових записах ритмограм.

Видно, що у пацієнтів з епілепсією змінений вегетативний контроль серця, зі зниженням деяких показників варіабельності серцевого ритму, що свідчить про зниження симпатичного тону, що може бути пов'язано з медикаментозною терапією або епілепсією як такою.

## 5 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ

## 5.1 Опис ідеї проекту

Таблиця 5.1 – Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
<p>Ідея полягає в тому, щоб створити сервіс, який можна було б використовувати для автоматизованого аналізу RR-інтервалів нелінійними методами, виведення результатів аналізу та їхня подальша статистична оцінка.</p>	<p>1. Наукові дослідження</p>	<p>Зручне відкриття та збереження даних.</p>
		<p>Автоматизація процесів обробки даних</p>
		<p>Доступність використання складних методів для аналізу RR-інтервалів</p>
		<p>Можливість вибору необхідних методів та параметрів.</p>
		<p>Наочність результатів аналізу: побудова графіків, діаграм, схем та таблиць.</p>
<p>Сервіс може використовуватися на будь-яких системах та пристроях, без попередньо встановленого додаткового програмного забезпечення.</p>		

Продовження таблиці 5.1

		Налаштування власних функцій по обробці сигналу.
	2. Освітній процес	Використання даного сервісу полегшить демонстрацію та ознайомлення студентів з нелінійними методиками аналізу RR-інтервалів.

Таблиця 5.2 –Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№	Техніко-економічні характеристики ідеї	(Потенційні) товари/концепції конкурентів				W (слабка сторона)	N (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
		Мій проект	Конкурент 1	Конкурент 2	Конкурент 3			
1.	Форма виконання	Сервіс	Додаток	Веб-сервіс	Бібліотека підпрограм			+
2.	Собівартість	Низька	Висока	Середня	Низька		+	
3.	Наявність інтернету	Не обов'язкова	Обов'язкова	Обов'язкова	Не обов'язкова		+	

Продовження таблиці 5.2

4.	Крос-платформенність	Так	Ні	Так	Ні		+	
5.	Просте встановлення	Ні	Так	Так	Ні	+		
6.	Дружній інтерфейс	Так	Так	Так	Ні		+	
7.	Висока швидкість розрахунків	Так	Ні	Ні	Так		+	
8.	Можливість графічної візуалізації результату	Так	Ні	Ні	Ні			+
9.	Універсальність щодо вхідних даних	Ні	Так	Ні	Так	+		

Сильними сторонами даної ідеї є: форма виконання та можливість графічної візуалізації результатів аналізу даних, натомість, слабкими сторонами є: складність у встановленні даного продукту та не достатня універсальність алгоритму відносно вхідних даних.

## 5.2 Технологічний аудит ідеї проекту

Таблиця 5.3 – Технологічна здійсненність ідеї проекту

№	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1.	Створення сервісу для автоматизованого аналізу RR-інтервалів нелінійними методами, виведення результатів	Реалізація програмного забезпечення з використанням мови програмування Python на основі вже існуючих бібліотек: entropy, nolds, scipy, matplotlib	Необхідно доробити	У відкритому доступі
2.	аналізу та їхня подальша статистична оцінка.	Самостійна розробка всіх компонентів програмного забезпечення на мові Python, C/C++, без використання сторонніх бібліотек.	Необхідно розробки	Немає у відкритому доступі
3.		Розробка компонентів програми з використанням функціоналу платформи MatLab для виконання	Необхідно доробити	Платні з закритим кодом

## Продовження таблиці 5.3

	необхідних перетворень та їх відображення у зрозумілому для користувача форматі.		
--	--	--	--

Обрана технологія реалізації ідеї проекту: Технологія 1. Використання даної технології зменшить кількість розроблюваних блоків функціоналу та матеріальні затрати на реалізацію проекту.

## 5.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Таблиця 5.4 – Технологічна здійсненність ідеї проекту

№	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1	Кількість головних гравців, од	3
2	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	Інформація відсутня
3	Динаміка ринку (якісна оцінка)	Зростає
4	Наявність обмежень для входу (вказати характер обмежень)	Обмежень немає
5	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Відсутні
6	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	Інформація відсутня

Ринок є привабливий для входу та потребує зручних засобів для автоматизованого аналізу RR-інтервалів нелінійними методами.

Таблиця 5.5 – Характеристика потенційних клієнтів стартап- проекту

№	Потреба, що форму ринок	Цільова аудиторія (цільові сегменти ринку)	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	Автоматизований аналіз RR-інтервалів нелінійними методами	Освітяни	Використання у процесі вивчення нелінійних методів аналізу.	Зрозумілий і простий інтерфейс, оптимізованість, низька ціна.
2		Науковці	Використання в процесі аналізу RR-інтервалів різних груп людей Зацікавленість у продукті зумовлена вузькоспеціалізованістю досліджень.	Система має працювати справно, досягаючи високої точності розрахунків, результати мають бути інтерпретованими, мають бути наявні інструменти візуалізації, обробки, збереження та передачі отриманих результатів.

Таблиця 5.6 – Фактори загроз

№	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1.	Конкуренція з боку великих компаній	Великі компанії мають багато спеціалістів та ресурсів для розробки високоефективних, точних, швидких, та багатозадачних систем для аналізу RR-інтервалів	Розширення підприємства
2.	Вузький сегмент ринку	Задача яку виконує продукт є вузькоспеціалізованою і ринок потенційних клієнтів не дуже великий	Адаптацію алгоритмів, що використовуються в сервісі, для вирішення інших медичних проблем, продаж компанії великим компаніям, що займаються розробкою програмного забезпечення для аналізу ВСП
3.	Поява нових гравців на ринку	Поява на ринку конкурентів з аналогічними продуктами	Реклама, удосконалення продукту, додавання ширшого функціоналу



Таблиця 5.7 – Фактори можливостей

№	Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
1.	Мультифункціональність	Розширення функціоналу продукту з метою покращення користувацького інтерфейсу та впровадження нових методів аналізу RR-інтервалів	Розширення функціоналу продукту
2.	Покращення алгоритмів аналізу RR-інтервалів	Можливість удосконалити існуючі чи розробити нові алгоритми аналізу RR-інтервалів нелінійними методами	Покращення характеристик товару за рахунок удосконалення алгоритмів аналізу
3	Зменшення ціни на розробку	Ефективніше використання наявних ресурсів	Збільшення штату компанії, збільшення швидкості розробки
4	Реклама продукту	Поширення продукту серед науковців призведе до згадування сервісу у наукових працях що збільшить попит на продукт	Рекламні пропозиції на спеціалізованих наукових ресурсах

Таблиця 5.8 – Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється характеристика	Вплив на діяльність підприємства (можливі дії компанії, щоб бути конкурентоспроможною)
1. Вказати тип конкуренції - чиста	Немає чітко виокремленого лідера серед конкурентів, та відповідно мала їх кількість	Підвищення якості продукту, покращення інтерфейсу, розширення функціоналу
2. За рівнем конкурентної боротьби - міжнародний	Боротьба ведеться на міжнародному ринку	Локалізація продукту, розвиток рекламної кампанії
3. За галузевою ознакою – внутрішньогалузева	Даний продукт використовується у сфері аналізу ВСП	Розширювати функціонал продукту таким чином, щоб його можна було використовувати у інших галузях
4. Конкуренція за видами товарів: - товарно-видова	Конкуренція між товарами одного виду	Підвищувати якість товару, покращувати користувацький інтерфейс, розширювати функціонал продукту
5. За характером конкурентних переваг – нецінова	Ціна не є основним фактором конкуренції. Конкурентні переваги продукту засновані на його функціональних можливостях	Впровадження нових функціональних можливостей

## Продовження таблиці 5.8

6. За інтенсивністю - не марочна	Роль торгової марки незначна	Реклама товару, партнерство з великими компаніями що спеціалізуються на аналізі медичних сигналів
-------------------------------------	---------------------------------	---

Таблиця 5.9 – Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

Складові аналізу	Прямі кон-куренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачаль- ники	Клієнти	Товари- замінники
	Існує 3 конкуренти на ринку. Найбільш схожим за виконанням продукту є кункурент 2	Цінність ідеї та її якісна реалізація	Товар продається безпосе- редньо розробни- ками	Споживачі прямо впливають на успішність продукту, оскільки сплачуються кошти за користування сервісом	Замінників немає

Продовження таблиці 5.9

Висновки:	Конкуренти завжди будуть намагатися використати більшу кількість ресурсів та більший вплив на соціальні медіа для збільшення кількості користувачів	Можливість виходу на ринок, ідентичних продуктів не передбачається	Постачальники не диктують умови	Реалізація потреб клієнтів вирішує успішність проекту	Обмежень немає
-----------	---	--	---------------------------------	---	----------------

Для того, щоб бути конкурентоспроможним на ринку, необхідно: підвищувати якість товару, покращувати користувацький інтерфейс, розширювати функціонал продукту для максимального задоволення потреб користувачів, зменшення собівартості продукту.

Таблиця 5.10 – Обґрунтування факторів конкурентоспроможності

№	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівня конкурентних проектів значущим)
1	Висока точність обрахунку параметрів при аналізі RR-інтервалів	Висока точність надасть можливість для використання сервісу для наукових досліджень та медичної діагностики
2	Простий та зручний графічний інтерфейс	Простота та зручність використання продукту підвищує лояльність користувачів
3	Кросплатформенність	Використання сервісу доступне на будь-яких системах

## Продовження таблиці 5.10

4	Візуальна оцінка результатів аналізу	Результати аналізу можна вивести в графічному чи табличному вигляді що допомагає в оцінці результатів
---	--------------------------------------	---

Таблиця 5.11 – Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін проекту

№	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів-конкурентів у порівнянні з власним продуктом						
			-3	-2	-1	0	1	2	3
1	Висока точність обрахунку параметрів при аналізі RR-інтервалів	19		+					
2	Простий та зручний графічний інтерфейс	15			+				
3	Кросплатформенність	20		+					
4	Візуальна оцінка результатів аналізу	18		+					

Таблиця 5.12 – SWOT- аналіз стартап-проекту

<p><b>Сильні сторони:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Висока точність обрахунку параметрів</li> <li>- Кросплатформенність</li> <li>- Візуальна оцінка результатів аналізу</li> </ul>	<p><b>Слабкі сторони:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Задача яку виконує продукт є вузькоспеціалізованою</li> <li>- Не універсальність продукту відносно вхідних даних</li> </ul>
<p><b>Можливості:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розширення функціоналу продукту</li> <li>- Покращення алгоритмів аналізу</li> </ul>	<p><b>Загрози:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Конкуренція з боку великих компаній</li> </ul>

## Продовження таблиці 5.12

- Зменшення ціни на розробку	- Вузький сегмент ринку
- Реклама продукту	- Поява нових гравців на ринку

Таблиця 5.13 – Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№	Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1	Розробка базової версії продукту, з реалізацією запланованого функціоналу; введення меншої вартості використання сервісу; рекламні заходи	50%	5 місяців
2	Розробка версії з доповненим функціоналом; безкоштовний пробний період;	80%	12 місяців

Найкраща альтернатива - розробка версії з доповненим функціоналом та безкоштовним пробним періодом.

## 5.4 Розроблення ринкової стратегії проекту

Таблиця 5.14 – Вибір цільових груп потенційних споживачів

№	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтовний попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
1	Освітняни	Середня	30%	Середня	Складно

## Продовження таблиці 5.14

2	Науковці	Висока	60%	Низька	Просто
---	----------	--------	-----	--------	--------

За результатами аналізу потенційних клієнтів, було обрано другу цільову групу

Таблиця 5.15 – Визначення базової стратегії розвитку

№	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку
1	Розробка версії з доповненим функціоналом; безкоштовний пробний період;	Створити продукт, який буде кращим у функціоналі та точності від усіх інших продуктів на ринку	Висока точність обрахунків, кросплатформенність, візуальна оцінка результатів аналізу	Диференціація

Таблиця 5.16 – Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурента, і які?	Стратегія конкурентної поведінки
1	Ні	Шукати нових	Ні	Стратегія лідера

Таблиця 5.17 – Визначення стратегії позиціонування

№	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту
1	Точність результатів	Диференціація	Висока точність обрахунків	Точність
2	Простота інтерфейсу	Диференціація	Зрозумілий інтерфейс, візуальна оцінка результатів аналізу	Простота використання, наочність
3	Швидкодія	Диференціація	Кросплатформенність,	Швидкість, адаптивність

### 5.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

Таблиця 5.18 – Визначення ключових переваг потенційного товару

№	Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1	Точність аналізу RR-інтервалів	Точність обрахунку параметрів дозволить робити вірні висновки щодо результатів дослідження	Алгоритм обрахунку нелінійних параметрів є більш точним ніж у конкурентів.



## Продовження таблиці 5.18

2	Наочність в оцінці результатів	Результати виводяться в зручному графічному чи табличному вигляді	Інтуїтивний інтерфейс програми, графічна та статистична оцінка результатів
---	--------------------------------	---	--

Таблиця 5.19 – Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові
Товар за задумом	Автоматизований аналізу RR-інтервалів нелінійними методами, виведення результатів аналізу та їхня подальша статистична оцінка.
Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики
	1. Точність розрахунків
	2. Зручний і зрозумілий інтерфейс
	3. Швидкодія, адаптивність
	Якість: відповідає нормам розробки програмного забезпечення
	Пакування: програмне забезпечення
	Марка: «NonLin HRV Analysis»
Товар із підкріпленням	1-місячна пробна безкоштовна версія
	Після продажу - Постійна підтримка для користувачів
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: патент	

Таблиця 5.20 – Визначення меж встановлення ціни

№	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень доходів цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу

Продовження таблиці 5.20

1	-	0-10000 грн	200000 грн	1000-2000 грн
---	---	-------------	------------	---------------

Таблиця 5.21 – Формування системи збуту

№	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
1.	Покупка ліцензії	Допомога у встановлення та користуванні продуктом	Канал нульового рівня	Дистрибуція через Інтернет

Таблиця 5.22 – Концепція маркетингових комунікацій

№	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
1.	Застосування товару для наукових досліджень	Прямі - канал комунікації, коли інформація передається безпосередньо	Висока точність обрахунків, інтуїтивний інтерфейс кросплатфор-	Інформування споживачів про головні особливості товару та канали збуту	Звернення направлене на виділення переваг товару та

## Продовження таблиці 5.22

	від інформатора до інформованої особи	менність, зручна візуальна оцінка результатів аналізу		його головних особливостей
--	---------------------------------------	---	--	----------------------------

## 5.6 Висновки до розділу 5

В даному розділі був реалізований перший етап розробки стартап-проекту, а саме були висвітлені маркетингові аспекти стартапу: вибір ідей, створення концепції товару, визначення перспектив реалізації проекту на ринку та розробка маркетингової стратегії.

Згідно до проведених досліджень існує можливість ринкової комерціалізації проекту – оскільки існуючі пропозиції на ринку не є достатньо зручними та точними, але натомість попит на такий продукт існує серед науковців. На даний час попит на такий програмний комплекс може бути не дуже високим через специфіку області застосування.

Позиціонування товару на ринку, в першу чергу, визначається його якістю та унікальністю характеристик. Проект є конкурентоспроможним за умови реалізації в ньому високої точності обрахунків, зручного користувацького інтерфейсу та можливості інформативної візуалізації отриманих результатів.

В якості альтернативи проекту було обрано більш тривалу, але потенційно, більш успішну альтернативу, яка включає розширення базового функціоналу, а саме додання методів аналізу в часовій та частотній областях та можливості використання ширшого спектру вхідних даних, зважаючи на те що базова версія

несе доволі обмежений функціонал. Тому теперішню версію продукту варто допрацювати перш ніж виводити на ринок.

## ВИСНОВКИ

Варіабельність серцевого ритму стала важливим інструментом в області кардіології завдяки легкості в отриманні сигналу та виконанні його аналізу.

Варіабельність серцевого ритму у кожної людини – унікальна. Вона відображає всі коливання неврологічних, імунологічних та гормональних процесів, які відбуваються в організмі людини. Такі захворювання як інфаркт міокарду, діабетична невропатія, трансплантація серця, дисфункція міокарду та ін., впливають на автономну нервову систему та змінюють рівень показників ВСР. Головною перевагою аналізу ВСР є здатність виявляти ранні прояви розвитку патологічних процесів або наявність функціонального порушення, яке не може бути виявлене звичайними методами. Зниження ВСР передбачає як смертельні, так і аритмічні події з більшою чутливістю та специфічністю, ніж традиційні предиктори.

Регуляція ВСР різна у здорових та у хворих людей, тому здорові люди можуть легко підвищувати потужність ВСР у відповідь на зовнішні або внутрішні подразники, а також швидше відновитися коли ці подразники пропадуть.

Хоча оцінка ВСР вимагає досвіду в цій галузі, невелика помилка може призвести до іншого результату, який може повністю відрізнитися від фактичного результату. Потрібно лише недороге обладнання ЕКГ, мікропроцесори та відповідне програмне забезпечення для проведення аналізу в часовій і частотній областях. Мені здається, що різні експериментальні та теоретичні дані вказують на те, що різні способи вираження ВСР в значній мірі еквівалентні один одному, і більш того, немає ніяких доказів того, що який-небудь один метод перевершує інший, за умови, що інтервали вимірювання складають 5 хвилин або більше, так що аналіз ВСР може бути зроблений надійно і точно, що може допомогти в патологічному виявленні.

Відомо, що хронічна епілепсія з повторюваними нападами супроводжується високим ризиком розвитку раптової несподіваної смерті при епілепсії

(SUDEP). Оскільки знання та розуміння патофізіологічного фону хвороби зростають, необхідно продовжувати розробляти методи дослідження функції ВНС у пацієнтів з епілепсією. Ці методи можуть врешті-решт забезпечити інструменти для виявлення хворих на епілепсію з дисфункцією ВНС та ризиком розвитку SUDEP та дозволити профілактичні дії.

Аналіз ВСР під час сну може бути корисним для диференціації епілептичних нападів від неепілептичних порушень сну. Звичайні аналіз ВСР, що ґрунтується на методах часової області, не може в повній мірі виявити незначні, але суттєві зміни в поведінці частоти серцевих скорочень. Для пошуку прихованої інформації потрібні нелінійні методи.

В ході дослідження було використано RR-інтервали, отримані з кардіоритмограм під-час сну людей хворих на епілепсію. Набір даних містив RR-інтервали за 30 хвилин, за 10 хвилин, за 5 хвилин та за 10 секунд до та після епілептичного нападу.

Розрахувавши параметри нелінійного аналізу ВСР їх було порівняно візуально – за допомогою діаграми розмаху, та статистично на основі тесту Вілкоксона, який дав такі результати значень  $p$ value:  $ApEn$  з розміром вбудування 2 (0,0004),  $SampEn$  з розміром вбудування 2 (0,0011),  $SE$  (0,0011),  $HE$  (0,0023),  $CD$  (0,0027),  $DFA$  (0,0002) - за десять секунд до та після нападу. Менш суттєві зміни спостерігаються для:  $PE$  з розміром вбудування 4 і 5 (0,0374-0,0397) та  $SvdEn$  з розміром вбудування 3 (0,0768). Ці показники свідчать про зміну ВСР після нападу, і на їх основі можна побудувати систему для детектування епілептичних нападів з довготривалих записів серцевих скорочень.

Також виявлена деяка закономірність зміни параметру  $ApEn$  за певний час до настання нападу, що може бути використане для прогнозування нападів у хворих під час сну.

Обмеженням мого дослідження була невелика кількість пацієнтів, яких оцінювали. Можливо, що більша кількість пацієнтів встановила б більш статистично значущі відмінності між досліджуваними групами.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Camm J., Malik M, Bigger J.T. et. al. Heart rate variability / J. Camm, M. Malik, J.T. Bigger // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17, – P. 354–381
2. Massaro, S, Pecchia, L. Heart Rate Variability (HRV) Analysis: A Methodology for Organizational Neuroscience / S. Massaro, L. Pecchia // Organizational Research Methods. – Dec. 2016. – Vol. 22, №1. – P. 354-393.
3. Sörnmo L., Laguna P. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications / L. Sörnmo, P. Laguna. – Academic Press, 2005. – 688 p. – ISBN 0-12-437552-9.
4. Patial P., Sonali. Review of Heart Rate Variability Analysis and its Measurement / P. Patial, Sonali // International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT). –Feb. 2013. – Vol. 2, issue 2, – P 1-6.
5. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов // Иваново: Иван. Гос. Мед. Академия, 2002. – 290 с. – ISBN 5-89085-096-2
6. Kumar. H., Sudarshan B.G, Prasanna S. C. A Review of Different Analyzing Methods to Extract HRV Data // H. Kumar, B.G Sudarshan, S C Prasanna / International Journal of Computer Trends and Technology (IJCTT) – Apr. 2013. – Vol. 4, issue 4, – P. 951-954
7. Rajendra Acharya U., Paul Joseph K., Kannathal N., Choo Min Lim Jasjit S. Suri. Heart rate variability: a review / U. Rajendra Acharya K. Paul Joseph N. Kannathal Choo Min Lim Jasjit S. Suri // Medical & Biological Engineering & Computing. – 2006. – Vol. 44. – P. 1031-1051
8. Hoang ChuDuc, Kien NguyenPhan, Dung NguyenViet. A Review of Heart Rate Variability and its Applications / Hoang ChuDuc, Kien NguyenPhan, Dung NguyenViet // APCBEE Procedia. – May 2013. – Vol. 7, – P. 80-85.
9. Yasumoto Y., Yagi S., Yana K., Nozawa M., Ono T. State Classification of Heart Rate Variability by an Artificial Neural Network in Frequency Domain / Y

Yasumoto, S.Yagil, K.Yana, M.Nozawa, T.Ono // 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS. – Aug. 31 – Sept. 4, 2010, – P. 1401-1404.

10. Beckers F,. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. / Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. // Am J Physiol Heart Circ Physiol . – 2005 . – Vol. 1, Dec. 22, – P. 2560 –2570.

11. Vanderlei LCM. Fractal correlation of heart rate variability in obese children. / Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Godoy MF. // Autonomic Neuroscience . – 2010 . – Vol. 155(1 –2) . – P. 125 –129.

12. Huikuri HV. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. / Huikuri HV, Makikällio TH, Perkiomaki J. // J Electrocardiol . – 2003 . – Vol. 36 . – P. 95-99

13. Sassi R, Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology and the ESC Working Group EuropeanHeart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. / Sassi R, S Cerutti, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y, Document Reviewers, Gorenek B, Lip GH, Grassi G, Kudaiberdieva G, Fisher JP, Zabel M, Macfadyen R. // Europace DOI. –2015. – Vol.1 Jul. 2015 . – . Режим доступа до журн.:<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv015>

14. Ana CA de Souza. Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women / Ana CA de Souza , José R Cisternas , Luiz Carlos de Abreu , Adriano L Roque , Carlos BM Monteiro , Fernando Adami , Luiz Carlos M Vanderlei , Fernando H Sousa , Lucas L Ferreira, Vitor E Valenti // International Archives of Medicine . – 2014 .

15. Voss A. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability / Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. // Phil. Trans. R. Soc. A . – 2009 . – Vol. 367 . – P. 277 – 296

16. Tapanainen JM. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction / Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, Lindgren KS, Huikuri HV. // Am J Cardiol . – 2002 . – Vol. 90(4), Aug 15. – P. 347–352.



17. Krstacic G. Heart rate variability and nonlinear dynamic analysis in patients with stress-induced cardiomyopathy / , Parati G, Gamberger D, Castiglioni P, Krstacic A, Steiner R // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 2012. – Vol. 50(10) . – P. 1037– 1046.

18. Katz M. Fractals and the analysis of waveforms. / Katz M. // *Comput Biol Med* . – 1988 . – Vol. 18 . – P. 145 –156.

19. Martinis M. Changes in the Hurst exponent of heartbeat intervals during physical activities / Martinis M., Knezevic A., Krstacic G., Vargovic E. // *Physical Review E* . – 2004 . – Vol. 70, Jul. 2004 .

20. Mittal A. Predictability Index, Fractal Dimension And Hurst Exponent Estimation Of Indian Air Pollution Parameters/ Mittal A., Bhardwaj R.// *International journal of Advanced Scientific and Technical Research*. . – 2011 . – Vol. 2(1) . – P. 363 –375.

21. Kamalanand K. Predictability Analysis on HIV/AIDS System using Hurst Exponent./ Kamalanand K. Jawahar PM. // *International Journal of Medical and Biological Sciences* . – 2012 . – Режим доступа до журн. : <http://www.waset.org/journals/ijmbs/v6/v6-60.pdf>

22. Selig FA. Heart rate variability in preterm and term neonates. / Selig FA, Tonolli ER, Silva EVCM, Godoy MF. // *Arq. Bras. Cardiol* . – 2011 . – Vol. 96(6) . – Режим доступа до журн. : <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000059>

23. Bolea J. Methodological Framework for Estimating the Correlation Dimension in HRV Signals / Juan Bolea, Pablo Laguna, José María Remartínez, Eva Rovira, Augusto Navarro, Raquel Bailón // *Computational and Mathematical Methods in Medicine* . – 2014 . – Vol. 2014.

24. Koichubekov B. Computation of Nonlinear Parameters of Heart Rhythm Using Short Time ECG Segments. / 29 Koichubekov B, Korshukov I, Omarbekova N, Riklefs V, Sorokina M, Mkhitaryan X. // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2015, ID 983479, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/983479>

25. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity./ Pincus SM. // *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. . – 1991 . – Vol. 88 . – P. 2297 –2301.

26. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity./ Pincus SM. // Proc Natl Acad Sci USA [Internet] . – 1991 . – Vol. 88(6) . – P. 2297–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11607165>

27. Richman JS. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy./ Richman JS,Moorman JR. // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology . – 2000 . – Vol. 278(6) . – P. 2039 –2049.

28. Yeragani VK. Effects of caffeine on linear and nonlinear measures of heart rate variability before and after exercise./ Yeragani VK, Krishnan S, Engels HJ, Gretebeck R. // Depression and Anxiety . – 2005 . – Vol. 21 . – P. 130 –134.

29. Richman JS. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy./ Richman JS, Moorman JR. // Am J Physiol Heart Circ Physiol . – 2000 . – Vol. 278(6) . – P. 2039 – 49.

30. Porta A. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. // Porta A, Baselli G, Liberati D, Montano N, Cogliati C, Gneccchi-Ruscione T, et al. // Biol Cybern . – 1998 . – Vol. 78(1) . – P. 71 – 8.

31. Zunino, L. Permutation-information-theory approach to unveil delay dynamics from time-series analysis./ Zunino, L., et al.// Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys . – 2010 . – Vol. 82(4 Pt 2) . – P. 046212.

32. Frank, B. Permutation entropy improves fetal behavioural state classification based on heart rate analysis from biomagnetic recordings in near term fetuses. / Frank, B., et al. // Med Biol Eng Comput. – 2006 . – Vol. 44(3) . – P. 179-87.

33. Carricarte C. Permutation entropy analysis of heart rate variability for the assessment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus / Claudia Carricarte , Lazaro Sanchez-Rodriguezb, Marta Brownd , Mario Estéveze , Andrés Machadoa // Computers in Biology and Medicine. – 2017 . – Vol. 86, Jul. 2017 . – P.90 – 97.

34. Antonio G. Ravelo-García. Application of the Permutation Entropy over the Heart Rate Variability for the Improvement of Electrocardiogram-based Sleep Breathing Pause Detection / Antonio G. Ravelo-García , Juan L. Navarro-Mesa , Ubay Casanova-Blancas , Sofia Martin-Gonzalez, Pedro Quintana-Morales, Iván Guerra-

Moreno, José M. Canino-Rodríguez Eduardo Hernández-Pérez // *Entropy*. – 2015 . – Vol. 17 . – P. 914 – 927.

35. Yirong Xia. Application of Permutation Entropy and Permutation Min-Entropy in Multiple Emotional States Analysis of RRI Time Series / Yirong Xia , Licai Yang, Luciano Zunino , Hongyu Shi , Yuan Zhuang 6Chengyu Liu // *Entropy* . – 2018 . – Vol. 20 (3) . – P. 148 – 159.

36. RenuMadhavi. CH. Spectral entropy estimation of HRV data of thyroid and healthy subjects / CH.RenuMadhavi, A.G.Ananth // *International Journal of Computer Applications* . – 2011 . – Vol. 30 (1), Sept. 2011 . – P. 39 – 41.

37. Alonso F J. Application of singular spectrum analysis to the smoothing of raw kinematic signals/ Alonso F J, Castilloa J M, Pintadob P. // *Journal of Biomechanics* . – 2005 . – Vol. 38(5) . – P. 1085 – 1092.

38. Salgado D R. Tool wear detection in turning operations using singular spectrum analysis / Salgado D R, Alonso F J. // *Journal of Materials Processing Technology* . – 2006 . – Vol. 171(3) . – P. 451–458.

39. Kanjila P P. Fetal ECG extraction from single-channel maternal ECG using singular value decomposition // Kanjila P P, Sarbani P, Goutam S. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* . – 1997 . – Vol. 44(1) . – P. 51–59.

40. Broomhead D S. Extracting qualitative dynamics from experimental data / Broomhead D S, King G P. // *Physica D* . – 1986 . – Vol. 20(2) . – P. 217–236.

41. Sabatini A M. Analysis of postural sway using entropy measures of signal complexity / Sabatini A M. // *Medical Biological Engineering and Computing* . – 2000. – Vol. 38(6) . – P. 617– 624.

42. LI Shi-yang. Analysis of heart rate variability based on singular value decomposition entropy / LI Shi-yang, YANG Ming, CAI Ping // *Journal of Shanghai University (English Edition)*. – 2008. – Vol. 12(5) . – P. 433–437.

43. Gang Y., Malik M. Heart Rate Variability Analysis in General Medicine / Y. Gang, M. Malik // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. – 2003. –Vol. 3, 1, – P. 34-40.

44. Méndez M., Bianchi A. M., Villantieri O, Cerutti S. Time-varying Analysis of the Heart Rate Variability during REM and Non REM Sleep Stages / M. Méndez, A. M. Bianchi, O. Villantieri, S. Cerutti // IEEE – Aug 30-Sept 3, 2006. – P. 3576-3582.

45. Abdullah H., Holland G., Cosic I., Cvetkovic D. Correlation of Sleep EEG Frequency Bands and Heart Rate Variability / H. Abdullah, G. Holland, I. Cosic, D. Cvetkovic // IEEE – Sept. 2-6, 2009. – P.5014-5017.

46. Malpas S., Whiteside E., Maling T. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence / S.Malpas, E.Whiteside, T. Maling // Br Heart J. – 1991. – Vol. 94, – P. 84-88.

47. Pecchia L., Melillo P., Sansone M., Bracale M. HeartRateVariability in healthy people comparedwith patients with Congestive HeartFailure / L. Pecchia, P. Melillo, M. Sansone, M. Bracale // Proceedings of the 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine – Nov. 5-7, 2009. – P. 800-804.