



## ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МЕТОДОМ ВЫЧИСЛЕНИЯ СТАРШЕГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЛЯПУНОВА ПО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ RR-ИНТЕРВАЛОВ

*А.Н. Павлов, Н.Б. Янсон, В.С. Анищенко, В.И. Гриднев, П.Я. Довгалевский*

В настоящей работе мы предлагаем метод представления дискретной последовательности кардиоинтервалов в виде гладкой временной зависимости, который позволяет применять к данному типу временных рядов процедуру вычисления старшего ляпуновского показателя. Обработка банков данных, содержащих записи RR-интервалов пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, а также лиц, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировала, что ляпуновский показатель может являться диагностическим критерием, позволяющим осуществлять разделение различных групп пациентов более достоверно, чем стандартные для кардиологии методы анализа временных рядов.

### Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о возрастании интереса специалистов по нелинейной динамике к проблемам диагностики в медицине и биологии [1–26]. Начиная с работ [1–6], все больше ученых приходят к выводу о необходимости анализа хаотической динамики многих природных явлений, включая функционирование живых организмов. Такой подход открывает новые возможности использования мощного аппарата теории нелинейных колебаний в диагностических целях.

Большое внимание исследователей привлекают сигналы электрической активности сердца человека – электрокардиограммы (ЭКГ). На сегодняшний день известно значительное количество работ по исследованию ЭКГ, выполненных как специалистами в области медицины с использованием некоторых представлений нелинейной динамики, так и физиками, не имеющими фундаментальных знаний по физиологии, но обладающими большим опытом обработки сигналов сложной структуры (см., например, [7–31]).

Большое количество публикаций в этом направлении потребовало провести обобщение (стандартизацию) известных методов анализа временных рядов с целью выявления наиболее информативных методов, рекомендованных к использованию в целях диагностики [32].

Не следует, однако, полагать, что нелинейная динамика уже прочно утвердилась в сознании кардиологов, а ее достижения внесли значительные изменения в существующие диагностически значимые медицинские критерии. На самом деле нелинейная динамика делает пока только первые шаги в направлении

решения ряда проблем медико-биологической диагностики, которые тем не менее свидетельствуют о большом потенциале и перспективности приложений данной науки в этой области.

Большинство исследователей в настоящее время предпочитают работать не с сигналом ЭКГ, а с последовательностью  $RR$ -интервалов – расстояний между соседними  $R$ -пиками. Данное обстоятельство объясняется следующим образом. Во-первых, при создании больших банков данных хранение электрокардиограмм требует резервирования значительного объема памяти компьютера. Во-вторых, по мнению кардиологов, именно  $RR$ -интервалы несут в себе информацию о функциональном состоянии организма, тогда как характерный  $PQRST$ -комплекс повторяется с минимальными искажениями при каждом сердечном сокращении. Важной характеристикой ЭКГ является вариабельность сердечных сокращений, то есть изменение длительности  $RR$ -интервалов во времени.

Известные методы анализа  $RR$ -интервалов в наиболее полном объеме изложены исследовательской группой Европейского Кардиологического Общества в обзоре [32]. Целью настоящего исследования является разработка метода вычисления старшего ляпуновского характеристического показателя (ЛХП) для дискретной последовательности кардиоинтервалов и экспериментальное обоснование возможности использования этого метода для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы человека.

## 1. Способы представления $RR$ -интервалов

С точки зрения нашей задачи очень важным является вопрос о представлении последовательности  $RR$ -интервалов. Традиционным методом представления является зависимость величины каждого  $RR$ -интервала от номера сердечного сокращения  $i$  (рис. 1). Такая зависимость позволяет сразу же оценить диапазон изменения кардиоинтервалов, построить плотность распределения вероятности и вычислить моментные функции ( $\overline{RR}$ ,  $\sigma_{RR^2}$ ). Для осуществления спектрального анализа необходим переход к временной оси, для чего обычно домножают номер  $i$  на величину  $\overline{RR}$ . При работе с короткими реализациями (не более 5 минут) для лучшего частотного разрешения иногда используют авторегрессионные методы анализа, либо вычисляют быстрое преобразование Фурье с использованием различных корреляционных окон.

Заметим, что традиционное представление  $RR$ -интервалов (рис. 2, а) с физической точки зрения представляется довольно искусственным, и более целесообразным является другое представление (рис. 2, б). Если происходит заме-

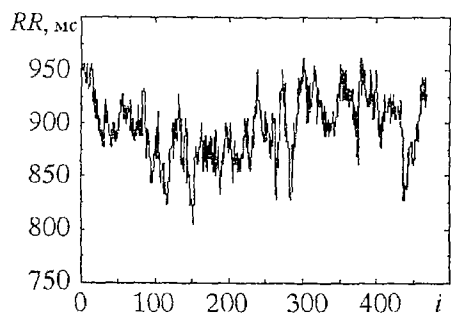


Рис. 1. Зависимость величины  $RR$ -интервала от номера сердечного сокращения

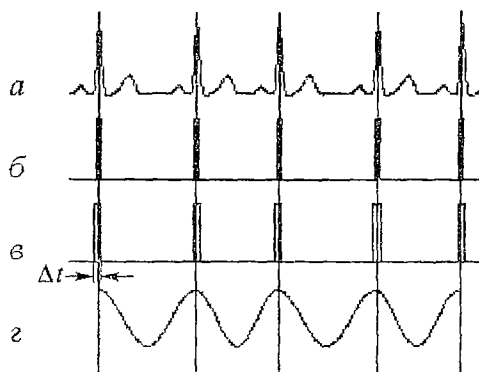


Рис. 2. Исходная ЭКГ (а) и различные способы представления  $RR$ -интервалов: в виде последовательности  $\delta$ -функций (б), последовательности прямоугольных импульсов (в) и гладкой реализации (г)

щение  $R$ -пиков на  $\delta$ -функции, а все остальные характерные зубцы исключаются из рассмотрения, появляется возможность аналитического вычисления спектра мощности [33].

Поскольку определение  $RR$  при записи ЭКГ происходит с ошибкой, определяемой шагом дискретизации  $\Delta t$ , координаты точки, в которой задана  $\delta$ -функция, имеют погрешность  $\Delta t$ . Поэтому вместо  $\delta$ -пиков можно рассмотреть последовательность прямоугольных импульсов с шириной  $\Delta t$  и единичной амплитудой (рис. 2, в). Для такой последовательности также сохраняется возможность аналитического вычисления спектра мощности.

## 2. Вычисление старшего ляпуновского показателя по последовательности $RR$ -интервалов

Спектральный и корреляционный анализ были известны и широко применялись при обработке временных рядов задолго до утверждения представлений о динамическом хаосе. Наряду с ними в последние годы для  $RR$ -интервалов стали вычислять различные энтропии. Поскольку расчеты энтропии Шеннона  $H = -\sum_{i=1}^N p_i \ln p_i$  для открытых систем являются некорректными, необходимо нормировать энтропию на энергию системы. Таким образом, для  $RR$ -интервалов может быть использована нормированная энтропия  $H_p = H/E$ , где  $E$  представляет собой величину, пропорциональную суммарной энергии системы в диагностически значимом диапазоне. Можно также использовать энтропию  $H_s$ , рассчитанную по спектру мощности и нормированную на величину  $E$  [19–23, 34, 35]. Прогресс нелинейной динамики позволяет надеяться на появление новых критериев, которые могли бы найти применение в медицинской диагностике.

В настоящее время появляются работы, где помимо традиционных способов обработки  $RR$ -интервалов (вычисления моментных функций, спектрального анализа и т.д. [32]) осуществляется расчет корреляционной размерности [2, 10], анализ фазовых портретов [11–13]. Вычисление энтропии Колмогорова и ляпуновских показателей по последовательности  $RR$ -интервалов для коротких временных рядов до сих пор не проводилось, поскольку общепризнанный метод [36] требует наличие гладкого сигнала.

Чтобы перейти от принципиально дискретного сигнала к непрерывному, по сути, необходимо ввести фазу для последовательности кардиоинтервалов. В настоящее время известны различные способы введения фазы [37], наиболее простой из которых состоит в приближении постоянства мгновенной частоты  $\omega_i = 2\pi/(t_{i+1} - t_i)$  в интервале времени между двумя событиями (пересечениями непрерывным сигналом некоторого порогового уровня в моменты  $t_i$  и  $t_{i+1}$ ), что предполагает линейный закон изменения фазы

$$\varphi = 2\pi(t - t_i)/(t_{i+1} - t_i) \pm 2\pi i, \quad t_i \leq t < t_{i+1}. \quad (1)$$

На основе данной формулы предлагается трансформировать последовательность кардиоинтервалов в гладкую временную зависимость (рис. 2, з)

$$a(t) = \cos 2\pi(t - t_i)/RR_i, \quad RR_i = t_{i+1} - t_i, \quad (2)$$

где  $t_i$  и  $t_{i+1}$  – моменты времени, соответствующие двум последовательным  $R$ -зубцам ЭКГ.

Поскольку фаза в интервале между двумя  $R$ -пиками по определению (1) предполагается линейной, а участки косинусоиды с разными периодами «спиваются» в точках  $\varphi = \pm 2\pi i$ , первая производная от сигнала (2) не претерпевает разрывов. Таким образом, предложенный способ перехода от дискретного ряда к

гладкому сигналу (2) дает возможность применения к  $a(t)$  метода расчета старшего ЛХП [36]<sup>1</sup>.

Мы предлагаем один из наиболее простых методов перехода к гладкой временной зависимости, основанный на том, что мгновенная частота на интервале между двумя сокращениями сердечной мышцы считается постоянной. При преобразовании (2) последовательность  $RR$ -интервалов трансформируется в гладкую реализацию  $a(t)$ , представляющую собой сигнал со сложной частотной модуляцией. Наши исследования, проведенные в более общем случае, когда мгновенная частота является функцией времени [40], показали, что выбранное приближение хотя и дает количественную ошибку в сравнении с общим случаем, однако качественно ему соответствует. Другими словами, определение ляпуновского показателя в этом случае содержит ошибку, однако знак показателя и его зависимость от изменения режима функционирования системы полностью соответствуют более точным данным, учитывающим зависимость мгновенной частоты от времени. Для подтверждения вышесказанного рассмотрим, как работает предложенный «метод косинусов» на тестовых моделях – модифицированном генераторе с инерционной нелинейностью (генератор Анищенко – Астахова) [41,42]

$$dx/dt = mx + y - xz, \quad dy/dt = -x, \quad dz/dt = -gz + 0.5g(x + |x|)x \quad (3)$$

и системе Ресслера [43]

$$dx/dt = -(y + z), \quad dy/dt = x + ay, \quad dz/dt = b + z(x - c). \quad (4)$$

Аналогом  $RR$ -интервалов для данных систем могут служить расстояния между последовательными максимумами координат  $x(t)$ . Мы осуществляли переход от расстояний между максимумами к сигналу (2) и вычисляли ляпуновский показатель  $\lambda_1$  методом [36] при различных значениях управляющих параметров тестовых моделей. Результаты, приведенные на рис. 3, позволяют убедиться в том, что даже если старший ЛХП, посчитанный по сигналу  $a(t)$  (рис. 3, б, г), не совпадает с истинным значением показателя (рис. 3, а, в), он, тем не менее, сохраняет качественное представление о динамике модельных систем. Другими словами,  $\lambda_1=0$  для периодических сигналов и  $\lambda_1>0$  в режиме динамического хаоса. Причем, эволюция  $\lambda_1$  при изменении управляющих параметров систем (3) и (4) качественно повторяет зависимость от параметров истинных значений максимальных ляпуновских экспонент. Поскольку при решении задач медицинской диагностики нас интересует не само по себе значение показателя, а установление неких объективных критериев различного динамического поведения, вычислять ли истинную величину показателя Ляпунова или характеристику ему пропорциональную, не является принципиальным с этой точки зрения. Базируясь на данных результатах, обратимся к описанию эксперимента.

---

<sup>1</sup> Известно [38,39], что по одномерной реализации не всегда можно вычислить истинное значение максимального показателя Ляпунова ( $\lambda_1$ ). В общем случае алгоритм [36] позволяет определить некоторую величину  $K$ , характеризующую скорость разбегания близких в начальный момент траекторий, отличную от классического ляпуновского показателя. Однако, поскольку для автономных динамических систем, не испытывающих шумового воздействия, имеем  $K=\lambda_1$ , данную характеристику отождествляют со старшим ЛХП при анализе экспериментальных данных биологического происхождения [2], что зачастую неверно. В настоящей работе мы используем сформировавшуюся терминологию и называем величину, вычисленную методом [36], ляпуновским показателем. Вопрос о взаимосвязи  $\lambda_1$  и  $K$  требует отдельного детального изучения, которое мы планируем осуществить в дальнейших исследованиях.

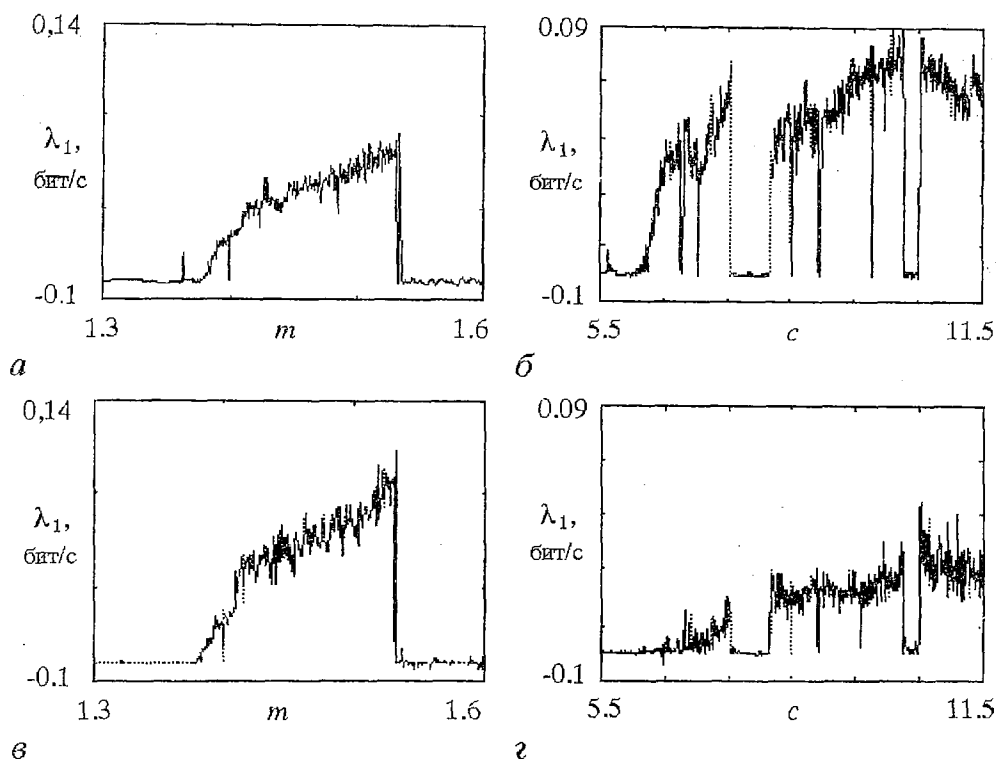


Рис. 3. Зависимость величины ляпуновского показателя от управляющих параметров генератора с инерционной нелинейностью и системы Ресслера: а – истинные значения показателя для системы (3); б – то же для системы (4); в – показатель Ляпунова, посчитанный для сигнала вида, приведенного на рис. 2,г, при использовании в качестве аналога  $RR$ -интервалов расстояний между максимумами координаты  $x(t)$  системы (3); г – то же для системы (4)

### 3. Разделение различных групп пациентов методами нелинейной динамики

**3.1. Больные ишемической болезнью сердца различной степени.** В исследование было включено 40 пациентов Саратовского кардиоцентра, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) различной степени тяжести без клинических признаков сердечной недостаточности. Основные медицинские методы диагностики ИБС, используемые в Саратовском кардиоцентре, включали:

- определение толерантности (предельно допустимая нагрузка, которую способен выдерживать пациент, то есть уровень физической работоспособности);
- определение двойного произведения (характеристика, отражающая потребление кислорода миокардом при 75% допустимой по возрасту физической нагрузки).

Диагностика ИБС проводилась с использованием таких инструментальных методов, как коронарография, холтеровский мониторинг ЭКГ, велоэргометрия.

Из данного перечня видно, что клинические методы диагностики ишемии основаны на совокупности критериев, не включающих обработку  $RR$ -интервалов. В то же время важной задачей кардиологии является возможность диагностики именно по последовательности  $RR$ -интервалов, поскольку, во-первых, они несут информацию о состоянии всей сердечно-сосудистой системы организма в целом (рабочая гипотеза кардиологов); во-вторых, их анализ и обработка не требуют дорогостоящего оборудования.

В проводимых исследованиях 40 пациентов (мужчины) были разделены на 2 группы по результату физиологической пробы на ИБС. Лица, давшие положительный результат пробы, составили 1-ю группу (24 пациента); отрицательный результат – 2-ю группу (16 пациентов). Цель наших исследований заключалась в выявлении диагностически значимых критериев, получаемых путем обработки

последовательностей кардиоинтервалов самыми различными методами анализа временных рядов.

Обрабатываемый банк данных содержал 80 файлов – по два на каждого пациента (приблизительно по 350–500 точек). Первая запись  $RR$ -интервалов проводилась в состоянии покоя, вторая – при нагрузке 25 Вт. Нагрузка осуществлялась следующим образом. Пациента заставляли с определенной скоростью крутить педали велоэргометра (приблизительно 60 оборотов в минуту). После того, как скорость вращения стабилизировалась (окончание переходного процесса от спокойного состояния к нагрузке), записывалась последовательность кардиоинтервалов в течение 5÷7 минут.

Для всех временных рядов из имеющегося банка данных был рассчитан ряд характеристик, описанных ниже. Пользуясь терминологией обзора [32], были рассмотрены

- «временные» характеристики:  $a$  – среднее значение  $\overline{RR}$ ,  $b$  – дисперсия  $\sigma_{RR}^2$ ;
- «частотные» характеристики:  $a$  – энергия  $E_{LF}$  колебаний в диапазоне  $LF$  низких частот 0.04÷0.15 Гц,  $b$  – энергия  $E_{HF}$  в диапазоне  $HF$  высоких частот 0.15÷0.4 Гц,  $v$  – отношение энергий  $E_{LF}/E_{HF}$  колебаний в диапазонах  $LF$  и  $HF$ .

Наряду с широко используемыми в медицине вышеупомянутыми величинами, нами были использованы следующие статистические и динамические характеристики:

- энтропия  $H_p$ , посчитанная по распределению вероятности  $RR$ -интервалов и нормированная на величину, пропорциональную суммарной энергии колебаний в диапазоне  $LF+HF$ ;
- энтропия  $H_s$ , посчитанная по спектру мощности и нормированная на величину, пропорциональную суммарной энергии колебаний в диапазоне  $LF+HF$ ;
- старший ЛХП  $\lambda_1$ , вычисляемый с помощью алгоритма [36] для предложенного в настоящей работе «метода косинусов».

Результаты исследования обеих групп даны в табл. 1 и сводятся к следующему.

1. Из всех характеристик только две – *нормированная энтропия  $H_s$* , посчитанная по спектру, и *старший ЛХП  $\lambda_1$*  – позволили осуществить разделение групп<sup>2</sup>. В первом случае диагностическим критерием являлось значение  $H_s$  при нагрузке 25 Вт: в 1-й группе у 18 из 24 пациентов (то есть у 75%)  $H_s < 9.6$ , тогда как во 2-й группе у 11 из 16 пациентов (то есть примерно у 69%)  $H_s \geq 9.6$ . Таким образом, с помощью  $H_s$  удастся правильно идентифицировать принадлежность к той или иной группе 29 пациентов из 40 (то есть примерно 72.5%). Во втором случае диагностика проводится по реакции на нагрузку. В 1-й группе у 17 из 24 пациентов (то есть примерно 70.8%) старший ЛХП при нагрузке уменьшается, во 2-й группе у 12 из 16 пациентов (то есть 75%) он увеличивается. Вычисление ляпуновского показателя позволяет идентифицировать также 29 пациентов из 40 (то есть примерно 72.5%).

Все другие из вышеуказанных характеристик не позволили осуществить надежной диагностики (вероятность быть отнесенным в ту или иную группу не более 66 %).

2. Расчет старшего ляпуновского показателя является более предпочтительным, чем вычисление  $H_s$ , поскольку дает качественный эффект – упорядочение или хаотизацию колебаний при внешнем воздействии (нагрузке), тогда как  $H_s$  – только количественный. Введение некоторого уровня  $H_s = 9.6$  является условным, а поскольку для 11 из 40 пациентов  $H_s \in [9.5; 9.7]$ , требуется высокая точность вычисления энтропии и, как следствие, точность вычисления спектра мощности.

<sup>2</sup> В кардиологии принято говорить о разделении групп, если выбранный критерий осуществляет диагностику более чем в 2/3 случаев.

Таблица 1

Результаты обработки последовательностей кардиоинтервалов для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца

Состояние	Номер группы	Число пациентов в группе	Число пациентов, диагностируемых по		
			дисперсии $\sigma_{RR}^2$	энтропии $H_s$	показателю Ляпунова $\lambda_1$
покой	1	24	13	16	исследуется реакция на нагрузку
	2	16	8	8	
нагрузка 25 Вт	1	24	15	18	17
	2	16	9	11	12

3. Процедура вычисления ляпуновского показателя [36] предполагает решение задачи реконструкции фазового портрета по одномерной реализации и, соответственно, подбор ряда параметров численной схемы (размерности пространства вложения, времени задержки  $\tau$  и т.д.) [44–46]. Поскольку эффект увеличения или уменьшения для ряда индивидуумов является незначительным, целесообразно проводить параметрический анализ при определении  $\lambda_1$ . В табл. 1 приведены результаты такого анализа в 5–мерном пространстве при варьировании  $\tau$ . Каждое значение  $\lambda_1$  определялось путем усреднения результатов вычисления старшего ЛХП в некотором диапазоне значений  $\tau$  (который не приводит к сильным геометрическим искажениям реконструированного множества, то есть фазовый портрет не был сильно вытянут ни в одном из направлений). Такая процедура требует значительно большего времени вычисления, чем при расчете других характеристик, но зато позволяет с большим доверием относиться к полученным результатам.

4. Эффект хаотизации (или упорядочения) колебаний при внешнем воздействии, фиксируемый по увеличению (уменьшению) величины  $\lambda_1$ , сопровождается изменением структуры сигнала. Поэтому неизбежно возникает вопрос: почему данные изменения не были зафиксированы при вычислении других характеристик, например, спектра мощности?

Наши исследования показали, что реакция пациентов на нагрузку не является идентичной даже в пределах одной группы. Для части больных рост ЛХП сопровождается увеличением энергии колебаний в диапазоне высоких частот  $HF$ , тогда как для других спектр мощности меняется в области ультранизких частот  $ULF$  ( $f < 0.04$  Гц). Учитывая тот факт, что расчеты в диапазоне  $ULF$  являются недостоверными для коротких временных рядов, а также принимая во внимание отсутствие идентичной реакции на нагрузку, мы не смогли установить диагностический критерий при спектральном анализе. Заметим при этом, что согласно известным стандартам измерения [32] мы рассматривали в диагностических целях только ограниченный частотный диапазон  $0.04 \div 0.4$  Гц как при расчете спектров, так и при вычислении энтропий. Как продемонстрировано на рис. 4, спектры мощности, вычисленные по последовательностям  $RR$ -интервалов пациентов обеих групп, как до, так и во время нагрузки являются однотипными.

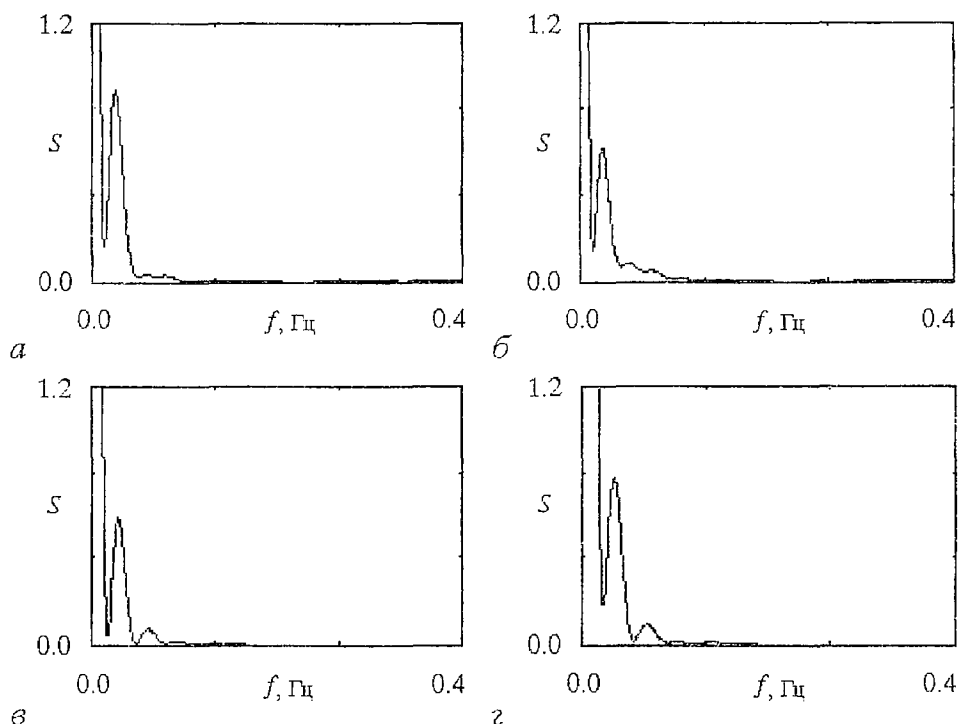


Рис. 4. Характерные спектры мощности, вычисленные по последовательностям  $RR$ -интервалов пациентов, страдающих ИБС, для обеих групп в спокойном состоянии:  $a$  – группа 1,  $б$  – группа 2; при нагрузке 25 Вт:  $в$  – группа 1,  $г$  – группа 2

**3.2. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда.** В исследование было включено 29 пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Из них 14 пациентов (1-я группа) выжили, 15 пациентов (2-я группа) умерли в течение месяца вследствие перенесенного инфаркта. Задачей, интересующей кардиологов, является прогноз выживаемости по анализу записей  $RR$ -интервалов, проводимых в первые дни после перенесения инфаркта.

Для последовательностей кардиоинтервалов, записанных в 1-й день после инфаркта (время записи было не более 5 минут), был осуществлен расчет тех же характеристик, что и ранее. Результаты сведены в табл. 2.

Для анализируемого банка данных разделение групп удалось получить только при вычислении старшего ляпуновского показателя. Согласно полученным результатам, существует диапазон  $\lambda_1 \in [0.5; 1.1]$  бит/с, в который попадает основная

Таблица 2

Результаты обработки последовательностей кардиоинтервалов для пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Номер группы	Число пациентов в группе	Число пациентов, диагностируемых по		
		среднему $\overline{RR}$	энтропии $H_s$	показателю Ляпунова $\lambda_1$
1	14	9	8	11
2	15	10	10	11



масса пациентов из 1-й группы – 11 из 14 (примерно 78.5%) и не попадает большинство представителей 2-й группы – для 11 из 15 (примерно для 73%)  $\lambda_1 < 0.5$  бит/с или  $\lambda_1 > 1.1$  бит/с. По ляпуновскому показателю, таким образом, можно отнести к той или иной группе 22 пациента из 29 (примерно 76%).

Остальные характеристики не позволили осуществить разделение групп (вероятность быть отнесенным в ту или иную группу была не более 66%). Для иллюстрации мы включили в таблицу 2 результаты расчета  $\overline{RR}$  и энтропии  $H_s$ .

### Заключение

В настоящей работе предложен метод представления  $RR$ -интервалов, позволяющий применять к данному типу временных рядов процедуру вычисления старшего ЛХП. Для приведенных примеров, как показали исследования, ляпуновский показатель может являться диагностическим критерием, позволяющим осуществлять разделение групп пациентов более достоверно, чем стандартные для кардиологии методы анализа временных рядов.

В проводимые исследования были включены записи  $RR$ -интервалов 40 человек в 1-м примере и 29 человек во 2-м. Разумеется, для того, чтобы с большим доверием относиться к возможности диагностики по значению  $\lambda_1$ , полученные результаты должны быть перепроверены на больших группах. В частности, мы хотим отметить, что в случае инфаркта нам не удалось добиться диагностики для записей, сделанных через несколько дней после инфаркта для тех же пациентов; только в первый день классификация получилась достаточно четкой.

К достоинствам «метода косинусов» относится то, что он может применяться не только к  $RR$ -интервалам, но и к целому набору других данных, например, «interspike intervals» (ISI) для нейронов [40].

Переход от последовательности дискретных значений к гладкой реализации и возможность вычисления динамических характеристик для сигналов, генерируемых нейронами, позволяет надеяться на то, что ляпуновские показатели пополнят набор характеристик, традиционно вычисляемых в последнее время для данных типа ISI.

*Проводимые исследования были частично поддержаны грантом INTAS 96-0305 и Саратовским Международным центром перспективных исследований.*

### Библиографический список

1. *Goldberger A.L., West B.J.* Fractals in physiology and medicine // *Yale J. Biol. Med.* 1987. Vol. 60. P. 421.
2. *Babloyantz A., Deslexhe A.* Is a normal heart a periodic oscillator? // *Biol. Cybernetics.* 1988. Vol. 58. P. 203.
3. *Goldberger A.L., Rigney D.R., West B.J.* Chaos and fractals in human physiology // *Sci. Am.* 1990. Vol. 262. P. 42.
4. *Гласс Л., Мэки М.* От часов к хаосу: Ритмы жизни. М.: Мир, 1991.
5. *Glass L.* Theory of heart. New York: Springer-Verlag, 1991.
6. *Glass L.* Cardiac arrhythmias and circle maps – A classical problem // *Chaos.* 1991. Vol. 1, № 1. P. 13.
7. *Peng C.K., Mietus J., Hausdorff J.M., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L.* Long-range anti-correlations and non-Gaussian behavior of the heartbeat // *Phys. Rev. Lett.* 1993. Vol. 70. P. 1343.
8. *Peng C.K., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L.* Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // *Chaos.* 1995. Vol. 5, № 1. P. 82.

9. Peng C.K., Haylin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Fractal scaling properties in nonstationary heartbeat time series // Chaotic, Fractal And Nonlinear Signal Processing. Mystic, July, 1995 / Ed. R.A. Katz. AIP Conf. Proc. 1995. Vol. 375. P. 615.
10. Frison T.W., Peng C.K., Goldberger A., Katz R.A. Chaotic data analysis of heart R-R Interval EKG data // Chaotic, Fractal and Nonlinear Signal Processing. Mystic, July, 1995 / Ed. R.A. Katz. AIP Conf. Proc. 1995. Vol. 375. P. 658.
11. Ulbikas J., Cenys A., Zemaityte D., Varoneskas G. Correlations in heart beat data as quantitative characterization of heart pathology // Chaotic, Fractal and Nonlinear Signal Processing. Mystic, July 1995 / Ed. R.A. Katz. AIP Conf. Proc. 1995. Vol. 375. P. 669.
12. Zebrowski J.J., Poplawska W., Baranowski R. Pattern entropy a tool for non-linear dynamical analysis of a biological nonstationary system: the human heart // Acta Physica Polonica B. 1995. Vol. 26, № 6. P. 1055.
13. Baranowski R., Zebrowski J.J., Poplawska W. et al. 3-dimensional Poincare plots of the QT intervals – an approach to nonlinear QT analysis // Computers in Cardiology. 1995. P. 789.
14. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction // The American Journal of Cardiology. 1992. Vol. 69, № 4. P. 891.
15. Rosenblum M., Kurths J. A model of neural control of the heart rate // Physica A. 1995. Vol. 215. P. 439.
16. Seidel H., Herzog H. // Modelling the dynamics of biological systems / Eds Erik Mosekilde and Ole G. Mouritsen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. P. 205.
17. Bezerianos A., Bountis T., Papaioannou G., Polydoropoulos P. Nonlinear time series analysis of electrocardiograms // Chaos. 1995. Vol. 5, № 1. P. 95.
18. Garfinkel A., Spano M.L., Ditto W.L., Weiss J.N. Controlling cardiac chaos // Science. 1992. Vol. 257, № 8. P. 1230.
19. Анищенко В.С., Сапарин П.И. Нормированная энтропия как диагностический признак реакции сердечно-сосудистой системы человека на внешнее воздействие // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1993. Т. 1, № 3, 4. С. 54.
20. Анищенко В.С., Сапарин П.И., Куртс Ю., Витт А., Фосс А. Анализ динамики сердечного ритма человека на основе критерия перенормированной энтропии // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1994. Т. 2, № 3, 4. С. 55.
21. Kurths J., Voss A., Saparin P., Witt A., Kleiner H.J., Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability // Chaos. 1995. Vol. 5, № 1. P. 88.
22. Voss A., Kurths J., Kleiner H.J., Witt A., Saparin P., Dietz R., Fiehring H., Wessel N. Neue methoden für die erkennung von hochrisikopatienten in der kardiologie // Biomedizinische Technik. 1994. Band 39, Heft 6. Seite 134.
23. Анищенко В.С., Сафонова М.А., Сапарин П.И. Измерительно-вычислительный комплекс для диагностики сложных режимов автоколебаний // РЭ. 1992. Т. 37, № 3. С. 467.
24. Saparin P.I., Zaks M.A., Kurths J., Voss A., Anishchenko V.S. Reconstruction and structure of electrocardiogram phase portraits // Phys. Rev. E. 1996. Vol. 54, № 1. P. 1.
25. Дмитриева Н.В. Симметричный подход к анализу электрокардиограммы // Серия биологическая. 1989. № 3. С. 450.
26. Дмитриева Н.В. Симметричный подход к анализу электрической и сократительной активности кардиоцитов // Серия биологическая. 1992. № 2. С. 270.
27. Анищенко В.С., Янсон Н.Б., Павлов А.Н. Может ли режим работы сердца здорового человека быть регулярным? // РЭ. 1997. Т. 42, вып 8. С. 1005.
28. Павлов А.Н., Янсон Н.Б. Применение методики реконструкции математической модели к электрокардиограмме. // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1997. Т. 5, № 1. С. 93.
29. Анищенко В.С., Янсон Н.Б., Павлов А.Н. Седло-фокус в модели электрической активности сердца человека // Письма в ЖТФ. 1996. Т. 22, № 4. С. 78.
30. Янсон Н.Б., Павлов А.Н., Баланов А.Г., Анищенко В.С. Задача

реконструкции математической модели применительно к электрокардиограмме // Письма в ЖТФ. 1996. Т. 22, № 16. С. 57.

31. *Janson N.B., Pavlov A.N., Anishchenko V.S.* One method for restoring inhomogeneous attractors // *Int. J. of Bif. and Chaos*. 1998. Vol. 8, № 4–5 (accepted for publication).

32. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use // *Circulation*. 1996. Vol. 93, № 5. P. 1043.

33. *DeBoer R.W., Karemaker J.M., Strackee J.* Comparing spectra of a series of point events particularly for heart rate variability data // *IEEE Trans. on Biomed. Eng.* 1984. Vol. 31, No. 4. P. 384.

34. *Климонтович Ю.Л.* Турбулентное движение и структура хаоса. М.: Наука, 1990.

35. *Климонтович Ю.Л.* Критерии относительной степени упорядоченности открытых систем // *УФН*. 1996. № 11. С. 1231.

36. *Wolf A., Swift J.B., Swinney H.L., Vastano J.A.* Determining Lyapunov exponents from a time series // *Physica D*. 1985. Vol. 16. P. 285.

37. *Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J.* // *Physica D*. 1997. Vol. 104. P. 219.

38. *Paladin G., Serva M., Vulpiani A.* Complexity in dynamical systems with noise // *Phys. Rev. Lett.* 1995. Vol. 74, № 1. P. 66.

39. *Loreto V., Paladin G., Vulpiani A.* Concept of complexity in random dynamical systems // *Phys. Rev. E*. 1996. Vol. 53, № 3. P. 2087.

40. *Janson N.B., Pavlov A.N., Neiman A.B., Anishchenko V.S.* Reconstruction of dynamical and geometrical properties of chaotic attractors from threshold-crossing interspike intervals // *Phys. Rev. E* (accepted for publication).

41. *Анищенко В.С., Астахов В.В.* Экспериментальное исследование механизма возникновения и структуры странного аттрактора в генераторе с инерционной нелинейностью // *РЭ*. 1983. № 6. С. 1109.

42. *Анищенко В.С.* Сложные колебания в простых системах. М.: Наука, 1990.

43. *Rössler O.E.* An equation for continuous chaos // *Phys. Lett. A*. 1976. Vol. 57. P. 397.

44. *Packard N.H., Crutchfield J.P., Farmer J.D., Shaw R.S.* Geometry from a time series // *Phys. Rev. Lett.* 1980. Vol. 45. P. 712.

45. *Takens F.* Detecting strange attractors in turbulence // *Lecture Notes in Mathematics* / Eds D.A.Rang, L.S.Young. Warwick: Springer-Verlag, 1980. Vol. 898. P. 366.

46. *Breeden J.L., Packard N.H.* A learning algorithm for optimal representation of experimental data // *Int. J. of Bif. and Chaos*. 1994. Vol. 4, № 2. P. 311.

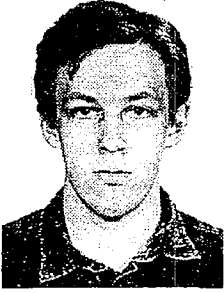
*Лаборатория нелинейной динамики СГУ  
Саратовский НИИ Кардиологии при СМГУ*

*Поступила в редакцию 27.02.98*

## **DIAGNOSTICS OF CARDIO-VASCULAR DISEASES WITH HELP OF LARGEST LYAPUNOV EXPONENT OF RR-SEQUENCES**

*A.N. Pavlov, N.B. Janson, V.S. Anishchenko, V.I. Gridnev, P.Ya. Dovgalevsky*

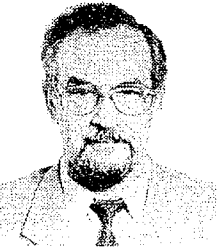
A method for presenting a discrete sequence of cardiointervals as a smooth time dependence, which allows one to apply to the given data sets the algorithm for largest Lyapunov exponent computation is suggested. Processing the data banks of RR-intervals of patients suffering from coronary artery disease and also those who survived after myocardial infarction has shown that the largest Lyapunov exponent may serve as a diagnostic tool being able to distinguish between different groups of patients with more confidence than the standard methods for time series processing accepted in cardiology.



*Павлов Алексей Николаевич* – окончил физический факультет Саратовского университета по специальности «радиофизика и электроника» (1995). С 1995 по настоящее время является аспирантом кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ. Область научных интересов: анализ временных рядов, реконструкция динамических систем. Имеет 18 работ в отечественной и зарубежной печати.



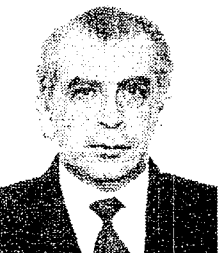
*Янсон Наталья Борисовна* – ассистент кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ, кандидат физико-математических наук (1997), участница нескольких научных конференций, в том числе зарубежных. Научные интересы: анализ временных рядов, в том числе биологического происхождения, реконструкция динамических систем по экспериментальным данным, синхронизация хаоса. Опубликовала 23 работы в отечественной и зарубежной печати.



*Анищенко Вадим Семенович* – защитил диссертацию на степень кандидата физико-математических наук (1970) и докторскую диссертацию «Механизмы возникновения и свойства динамического хаоса в радиофизических системах с конечным числом степеней свободы» (1986). С 1979 и по настоящее время работает в области исследований динамического хаоса. В качестве приглашенного профессора читал курс лекций по динамическому хаосу в Гумбольдском университете (Берлин, 1987). С 1988 года заведующий кафедрой радиофизики и нелинейной динамики Саратовского университета. Автор более 250 научных работ, среди которых 6 монографий и 3 учебника по статистической радиофизике. Три монографии написаны на английском языке, из них 2 книги опубликованы в Лейпциге (1987, 1989); издательством «Наука» выпущена книга «Сложные колебания в простых системах» (1990), хорошо известная среди специалистов; в издательстве «World Scientific» вышла монография «Dynamical Chaos – Models and Experiments» (1995). Соросовский профессор (1994). Заслуженный деятель науки РФ (1995), чл.-корр. РАН (1998). Входит в состав редколлегии журналов «Прикладная нелинейная динамика» и «Discrete Dynamics in Nature and Society».



*Гриднев Владимир Иванович* – врач клиники НИИ Кардиологии при СГМУ. Окончил лечебный факультет Саратовского медицинского института (1978). Занимается научными исследованиями в области вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца. Опубликовал 2 статьи в отечественных журналах.



*Довгалецкий Павел Яковлевич* – директор Саратовского НИИ Кардиологии при Саратовском государственном медицинском университете, доктор медицинских наук, профессор.