Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Институт естественных наук и математики Кафедра вычислительной математики и компьютерных наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук Лаборатория трансляционной медицины и биоинформатики

На правах рукописи

Марков Никита Сергеевич

Модели машинного обучения для автоматизированного анализа интервалограмм ритма сердца в диагностике аритмии

Специальность 1.2.2— Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Диссертация на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, профессор Соловьёва Ольга Эдуардовна

Оглавление

		тр.
Введе	ние	5
Глава	1. Обзор литературы	13
1.1	Основные сведения из кардиологии	13
1.2	Методы детекции фибрилляции предсердий на основе	
	интервалограмм	17
1.3	Классификация сжатием для биомедицинских	
	последовательностей	27
1.4	Индексы вариабельности ритма сердца	31
1.5	Модели предсказания фибрилляции предсердий	36
Глава 2.1	2. Методы сжатия информации для детекции $\Phi\Pi$ Введение	38 38
2.2	Методы и материалы	39
	2.2.1 Разностное представление интервалограмм	39
	2.2.2 Квантование	40
	2.2.3 Полная модель классификации	41
	2.2.4 Данные	44
	2.2.5 Процедуры валидации и вычислительных экспериментов.	44
2.3	Результаты	48
	2.3.1 Анализ матриц расстояний	48
	2.3.2 Решёточная проверка гиперпараметров	52
	2.3.3 Качество классификации на полном наборе данных	54
	2.3.4 Обучение с малым количеством проб	60
2.4	Дискуссия и выводы	63
Глава	3. Модели связи между вариабельностью синусового ритма и вариабельностью ритма эпизодов ФП в	
	записи ЭКГ	68
3.1	Введение	68
3.2	Методы и материалы	69

			(Стр.
	3.2.1	Отбор данных и расчёт индексов ВРС		69
	3.2.2	Анализ индексов и построение моделей		71
3.3	Резул 3.3.1	ьтаты		73
	9 9 9	ритме и ФП		73
	3.3.2	Корреляции между индексами BPC и восстановлением ритма		79
	3.3.3	Линейные модели для индексов ВРС при ФП. Связь		
	2.2.4	между ритмами		80
	3.3.4	Линейные модели для индексов быстрой ВРС		81
	3.3.5	Линейные модели для индексов медленной BPC		82
5.4	3.3.6	Модели для нелинейных индексов		85
3.4	Диску	уссия и выводы	•	87
Глава	4. Св	ерточно-рекуррентные нейронные сети для		
	пре	едсказания ФП по синусовому ритму пациентов		91
4.1	Введе	ение		91
4.2	Метод	ды и материалы		92
	4.2.1	Данные обучающей и валидационной выборки		92
	4.2.2	Архитектуры нейронных сетей		94
4.3	Резул	ьтаты		96
	4.3.1	Экспериментальная валидация и сравнительный анализ		
		качества классификации моделей		97
	4.3.2	Интерпретация механизмов принятия решений		
		нейронной сети		99
4.4	Диску	уссия и выводы		100
Гпава	5 Ko	мплекс программ для автоматизированной		
TTABA		агностики ФП		102
	ДПС		•	102
Заклю	чение			106
Списо	к сокр	ращений и условных обозначений		109
Слова	рь тер	минов		110

Стр.
. 126
. 126
. 126
. 128
. 129
. 130
. 132
. 133
. 134
. 135
137

Введение

Актуальность и степень разработанности темы. Физиологически ритм здорового сердца задает специализированная функциональная структура — синусовый узел. Нормальный квази-регулярный ритм сердцебиений называется синусовым ритмом. Фибрилляция предсердий ($\Phi\Pi$) — это заболевание сердца, при котором синусовый узел перестает быть основным водителем ритма и теряет контроль за циклом сердцебиений [1]. Ритм фибрилляции предсердий характеризуется повышенной средней частотой и квази-хаотической последовательностью сердцебиений, что приводит к развитию опасных осложнений. Распространенность $\Phi\Pi$ в населении развитых стран достигает 1-2%, что делает её наиболее распространённой аритмией в медицинской практике [2—4]. По этой причине $\Phi\Pi$ представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии.

Важно, что ФП долгое время может оставаться необнаруженной даже у пациентов, проходящих регулярную диспансеризацию [5]. Влекомые рецидивами ФП осложнения приводят к резкому падению качества и продолжительности жизни пациентов трудоспособного возраста. Выявление эпизодов аритмии способствует верному выбору врачебной тактики и является залогом успешного лечения пациентов с данным нарушением сердечного ритма [6].

Несмотря на развитие методов машинного обучения и нейронных сетей, способных к автоматическому обнаружению эпизодов ФП, своевременная диагностика данного нарушения остается сложной задачей из-за эпизодического характера аритмии и бессимптомности эпизодов [7]. Данная специфика диктует потребность в разработке методов предсказания формирования эпизодов ФП при «молчащем» течении болезни. Проблема осложняется отсутствием достаточно широких наборов данных электрокардиограмм (ЭКГ) с экспертной разметкой и сопутствующей ретроспективной информацией о пациентах. Однако, в случае наличия существенного объёма популяционных данных, как, например, в исследовании проведенном в США в клинике Мейо [8], модели на основе глубоких нейронных сетей позволяют проводить подобную диагностику аритмии и поддерживать врачей в постановке правильного диагноза.

Нейронные сети, несомненно, достигают наиболее высоких с позиции точности результатов в задаче классификации сердечных ритмов [9]. Одна-

ко эксплуатация нейронных сетей требует больших вычислительных затрат, а сами модели склонны к переобучению под конкретные наборы данных. Этот аспект затрудняет реализацию нейросетевых моделей в системах непрерывного мониторинга здоровья, используемых для суточного мониторирования ЭКГ и выявления эпизодов ФП у пациентов с подозрением на аритмию. Поэтому до сих пор имеется потребность в разработке и экспериментальной валидации эффективных методов детекции ФП, которые не требуют больших объёмов данных для обучения и могут быть реализованы на устройствах с низким электропотреблением. Одной из таких многообещающих альтернатив является классификация сжатием, использующая эвристическое сжатие информации для выделения нерегулярностей и закономерностей в данных, превосходящая по качеству модели-трансформеры в ряде задач классификации текста [10].

Интервалограмма — динамическая последовательность временных интервалов между сердечными сокращениями — является более общим по сравнению с ЭКГ медицинским сигналом. Интервалограммы устойчивы к зашумлению ЭКГ [11] и могут считываться с помощью доступных потребительских устройств [12]. Флуктуации сердечного ритма, регистрируемые интервалограммой, отражают динамическое взаимодействие различных физиологических процессов и представляют собой важный для анализа математический объект [13]. С одной стороны, рассчитываемые по интервалограммам индексы вариабельности ритма сердца (ВРС) используются в качестве показателей функционального состояния пациента [14]. С другой стороны, классификация интервалограмм является одним из предпочтительных способов детекции эпизодов ФП в целом [15]. Ввиду этих фактов, существенный прогностический интерес представляет использование интервалограмм для идентификации пациентов с ФП ещё до непосредственного эпизода аритмии.

Наряду с практическим применением интервалограмм у клиницистов и патофизиологов возникает потребность в изучении лежащих в структуре аритмии механизмов. При этом традиционно ритм при ФП считается хаотическим, из-за чего эпизоды ФП исключаются при анализе функционального состояния пациента с помощью математических индексов ВРС. Однако согласно современным представлениям, интервалограммы при ФП не являются случайными рядами и демонстрируют автокорреляционные характеристики [16]. Это говорит о том, что изучение ВРС в течение эпизода ФП, построение статистических моделей и поиск связей в структуре анализируемых данных может дать дополнительную

значимую информацию о течении исследуемой аритмии. Потенциальная взаимосвязь между нормальным синусовым ритмом и хаотическим ритмом при ФП [17] свидетельствует о целесообразности построения прогностических моделей.

Перспектива разработки новых инструментов анализа временных последовательностей и тестирование методов в контексте, ориентированном на более раннее обнаружение и лучшее понимание развивающейся аритмии, определяют актуальность проделываемой работы.

Целью данного исследования является разработка эффективных методов анализа временных последовательностей, построение и экспериментальная валидация классифицирующих и регрессионных моделей методами машинного обучения, ориентированные на создание комплекса программ для поддержки принятия врачебных решений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

- На основе алгоритмов сжатия информации и конечно-разностных методов разработать автоматизированную модель обнаружения эпизодов ФП по временной последовательности интервалограмме.
- 2. Оценить качество классификации разработанной моделью в условиях малого количества проб для обучения.
- 3. Методами регрессионного анализа и отбора значимых признаков разработать статистические модели для исследования связей между характеристиками патологического и нормального ритмов.
- На основе интервалограмм нормального синусового ритма разработать модели нейронных сетей для предсказания возникновения ΦΠ до начала эпизода аритмии.
- 5. Разработать комплекс программ, объединяющий предлагаемые модели в общую систему поддержки принятия врачебных решений.

Объект исследования – математические модели и методы анализа временных последовательностей, в том числе интервалограмм.

Предмет исследования – классификаторы ритмов, индексы вариабельности ритма сердца, статистические модели, нейросетевые модели.

Научная новизна результатов диссертационого исследования.

В области математического моделирования:

1. Методы сжатия информации впервые нашли применение для детекции аритмии, благодаря чему была построена модель классификации

- временных последовательностей на основе биологических сигналов, допускающая, в отличие от существующих моделей, обучение на малой выборке данных.
- 2. Впервые построены линейные регрессионные модели, демонстрирующие клинически релевантные статистические связи между характеристиками квази-хаотического ритма ФП и нормального синусового ритма пациентов.
- 3. На основе свёрточно-рекуррентных нейронных сетей разработана модель, позволяющая пресдсказывать наступление эпизода аритмии по интервалограмме синусового ритма в диапазоне до 24 часов перед эпизодом аритмии, что может использоваться для ранней диагностики и профилактики ухудшения состояния пациентов.

В области численных методов:

Предложен новый способ разностного пятиточечного представления интервалограммы, улучшающий чувствительность классификации аритмии по сравнению со стандартными представлениями данной временной последовательности.

В области создания комплекса программ:

- 1. Создан и апробирован комплекс программ, осуществляющий автоматизированную классификацию аритмии, разметку ЭКГ на нормальный и патологический ритмы, и оценивающий вероятность возникновения аритмии у предположительно здоровых пациентов.
- 2. Разработан эффективный метод классификации ритмов, допускающий реализацию на носимых устройствах с малым электропотреблением.

Методология и методы исследования. Предлагаемая модель детекции ФП использует конечно-разностные подходы, алгоритмы сжатия информации и методы квантования сигнала. Для экспериментальной валидации точности модели использовались вычислительные процедуры кросс-валидации, меры качества классификации, статистические методы. Разработанная классифицирующая модель использовалась для разметки оригинальных записей ЭКГ, что позволило провести исследование взаимосвязей между вариабельностью синусового ритма и вариабельностью ритма эпизодов ФП. Модели взаимосвязей между ритмами были сформулированы с помощью множественной линейной регрессии после применения методов отбора значимых признаков. Дополнительно применялись корреляционный, кластерный анализ, методы проверки статисти-

ческих гипотез. Для построения моделей предсказания аритмии применялись свёрточные и рекуррентные нейронные сети. Для эмпирического анализа полученных моделей были задействованы методы построения карт внимания.

Теоретическая значимость заключается в разработке моделей, раскрывающих статистически значимые связи между вариабельностью интервалограмм при нормальном синусовом ритме и при ФП. Продемонстрировано, что алгоритмы сжатия информации могут применяться для классификации временных последовательностей, полученных на основе биомедицинских сигналов. Показано, что глубокое обучение рекуррентных сетей последовательным флуктуациям ритма позволяет предсказывать возникновение эпизодов аритмии по эпизодам нормального ритма.

Практическая значимость заключается в разработке и тестировании методов, которые могут применяться в основе автоматизированных инструментов поддержки принятия врачебных решений. Разработанная модель автоматизированной детекции аритмии может быть реализована на носимых устройствах мониторинга здоровья.

Положения, выносимые на защиту:

- 1. Разностное представление интервалограммы позволяет использовать алгоритмы сжатия информации для классификации аритмии. Особенностью предлагаемой модели классификации временных последовательностей является высокое качество обучения с малым количеством проб по сравнению с описанными в литературе методами. Согласно вычислительным экспериментам, эффективная классификация возможна с использованием 10-20 наблюдений каждого класса временной последовательности.
- 2. Регресионное моделирование демонстрирует связи показателей вариабельности ритма сердца в течение эпизода ФП с показателями вариабельности нормального синусового ритма. Несмотря на квази-хаотичность аритмии, построенные математические модели раскрывают статистическую взаимосвять ключевых характеристик ФП с распределением интервалограммы на синусовом ритме. Отдельные индексы патологического ритма демонстрируют корреляции с продолжительностью эпизода аритмии.
- 3. Обученная модель на основе свёрточно-рекуррентных нейронных сетей предсказывает возникновение эпизода $\Phi\Pi$ в течение 24 часов до

- наступления пароксизма аритмии по интервалограмме из 64 кардиоинтервалов нормального синусового ритма.
- 4. Согласно валидационным экспериментам, применение свёрточно-рекуррентных сетей обеспечивает более высокое качество классификации в сравнении с обычными свёрточными сетями, что говорит о важности обучения последовательным изменениям сердчечного ритма при исследовании интервалограмм.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием экспертно размеченных данных пациентов и корректным применением методов статистики. Качество предлагаемых моделей классификации подтверждается вычислительными экспериментами в рамках верифицированных процедур валидации.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на следующих конференциях:

- IV Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии», Казань, Россия, 7-8 апреля 2021 г.
- VIII Международная молодежная научная конференция «Физика. Технологии. Инновации ФТИ-2020» Екатеринбург, Россия, 17–21 мая 2021 г.
- 2021 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB), Екатеринбург, Россия, 28 мая 2021 г.
- IV Санкт-Петербургский аритмологический форум, Санкт-Петербург, Россия, 18-21 мая 2022 г.
- 2022 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB), Екатеринбург, Россия, 7-8 июля 2022 г.
- Международная (54-я Всероссийская) молодежная школа-конференция «Современные проблемы математики и ее приложений», Екатеринбург, Россия, 6—10 февраля 2023 г.
- VI Международный конгресс, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», Казань, Россия, 6-7 апреля 2023 г.

- 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT), Екатерин-бург, Россия, 15-17 мая 2023 г.
- 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB), Екатеринбург, Россия, 28-30 сентября 2023 г.
- V Санкт-Петербургский Аритмологический Форум, Санкт-Петербург,
 Россия, 9-11 июня 2024 г.

Личный вклад. Все результаты исследований, составляющие основное содержание диссертационной работы, были получены диссертантом самостоятельно. Диссертантом был внесён основной вклад во все выполненные в соавторстве работы, включая предварительную обработку данных, построение моделей, вывод методов, расчёт индексов вариабельности, разработку комплекса программ, валидацию и анализ результатов, написание текстов публикаций.

Вклад в совместных публикациях научного руководителя Соловьёвой О.Э. и соавтора Архипова М.В заключался в постановке задач исследований. Руководителем Соловьёвой О.Э был также проведён анализ результатов исследований. Соавтор Ушенин К.С. консультировал по используемым методам машинного обучения. Соавтором Божко Я.Г. были предоставлены оригинальные данные ЭКГ, оказано содействие в клинической интерпретации полученных результатов. Соавторы Абросимова М. М., Ребак А. Д. и Новиков Р. Н внесли вклад при тестировании моделей. Соавтор Котов И. С. принимал участие в разработке прототипов отдельных моделей. Всеми соавторами был внесён вклад в редактирование публикаций по результатам исследований.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 8 печатных работах в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ для защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Из них 7 работ опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus, и 1 статья опубликована в журнале из перечня ВАК. По результатам диссертационного исследования был зарегистрирован объект интеллектуальной собственности в виде программы для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения и 2 приложений. Полный объём диссертации составляет 137 стра-

ниц, включая 30 рисунков и 11 таблиц. Список литературы содержит 142 наименования.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Основные сведения из кардиологии

В норме ритм сердечных сокращений соответствует потребностям организма благодаря функции синусового узла — структуры, характеризуемой авторитмической активностью. Синусовый узел располагается в правом предсердии — верхней камере сердца — и генерирует периодические электрические импульсы с определенной частотой (Рис. 1.1). Эти импульсы далее распространяются по сердечной ткани, активируя миокард в камерах сердца и обеспечивая ритмические сокращения. Ритм, задаваемый синусовым узлом, называется синусовым ритмом. Синусовый ритм является необходимым условием функционирования здорового сердца. Нормальным синусовым ритмом принято называть ритм частотой сердечных сокращений (ЧСС) в диапазоне 60-80 ударов в минуту.

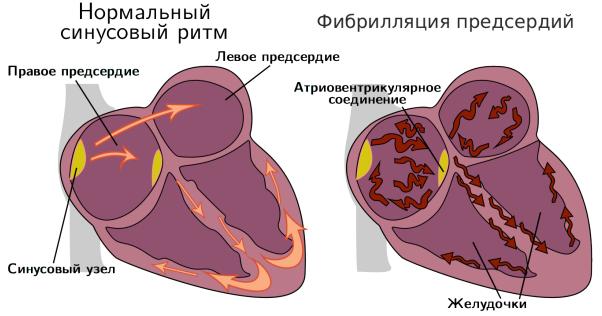


Рисунок 1.1 — Схема проведения электрическогого сигнала по сердечной ткани при синусовом ритме и $\Phi\Pi$.

Фибрилляцией предсердий ($\Phi\Pi$) называется нарушение сердечного ритма, при котором синусовый узел теряет контроль за процессом сердечных сокращений из-за резкой активности различных участков предсердий [1]. В предсердиях

возникают внеочередные электрические имульсы, многие из которых не поступают к желудочкам — нижним камерам сердца (Рис. 1.1). Таким образом, ритм сердечных сокращений при ФП не находится под физиологическим контролем синусового узла и имеет нерегулярный квази-хаотический характер с ЧСС достигающей 150 ударов в минуту. Здесь необходимо отметить, что при физических нагрузках синусовый узел способен генерировать до 200 ударов в минуту. То есть высокое показание ЧСС само по себе не может являться критерием ФП, поскольку при синусовом ритме также может наблюдаться высокая частота сердцебиений.

ФП приводит к пятикратному увеличению риска инсульта [18] и двукратному возрастанию риска внезапной остановки сердца [19]. С эпидемиологической точки зрения ФП является самым частым нарушением ритма сердца в популяции [2—4]. Распространенность ФП среди взрослого населения европейских регионов Российской Федерации составляет 2.04%, достигая 9.6% в возрастной группе 80-89 [20]. Аналогичная эпидемиологическая картина наблюдается в Австралии [21], Бразилии [22], Китае [23], США [24], странах Евросоюза [25; 26]. В то же время реальная распространенность болезни может быть значительно выше, поскольку ФП остается недиагностированной у многих пациентов [27]. По оценкам, 22.5% мужчин в возрасте старше 50 лет подвержены риску развития ФП в течение жизни [28].

В настоящее время широко признано, что ранняя диагностика аритмии способствует успешному лечению пациентов с ФП [6; 29]. Затруднением, с которой сталкиваются системы здравоохранения по всему миру, является то, что ФП может развиваться в виде «молчащей» аритмии [5]. Согласно отчётам клинических исследований, от 10% до 40% пациентов с ФП старше 65 лет имели бессимптомную разновидность болезни [30—33]. Более того, даже у пациентов с симптоматической ФП было обнаружено, что на каждый эпизод аритмии, сопровождающийся учащенным сердцебиением и одышкой, приходится 12 бессимптомных эпизодов [34]. Из этого вытекает, что значительная часть лиц с ФП не подозревает о наличии аритмии и ухудшающемся здоровье сердца. Проблема усугубляется тем, что сами симптомы ФП имеют неспецифичный характер (помимо учащенного сердцебиения и одышки, к ним относят головокружение и слабость), и не могут быть достаточным маркером болезни [35]. Для точной диагностики ФП необходима электрокардиограмма (ЭКГ) с записанным эпизодом нарушения ритма.

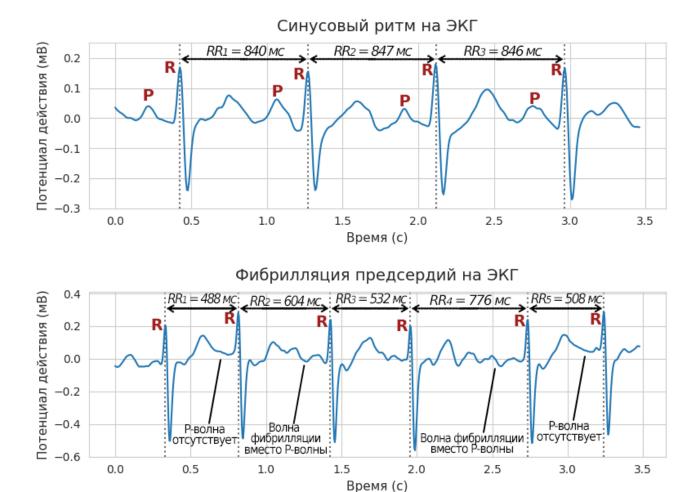


Рисунок 1.2 — Примеры сигналов ЭКГ, характерных для синусового ритма и эпизодов ФП (отведение V2). На нормальном синусовом ритме (верхний график) наблюдаются близкие по длине интервалы между R-пиками и P-волны. На ритме ФП (нижний график) длины межпиковых интервалов существенно варьируются, а P-волны либо отсутствуют, либо заменяются на волны фибрилляции. Данные предоставлены Свердловской областной клинической больницей №1.

Диагноз ФП достаточно прост в постановке, если эпизод аритмии наблюдается в момент визита к кардиологу. В таком случае эпизод ФП идентифицируется с помощью рутинной регистрации ЭКГ. Примеры характерных сигналов ЭКГ представлены на Рис. 1.2. При синусовом ритме на сигнале ЭКГ с каждым сокращением сердца явно наблюдаются стандартные PQRST-комплексы — здесь внимание обращается на примерно равные интервалы между R-пиками наличие P-волн, отражающих активацию предсердий. При ФП интервалы между соседними R-пиками значительно варьируются, а вместо P-волны наблюдается «пилообразная», нестабильная волна фибрилляции [36]. Но в нередких случаях, когда эпизоды ФП не удаётся зафиксировать на коротких сигналах

 $ЭК\Gamma$ из-за неустойчивого характера аритмии, пациентам с подозрением на $Φ\Pi$ назначается суточное (от 24 часов до недели) мониторирование $ЭК\Gamma$ [37].

Настоящая диссертационная работа посвящена разработке новых методов обработки интервалограмм. Пусть (R_i) — это конечная последовательность временных координат R-пиков на ЭКГ. Интервалограммой (RR_i) называется последовательность из временных интервалов между соседними R-пиками:

$$RR_i = R_i - R_{i-1}. (1.1)$$

Элементы интервалограммы называются RR-интервалами.

Исследование интервалограмм, с одной стороны, обусловлено объективной необходимостью: R-пики устойчивы к зашумлению сигнала, характерному при суточном мониторировании ЭКГ [11; 12], и потому интервалограмма может являться более надежной записью активности сердца. С другой стороны, сами флуктуации сердечного ритма, регистрируемые интервалограммой, отражают динамическое взаимодействие различных физиологических процессов. В силу своей физиологической значимости, интервалограммы представляют собой важный математический объект. Потребность в эффективных инструментах качественной и количественной характеристики соответствующих физиологических процессов побуждает к разработке новых вычислительных методов, построении и верификации информационных моделей с помощью современных подходов машинного обучения и статистики [13].

Можно выделить ряд насущных задач, подразумевающих анализ интервалограмм в контексте ФП. В первую очередь, интервалограммы могут использоваться для автоматизированной детекции эпизодов аритмии. Как было указано выше, ФП приводит к ритму с варьирующимися длинами RR-интервалов и исчезающей Р-волной на ЭКГ (Рис. 1.2). Однако автоматическое распознавание Р-волн на ЭКГ затруднительно из-за низкой амплитуды и значительных морфологических различий между пациентами [38]. В силу этого аспекта, классификация интервалограмм является более предпочтительным способом автоматического обнаружения пароксизмов ФП [15]. В Разделе 1.2 представлен разбор ряда значимых способов автоматической детекции ФП с помощью интервалограмм. В настоящей диссертационной работе предлагается модель классификации аритмии, использующая универсальное сжатие информации. Обзор соответствующей области представлен в Разделе 1.3.

Наряду с практическим применением интервалограмм у клиницистов и патофизиологов имеется потребность в исследовании функциональных механизмов аритмии, объясняемых статистическими показателями сердечного ритма. Флуктуации RR-интервалов на интервалограмме называются вариабельностью ритма сердца (ВРС). Оценка данных флуктуаций производится с помощью ряда индексов, раскрывающих разнообразные линейные и нелинейные характеристики временной последовательности, в основе которых лежат интерпретируемые физиологические процессы [14]. Обзор данной области приведён в Разделе 1.4. В настоящей диссертационной работе с помощью индексов вариабельности ритма строятся модели, связывающие релевантные статистические характеристики синусового ритма с показателями, рассчитываемыми в течение эпизодов ФП.

Детектирование эпизодов аритмии и оценка вариабельности ритма являются специфической областью применения интервалограмм. С другой стороны, интервалограмма является одним из ряда биомедицинских сигналов и показателей, которые можно использовать для предсказания возникновения аритмии. В настоящей диссертационной работе были построены нейросетевые модели предсказания наступления эпизода ФП на основе интервалограмм синусового ритма. Обзор имеющихся работ прогностической направленности и других моделей, применяемых для оценки рисков ФП и идентификации пациентов с нарушениями ритма, представлен в Разделе 1.5.

1.2 Методы детекции фибрилляции предсердий на основе интервалограмм

Пусть ${\bf x}$ — это конечная последовательность из M временных координат R-пиков. Искомый детектор $\Phi\Pi$ — это классифицирующая функция вида:

$$h(\mathbf{x}): \mathbb{R}^M \to \{0, 1\}. \tag{1.2}$$

Здесь 1, 0 означают позитивный и негативный класс — обнаруженная $\Phi\Pi$ считается позитивным ответом классификатора, под негативным ответом подразумевается синусовый ритм. M — это количество R-пиков, выбираемое для проведения классификации. На ЭКГ идентифицируются координаты R-пиков,

происходит разбиение на следующие друг за другом либо пересекающиеся оконные последовательности длины M. Функция $h(\cdot)$ применяется к каждой временной последовательности. Каждая последовательность соответствует эпизоду ЭКГ, которому, в итоге, присваивается класс ритма.

Размер окна M является одним из ключевых параметров классификатора. С учётом того, что нормальный ЧСС в покое без патологии — это приблизительно 60 ударов в минуту, то для применения классификатора $h(\cdot)$ с заданным окном M требуется эпизод ЭКГ с длительностью по меньшей мере M секунд. Это означает, что классификаторы, построенные для слишком больших значений M, могут пропускать короткие эпизоды аритмии. Согласно методическим рекомендациям ACC/AHA/ESC эпизоды ФП являются клинически значимыми в том случае, если их длительность превышает 30 секунд [39]. В силу этого, M=32, как правило, является нижним порогом размера окна классификации при разработке методов детекции ФП. Значение M=128 приблизительно соответствует двухминутному эпизоду синусового ритма, и условно принимается за верхний порог.

Все методы и модели для анализа сердечного ритма преобразуют последовательности координат R-пиков в подлежащие дальнейшей обработке интервалограммы из RR-интервалов (1.1). На данный момент не существует строгого диагностического критерия квази-хаотического ритма ФП. До сих пор не имеется ответа на фундаментальный вопрос о том, является ли интервалограмма при ФП случайным или детерминированным рядом. Первые исследования взаимоотношений между ФП и длинами последовательных RR-интервалов были проведены изобретателем ЭКГ В. Эйнтховеным, соответствующие исследования датируются 1915 годом [40]. В 1968-1970 годах путём анализа автокорреляционных функций была выдвинута гипотеза, что интервалограммы при ФП имеют случайный характер и последовательные RR-интервалы не зависят от предыдущих [41; 42]. В соответствии с более современными представлениями, интервалограммы при ФП не являются случайными рядами, так как их автокорреляционные характеристики различаются между пациентами [16].

Исходя из предположения о случайности интервалограммы при $\Phi\Pi$, была выдвинута одна из ранних гипотез, согласно которой аритмии можно моделировать и классифицировать в виде однородных Марковских цепей [43]. В рамках данного подхода, RR-интервалы квантовались в три класса — корот-

кие (S), регулярные (R), длинные (L), интервалограммы представлялись в виде трехсимвольных строк. Пусть функция $q(\cdot)$ — это квантователь с алфавитом размера 3; $A = \mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}})$ — это квантованная строка, полученная из интервалограммы $\tilde{\mathbf{x}}$. Постериорное правдоподобие того, что строка $A = \{A_1, A_2, ..., A_{M-1}\}$ была сгенерирована согласно гипотезе Марковской цепи H с матрицей переходных вероятностей между состояниями P может быть найдено с помощью логарифмической функции правдоподобия:

$$V(A,H) = -\frac{1}{M-1} \sum_{j=1}^{3} \sum_{k=1}^{3} N_{j,k} \ln(P_{j,k}) - \frac{1}{M-1} \ln(P(A_1)).$$
 (1.3)

Здесь $N_{j,k}$ — количество переходов из состояния j в состояние k в строке A; $P_{j,k}$ — это вероятность данного перехода согласно Марковской цепи для H; $P(A_1)$ — вероятность начального состояния A_1 согласно H. Тогда имея гипотезу синусового ритма H_0 и гипотезу фибрилляции предсердий H_1 , классифицирующая модель h будет иметь вид:

$$h(\mathbf{x}) = \underset{0,1}{\operatorname{argmin}}(V(\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}), H_0), V(\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}), H_1)). \tag{1.4}$$

Для обучения классифирующей функции в таком случае необходимо построить Марковские цепи для H_0 и H_1 , и задать правило квантования RR-интервалов для \mathbf{q} . Данный метод считался передовым на момент изобретения, но требовал очень длинные сигналы для классификации с шириной окна интервалограммы M=400 [44]. Последующими экспериментами было показано, что метод с использованием однородных Марковских цепей обладает высокой чувствительностью, но демонстрирует большое количество ложноположительных результатов и низкую специфичность [45].

В ретроспективе, главным достижением работы [45], исследовавшей качество детекции ФП с помощью Марковских цепей, стало формирование открытой базы данных МІТ-ВІН Atrial Fibrillation Database (AFDB). Указанная база данных состоит из десятичасовых записей ЭКГ и интервалограмм 25 пациентов. Публикация данной базы в открытом хранилище физиологических сигналов PhysioNet [46] в 2000 году послужила толчком к разработке новых методов детекции аритмии. Впервые в некоммерческом доступе появился достаточно широкий набор сигналов с длинными эпизодами ФП, позволяющий эффективную апробацию классифицирующих моделей. Далее, по тексту раздела, большинство цитируемых работ представляют качество классификации в виде показателей чувствительности и специфичности на базе AFDB.

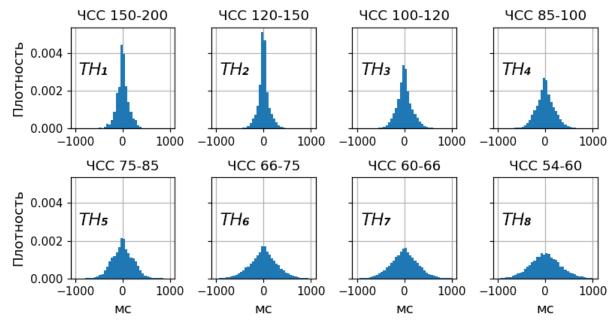


Рисунок 1.3 — Пример набора из 8 трафаретных гистограмм $\{TH_i\}_{i=1..8}$ для Δ RR-интервалограмм, построенных для разных диапазонов ЧСС. В построении использовалась база данных AFDB.

В 2001 году, К. Татэно и Л. Гласс опубликовали одну из ключевых работ в области детекции ФП [47]. В ней они впервые вводят понятие разностного Δ RR-представления интервалограммы:

$$\Delta RR_i = RR_{i+1} - RR_i,\tag{1.5}$$

т.е. кардиоинтервал ΔRR_i является разницей двух соседних RR-интервалов. Данное представление позволяет нивелировать линейный тренд флуктуаций сердечного ритма, связанный с активностью синусового узла [48]. Для детекции ФП интервалограмма $\tilde{\mathbf{x}}$ в RR или Δ RR-представлении преобразовывается в нормализованную гистограмму $T(\tilde{\mathbf{x}})$, что является аппроксимацией некоторой функции плотности распределения. Распределение, соответствующее $T(\tilde{\mathbf{x}})$, сравнивается с распределением одной из заранее построенных трафаретных гистограмм TH_k ритма ФП: выбор индекса k трафарентной гистограммы зависит от ЧСС классифицируемой интервалограммы. Пример трафаретных гистограмм для Δ RR-интервалограмм представлен на Рис. 1.3. Сравнение гистограмм производится с помощью двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, который сопоставляет эмпирические функции распределений. Обозначив за KS вывод p-значения критерия, метод Татэно-Гласса можно фор-

мализовать в виде:

$$h(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1, & KS(T(\tilde{\mathbf{x}}), TH_k) \geqslant \alpha, \\ 0, & KS(T(\tilde{\mathbf{x}}), TH_k) < \alpha, \end{cases}$$
(1.6)

где α — это уровень значимости статистического теста. Обучение метода заключается в построении трафаретных гистограмм $\{TH_i\}_{i=1..S}$ и подборе порогового уровня значимости α . Авторы метода продемонстрировали, что использование Δ RR-представления интервалограммы значительно улучшает качество классификации по сравнению с RR-представлением, и заявили достаточно высокий уровень качества (94.7% чувствительность, 97.2% специфичность на базе данных AFDB) для размера окна M=100.

Ещё один класс методов, выдвинутых для детекции аритмии, базируется на характеристиках графиков Пуанкаре [49—51]. Среди них простотой и функциональностью предложенного подхода отличается работа [51]. В ней для определения типа ритма строятся специализированные двухмерные $R\Delta R$ -графики. Пусть $\tilde{\mathbf{x}}$ — интервалограмма длины m=M-1 из RR-интервалов, $\Delta \tilde{\mathbf{x}}=(\tilde{x}_2-\tilde{x}_1,\tilde{x}_3-\tilde{x}_2,...,\tilde{x}_m-\tilde{x}_{m-1})$ — соответствующее ей ΔRR представление. $R\Delta R$ -график является является диаграммой с отложенными точками $(\tilde{x}_1,\Delta \tilde{x}_1),(\tilde{x}_2,\Delta \tilde{x}_2),(\tilde{x}_3,\Delta \tilde{x}_3),...,(\tilde{x}_{m-1},\Delta \tilde{x}_{m-1})$, то есть на одной оси откладываются RR-интервалы, а на другой — соответствующие им ΔRR -интервалы. Затем $R\Delta R$ -график разбивается на равные квадратные ячейки с разрешением в C миллисекунд. Если количество непустых ячеек больше порогового значения L_{NEC} , то эпизод, соответствующий последовательности \mathbf{x} , классифицируется как ритм $\Phi \Pi$. Обозначив за $NEC(\tilde{\mathbf{x}},\Delta \tilde{\mathbf{x}})$ количество непустых ячеек на графике, модель классификации формализуется в виде:

$$h(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1, & NEC(\tilde{\mathbf{x}}, \Delta \tilde{\mathbf{x}}) \geqslant L_{NEC}, \\ 0, & NEC(\tilde{\mathbf{x}}, \Delta \tilde{\mathbf{x}}) < L_{NEC}. \end{cases}$$
(1.7)

Таким образом, для обучения метода необходимо подобрать пороговое значение непустых ячеек L_{NEC} и задать разрешение разбиения C. На Рис. 1.4 представлен репрезентативный пример $R\Delta R$ -графиков с размеченными ячейками. При оптимальном выборе порогового значения, авторы метода заявляют достаточно высокое качество классификации (94.3% чувствительность, 95.1% специфичность для M=32;~95.7% чувствительность, 96.0% специфичность для M=64

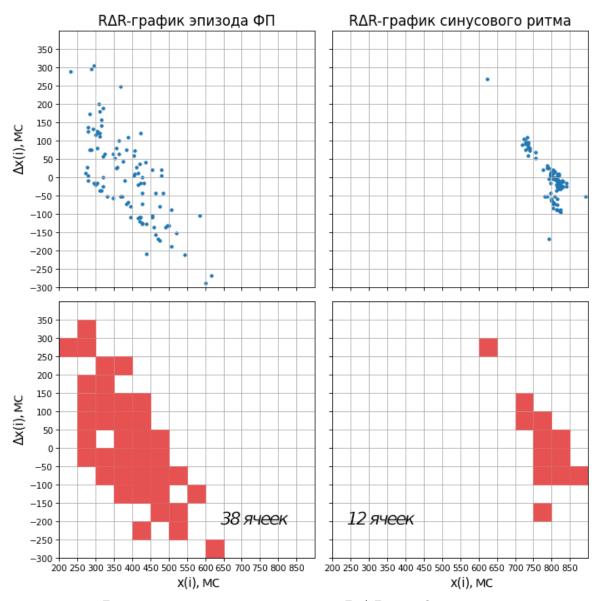


Рисунок 1.4 — Репрезентативные примеры $R\Delta R$ -графиков для эпизодов $\Phi\Pi$ (слева) и синусового ритма (справа) с отмеченными непустыми ячейками при разрешении C=50мс. Как видно из графиков, при $\Phi\Pi$ наблюдается большее количество непустых ячеек.

на базе AFDB). Из недостатков метода стоит отметить падающую специфичность (84%) в экспериментах на базах данных, состоящих целиком из синусового ритма, то есть метод подвержен ложноположительным классификациям у здоровых пациентов.

Другой важной работой является исследование возможности применения смартфона для считывания ритма и последующей классификации интервалограмм на предмет детекции $\Phi\Pi$ [52]. Основным новшеством работы являлось то, что вместо мониторирования ЭКГ использовалась камера iPhone 4, с помощью которой регистрировалась фотоплетизмограмма (оптический сигнал,

регистрирующий изменения объема крови в микрососудах тканей) с указательного пальца. Из фотоплетизмограмм затем извлекались интервалограммы. Для классификации использовался предложенный в [53] пороговый метод классификации, комбинирующий информационную энтропию Шеннона ShE и коэффициент вариации ΔRR -интервалов CVSD:

$$h(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1, & (\text{CVSD}(\tilde{\mathbf{x}}) > L_{CVSD}) \land (ShE(\tilde{\mathbf{x}}) > L_{ShE}), \\ 0, & \text{в ином случае.} \end{cases}$$
 (1.8)

Здесь L_{CVSD} и L_{ShE} являются пороговыми значениями коэффициента вариации и энтропии Шеннона соответственно, в подборе которых заключается обучение метода. Приведём способ расчёта классифицирующих характеристик. Пусть $\tilde{\mathbf{x}}$ — RR-интервалограмма длины $m, \ \Delta \tilde{\mathbf{x}} = (\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1, \tilde{x}_3 - \tilde{x}_2, ..., \tilde{x}_m - \tilde{x}_{m-1})$ — соответствующее ей Δ RR-представление. Коэффициент вариации CVSD($\tilde{\mathbf{x}}$) рассчитывается как среднее квадратическое от $\Delta \tilde{\mathbf{x}}$, нормализованное на среднее значение $\tilde{\mathbf{x}}$:

$$CVSD(\tilde{\mathbf{x}}) = \frac{m\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{m-1} \Delta \tilde{x}_i^2}{m-1}}}{\sum_{i=1}^{m} \tilde{x}_i}$$
(1.9)

Энтропия Шеннона является мерой нерегулярности некой дискретной переменной. Для классификации $\Phi\Pi$ её впервые предложили в работе [53]. Для расчёта энтропии Шеннона необходимо квантование вещественных величин. Пусть функция $q(\cdot)$ — это квантователь с алфавитом размера Q; $A = \mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}})$ — это квантованная строка; $P_A(i)$ — сколько раз i-й символ алфавита входит в строку A. Тогда:

$$ShE(\tilde{\mathbf{x}}) = -\sum_{i=1}^{Q} p(i) \ln(p(i)), \quad p(i) = \frac{P_A(i)}{m}$$
 (1.10)

Экспериментальное исследование показало высокое качество классификации на малой выборке записей (75 пациентов с диагностированной ФП, двухминутные сигналы). Ключевым выводом данной работы стала целесообразность использования носимых устройств, помимо мониторов ЭКГ, для считывания интервалограмм с целью диагностики ФП, и необходимость разработки эффективных вычислительных методов классификации аритмии, которые могут быть реализованы на носимых устройствах с низким электропотреблением.

Методы на основе гистограмм, графиков Пуанкаре, дисперсионных признаков и энтропийных признаков можно считать четырьмя «классическими» специализированными подходами для детекции $\Phi\Pi$ с помощью интервалограмм. Ряд опубликованных работ посвящены совершенствованию и комбинированию данных методов. В работах [54; 55] предлагается использовать более устойчивую энтропию выборки. В работе [56] комбинируется анализ гистограмм с анализом стандартного отклонения Δ RR-интервалов. Из специализированных подходов также стоит отметить модель, комбинирующую энтропию Шеннона с функцией когерентности [57], и модель, совмещающая энтропию Шеннона с признаками символьной динамики квантованной интервалограммы [58].

В ряде работ предлагается использовать некоторые из вышеперечисленных признаков в комбинации с общими моделями машинного обучения. В работе [49] с помощью метода опорных векторов производится классификация графиков Пуанкаре. Метод опорных векторов также используется в [59] в комбинации с рядом дисперсионных характеристик. Данный подход был усовершенствован в работе [60]. Необычный метод был предложен в работе [61], где вместо использования фиксированных окон из кардиоинтервалов приближается функция плотности вероятности Δ RR-интервалограммы на эпизоде ЭКГ фиксированной длины, после чего проводится классификация признаков методом опорных векторов. В работе [62] свёрточная нейронная сеть обучалась напрямую на RR-интервалограммах.

В Таблице 1 приведено качество классификации некоторых из перечисленных работ в терминах чувствительности и специфичности на базе AFDB. Здесь необходимо обратить внимание на то, что прямое сравнение методов не может быть выполнено на основе только лишь заявленных статистических показателей ввиду ряда различий между дизайном вычислительных экспериментов в проведённых исследованиях. В каких-то работах (например, [58]) обучение классифицирующих моделей проводится на внешней базе данных (как правило это открытая Long Term Atrial Fibrillation Database), после чего метод тестируется на AFDB. В работе [56] база AFDB используется как для обучения пороговых параметров классификации, так и для валидации метода, что, в конечном счёте, приводит к завышенным статистическим показателям. В некоторых работах ([52; 55; 57]) обучающая выборка не заявлена вовсе. В более современных работах [60; 62] производится вычислительная верификация моделей на AFDB процедурами кросс-валидации, что позволяет лучше оценить обобщающую спо-

Таблица 1 — Заявленное качество классификации приведённых работ в терминах чувствительности и специфичности на базе данных AFDB.

Год, работа	Методология	Размер окна	Чувств.	Спец.
10д, раоота		M	(%)	(%)
2001, [47]	Трафаретные	100	94.7	97.2
2001, [47]	гистограммы ΔRR			91.2
2009, [53]	Энтропия Шеннона	128	94.4	95.1
عارين عالي عالي عالي عالي عالي عالي عالي عالي	и CVSD	120	34.4	90.1
	Анализ гистограмм			
2010, [56]	и стандартное	50	96.1	98.1
	отклонение ΔRR			
	Попуску го спойки	32	94.4	92.6
2011, [51]	Непустые ячейки	64	95.8	94.3
	на R∆R-графиках	128	95.9	95.4
2011, [54]	Энтропия выборки	12	91	94
2013, [57]	Энтропия Шеннона и	128	98.2	97.7
2013, [37]	функция когерентности			91.1
	Упрощенная энтропия			
2015, [55]	выборки с	60	97.1	98.3
	префильтрацией			
2015, [58]	Энтропия Шеннона	127	97.4	98.4
2010, [90]	и символьная динамика			
	Машина опорных	60	96.4	96.4
2017, [60]	векторов, признаки	100	96.8	96
	дисперсии	300	96.8	96.2
	Машина опорных			
2017, [61]	векторов, плотность	≈ 40	95.3	96.3
	вероятности ΔRR			
	Сверточная нейронная			
2019, [62]	сеть обучаемая на	30	98.2	96.3
	RR-интервалограммах			

собность метода относительно сдвига распределения. В некоторых работах ([53; 57]) валидация описываемых методов проводится на подвыборке записей AFDB из-за выявленных ошибок в аннотациях, которые были скорректированы в по-

ставляемой базе данных после публикации работ. В части работ [52; 59], не приведенных в Таблице 1, AFDB используется для обучения моделей, после чего те тестируются на других базах данных.

Заметим, что только чувствительность и специфичность не могут использоваться для однозначного сравнения качества бинарной классификации если, например, детектор h_A демонстрирует более высокую специфичность, а детектор h_B — более высокую чувствительность. Данная неопределенность не имела бы места, если бы авторы заявляли в работах меры, использующие в расчёте все элементы матрицы неточности. Так, в настоящей диссертационной работе используется коэффициент корреляции Мэтьюса [63; 64].

За рамки представленного обзора выходят опубликованные методы, использующие морфологию сигналов ЭКГ для классификации ФП и не использующие характеристики ритма [65; 66]. Данный класс методов также достигает высоких результатов, и их преимуществом является то, что они способны проделывать классификацию, используя зарегистрированные эпизоды ЭКГ длиной от десяти секунд [67]. Именно к этому классу относятся наиболее успешные нейросетевые модели детекции [68]. С другой стороны, данный класс методов менее устойчив к зашумлению данных [69] и, как правило, требует больших вычислительных ресурсов в применении, из-за чего классифицирующие модели на основе интервалограмм более предпочтительны в реализации на носимых устройствах. Ряд опубликованных методов также комбинирует признаки ритма с признаками на основе морфологии сигнала ЭКГ [69; 70].

Все описанные в настоящем разделе работы имеют общую черту — для обучения моделей, будь то подбор пороговых характеристик классификации или скрытых параметров нейронной сети, предлагается использовать достаточно большие объемы данных. Это является одним из аспектов, мотивирующих на применение универсального сжатия информации для детекции аритмии. Обзор этой области представлен в следующем разделе.

1.3 Классификация сжатием для биомедицинских последовательностей

Исторически область классификации сжатием берёт начало в алгоритмической теории информации, разработанной А.Н. Колмогоровым в конце 1960-х годов. Колмогоров обозначил концепцию, которая может стоять за понятием «количества информации», предложив алгоритмический подход измерения информации в альтернативу вероятностному и комбинаторному подходу [71]. Пусть \mathbf{x} , \mathbf{y} — это конечные бинарные последовательности, $\mathbf{\phi}$ — это некоторый метод программирования, который способен производить расчёты над бинарными последовательностями, принимая на вход программы в виде таких же бинарных последовательностей. Пусть \mathbf{p} — это программа, которая позволяет вычислить \mathbf{y} из \mathbf{x} :

$$\varphi(\mathbf{p}, \mathbf{x}) = \mathbf{y}.$$

Тогда относительной сложностью \mathbf{y} от \mathbf{x} для метода $\boldsymbol{\phi}$ называется наименее длинная из возможных программ получения одной последовательности из другой:

$$K_{\varphi}(\mathbf{y}|\mathbf{x}) = \begin{cases} \min_{\varphi(\mathbf{p}, \mathbf{x}) = \mathbf{y}} |\mathbf{p}|, \\ \infty, \text{ если такого } \mathbf{p} \text{ не существует.} \end{cases}$$
 (1.11)

Достижением А.Н. Колмогорова является опирающееся на теорию вычислимых функций доказательство теоремы существования универсального метода A, который лучше любого другого метода ϕ на зависящую от ϕ константу:

$$\exists A \ \forall \phi \ K_A(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \leqslant K_{\phi}(\mathbf{y}|\mathbf{x}) + C_{\phi}.$$

Из теоремы было выведено следствие, согласно которому $K_A(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ конечна. То есть универсальный метод способен вычислить \mathbf{y} из любого \mathbf{x} . Колмогоровской сложностью \mathbf{y} тогда называется относительная сложность \mathbf{y} от единицы для универсального A:

$$K(\mathbf{y}) = K_A(\mathbf{y}|1) = \min_{A(\mathbf{p},1)=\mathbf{y}} |\mathbf{p}|. \tag{1.12}$$

Понятие Колмогоровской сложности неотъемлемо связано со сжатием информации. Из самого определения следует, что программа **р** в (1.12) является

наименьшей бинарной последовательностью, позволяющей численно восстановить \mathbf{y} . Иными словами, \mathbf{p} есть оптимальное сжатие \mathbf{y} с позиции размера файла. $K(\cdot)$ служит предельной нижней границей того, что может достичь алгоритм сжатия. Колмогоровская сложность, однако, невычислима на практике (наиболее раннее доказательство невычислимости было опубликовано $\mathbf{A}.\mathbf{K}.$ Звонкиным и $\mathbf{J}.\mathbf{A}.$ Левиным в 1970 году [72]). Последовательность \mathbf{p} является наилучшим возможным сжатием \mathbf{y} , но программы, позволяющей получить \mathbf{p} из \mathbf{y} , не существует.

Алгоритмическая теория информации имела дальнейшее развитие и привела к созданию практических инструментов, несмотря на неисчислимость Колмогоровской сложности в её оптимальном виде. Так, в литературе было предложено множество исчислимых мер информационной близости между последовательностями: расстояние Хэмминга, расстояние Левенштейна [73], расстояние Лемпеля-Зива [74], расстояние перестановок генома [75] и др. В работе [76] авторами Беннетом и др. было предложено универсальное информационное расстояние, оценивающее снизу любую вычислимую меру:

$$E(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \max(K(\mathbf{x}|\mathbf{y}), K(\mathbf{y}|\mathbf{x})). \tag{1.13}$$

Определение в данном виде удовлетворяет трём метрическим аксиомам с точностью до фиксированной константы. Универсальное информационное расстояние является нижней границей любых других измеримых абсолютных расстояний, и можно говорить о том, что если две бинарные последовательности близки в терминах некоторой вычислимой метрики, то они как минимум настолько же близки в терминах $E(\mathbf{x}, \mathbf{y})$.

Универсальное информационное расстояние (1.13) и оцениваемые им снизу вычислимые меры представляют дистанцию в абсолютных значениях, но для выражения сходства между объектами больший интерес представляет их относительная близость. При применении абсолютных дистанций две длинные и сложные последовательности, отличающиеся ничтожной долей общей информации, будут столь же несхожи, как и две короткие произвольные по отношению друг к другу последовательности, отличающиеся на ту же абсолютную величину. Такой тезис выдвинули Ли и др. [77] и предложили определение нормализованного информационного расстояния, принимающего значения в отрезке [0:1] и задающегося формулой:

$$NID(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{\max(K(\mathbf{x}|\mathbf{y}), K(\mathbf{y}|\mathbf{x}))}{\max(K(\mathbf{x}), K(\mathbf{y}))}.$$
 (1.14)

Нормализованное информационное расстояние обобщает все возможные вычислимые относительные меры близости и отражает сходство по общему признаку, доминирующему между двумя сравниваемыми объектами. Очевидно, что расстояние в данном определении является также неисчислимым, и его предлагается аппроксимировать с помощью алгоритмов сжатия информации. Показав, что $K(\mathbf{x}|\mathbf{y}) \approx K(\mathbf{x}\mathbf{y}) - K(\mathbf{y})$ с точностью до логарифмического члена суммы, авторы представили нормализованное расстояние сжатия:

$$NCD(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{C(\mathbf{x}\mathbf{y}) - \min(C(\mathbf{x}), C(\mathbf{y}))}{\max(C(\mathbf{x}), C(\mathbf{y}))}.$$
(1.15)

Здесь \mathbf{xy} — это конкатенация двух последовательностей, $C(\cdot)$ — длина последовательности, полученной после применения алгоритма сжатия. Поскольку $NID(x,y) \leqslant NCD(x,y)$, то нормализованное информационное расстояние можно считать нижней границей нормализованного расстояния сжатия.

В работе [78] авторы Р. Силибрази и П. Витани доказали, что NCD(\mathbf{x},\mathbf{y}) является квазиметрикой с точностью до логарифмического члена, если для вычисления $C(\cdot)$ применяются любые из наиболее популярных подходов к сжатию информации, будь то методы на основе алгоритма Лемпеля-Зива (gzip, lzma), алгоритма Барроуза-Уилера (bzip2) или семейство методов на основе алгоритма предсказания по частичному совпадению (PPM). Нормализованное расстояние сжатия можно интерпретировать следующим образом: если $C(\mathbf{y}) > C(\mathbf{x})$, то формула (1.15) переписывается в виде

$$NCD(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \frac{C(\mathbf{x}\mathbf{y}) - C(\mathbf{x})}{C(\mathbf{y})}.$$

Тогда $\mathrm{NCD}(\mathbf{x},\mathbf{y})$ — это достигаемое улучшение сжатия \mathbf{y} с использованием \mathbf{x} в качестве «базы данных» по сравнению со сжатием \mathbf{y} с нуля, выражаемое в виде отношения между длинами сжатых последовательностей.

Изначально исследования универсальных информационных дистанций были вызваны потребностями областей филогении и биоинформатики в инструментах анализа биологических последовательностей [79], в связи с чем нормализованное расстояние сжатия предлагалось для кластеризации генома.

В ключевых работах [77; 78] для демонстрации функции NCD с высокой точностью были восстановлены эволюционные деревья млекопитающих и грибов по цепям ДНК с применением методов иерархической кластеризации. В работах [80; 81] методология получила применение в кластеризации аминокислотных последовательностей, а в [82; 83] NCD использовалась для кластеризации РНК вирусов гриппа и SARS-CoV-2.

В дальнейшем А.Р. Коэн и П. Витани расширили теорию нормализованного информационного расстояния на множества объектов [84] и предложили вариант NCD, распространенный под задачи классификации. Пусть X — множество из n последовательностей. Нормализованным диаметром сжатия тогда называется рекуррентно задающаяся величина

$$NCDI(X) = \max\left(\frac{G(X) - \min_{\mathbf{x} \in X} \left(G(\mathbf{x})\right)}{\max_{\mathbf{x} \in X} \left(G(X \setminus \{\mathbf{x}\})\right)}, \max_{Y \subset X} \left(NCDI(Y)\right)\right), \quad (1.16)$$

где G(X) — это длина сжатых конкатенированных в порядке возрастания последовательностей из X. Для n=2 NCDI сводится к NCD (1.15). Но применение нормализованного диаметра сжатия затруднено с вычислительной точки зрения, поскольку первый член формулы (1.16) рассчитывается на каждом подмножестве множества X и потому имеет сложность по времени по меньшей мере $O(2^n)$.

С точки зрения классификации сжатием к достаточно важным работам стоит отнести [85], где была предложена классифицирующая модель, комбинирующая парную NCD с методом k-ближайших соседей для определения типа файлов по их фрагментам. Полученная точность классификации оказалась достаточно низкой (порядка 34%), но работу можно считать одним из первых примеров применения расстояния сжатия для задачи классификации.

В области кардиологии стоит отметить работу [86], где принципы сжатия информации и Колмогоровской сложности применялись для идентификации пациентов по ЭКГ. Интересная особенность подхода данной работы заключается в том, что для каждого пациента создавался свой собственный «метод сжатия» с помощью моделей конечного контекста с расширенным алфавитом. Предлагаемая авторами информационная модель, однако, не применялась для детектирования сердечных патологий и аритмий.

Интерес к классификации сжатием был подогрет в работе Цзяна и др. [10]. В ней информационная модель, комбинирующая NCD с методом k-ближайших

соседей, продемонстрировала лучшее качество классификации в разнообразии задач классификации текста по сравнению с рядом нейросетевых моделей на основе архитектуры «трансформер». Главное преимущество выбранного подхода было продемонстрировано при обучении с малым количеством проб — парадигме машинного обучения, при которой высокое качество классификации добивается в условиях строго ограниченного количества данных в обучающей выборке. В случае, когда обучающая выборка ограничивалась диапазоном от 5 до 100 наблюдений каждого класса (так называемые «пробы» классов), классификация сжатием позволила достичь наилучших результатов в сравнении со всеми нейросетевыми моделями.

В настоящей диссертационной работе классификация сжатием предлагается для детектирования эпизодов ФП с использованием интервалограмм. Выдвигаемая классифицирующая модель использует нормализованное расстояние сжатия с методом k-ближайших соседей. Предлагаемый подход не является «серебряной пулей», как было продемонстрировано в работе [85]. В частности, поскольку интервалограмма является стохастической вещественной последовательностью, то возникает вопрос её разностного представления и квантования к текстому виду перед вычислением дистанций сжатия. Доводом в пользу данного подхода является близость Колмогоровской сложности с энтропией Шеннона [87], и, как было указано в Разделе 1.2, меры энтропии успешно использовались в различных опубликованных моделях детектирования ФП [53; 57; 58]. Разработке и вычислительным экспериментам оценки качества предлагаемой модели детекции ФП посвящена Глава 2.

1.4 Индексы вариабельности ритма сердца

Детекцию и разметку патологического ритма можно считать прикладной областью применения интервалограмм. Кроме этого, клиницисты используют интервалограммы для анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). Оценивается ВРС с помощью ряда математических индексов, отражающих различные статистические характеристики и особенности флуктуаций RR-интервалов. Рассчитываемые индексы ВРС используются для анализа функционального состояния сердца.

Изменения в ритме сердца в ответ на физические стимулы были зафиксированы ещё в античности, но математические инструменты анализа ВРС получили развитие в 1960-х годах с изобретением портативных мониторов ЭКГ Норманом Холтером [88]. Возникновение суточных электрокардиограмм вызвало интерес к изучению структурных взаимосвязей в флуктуациях между ударами сердца. В СССР изучение ВРС было мотивировано необходимостью дистанционного мониторирования функционального состояния космонавтов. В 1968 году под редакцией В.В. Парина и Р.М. Баевского был выпущен сборник «Математические методы анализа сердечного ритма» [89] трудов первого Всесоюзного симпозиума по вариабельности сердечного ритма, который можно считать первым методическим изданием в области.

Здесь необходимо отметить, что методология ВРС была в первую очередь разработана для анализа синусового ритма и, как правило, рассчитываемые индексы не имеют физиологической интерпретации при аритмиях. Вопреки данному положению, в настоящей работе индексы ВРС рассчитываются в том числе при эпизодах ФП. В Главе 3 инструменты ВРС используются для построения регрессионных моделей предсказания индексов ФП по индексам синусового ритма, с целью поиска взаимосвязей в структуре двух типов ритмов.

Всего в литературе выделяется порядка 40-60 различных индексов ВРС [14; 90]. Некоторые индексы рассматривают интервалограмму как распределение со стандартными статистическими характеристиками. Часть индексов рассматривают интервалограмму в виде сигнала с извлекаемыми спектральными признаками. Ряд индексов извлекается с помощью графиков Пуанкаре. Им стоит уделить особое внимание, поскольку в области ВРС графики Пуанкаре представляют собой специализированный математический объект, позволяющий анализировать самоподобие ритма.

График Пуанкаре является двухмерным точечным графиком, где координаты каждой точки соответствуют длине RR_i и RR_{i+1} интервалов соответственно. На Рисунке 1.5 представлен пример такого графика. Графики Пуанкаре позволяют анализировать самоподобие ритма путем нахождения линии идентичности — первой главной компоненты графика, вдоль которой наблюдается наиболее высокое стандартное отклонение. Направление, перпендикулярное линии идентичности, соответствует изменениям вариабельности ритма между соседними RR-интервалами и называется быстрой вариабельностью (компонента SD1 на Puc. 1.5). Направление вдоль линии идентичности соответствует

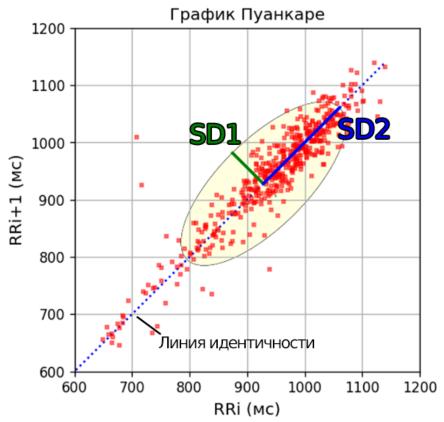


Рисунок 1.5 — Пример графика Пуанкаре для интервалограммы. Вектора SD1 и SD2 обозначают главные компоненты графика, их длина соответствует стандартным отклонениям вдоль данных направлений.

общей дисперсии RR-интервалов и называется медленной вариабельностью (компонента SD2 на Puc. 1.5). Индексы, основанные на главных компонентах и асимметрии графика Пуанкаре, позволяют выделить нелинейные характеристики интервалограммы, не определяемые другими методами.

Далее по тексту раздела представлено краткое описание всех 48 индексов, рассчитываемых в диссертационной работе, и приведена релевантная информация об их клинической интерпретации. В Приложении А приведены формулы расчёта каждого упоминаемого индекса. Рассчитываемые индексы условно можно разделить на группы по раскрываемым статистическим характеристикам.

В первую очередь, выделяются два **индекса частоты сердечных сокращений** MeanNN и MedianNN, представляющие собой среднее значение и медиану RR-интервалов на интервалограмме.

Индексы быстрой вариабельности описывают разброс значений между соседними RR-интервалами на интервалограмме. Наиболее важным индексом среди них является RMSSD — среднее квадратическое значение Δ RR-интервалов. Индекс SDSD определяется как стандартное отклонение

 Δ RR-интервалов. Индекс CVSD, приводившийся в Разделе 1.2 как один из признаков для обнаружения $\Phi\Pi$ [53], также относится к индексам быстрой вариабельности в области BPC. Индекс SD1 рассчитывается как стандартное отклонение вдоль одноименной компоненты SD1 на графике Пуанкаре (Рис. 1.5). Индекс SD1а раскрывает укорочения последовательных RR-интервалов, что можно рассматривать как ускорения SD1, и представляет собой стандартное отклонение вдоль SD1, ограниченное точками графика Пуанкаре под линией идентичности. Аналогично определяется индекс SD1d для замедлений SD1, рассчитываемый на точках над линией идентичности. Индексы C1a и C1d вводятся как отношения SD1a и SD1d к SD1, обозначая вклад укорочений и удлинений RR-интервалов в быструю BPC. Индексы pNN50 и pNN20 можно определить в виде процента значений Δ RR-интервалограммы, превышающих по модулю 50 и 20 мс соответственно. В кардиологии высокие значения индексов быстрой вариабельности связывают с парасимпатической ветвью нервной системы, отвечающей за регуляцию организма в ответ на стрессовые раздражители [90].

Индексы медленной вариабельности описывают общую дисперсию интервалограммы. Индексы SDNN, IQRNN и MadNN представляют собой стандартное отклонение, интерквартильный диапазон, и медианное абсолютное отклонение RR-интервалов соответственно. CVNN и MCVNN являются индексами SDNN и MadNN, нормализованными на среднее значение и медиану RR-интервалов соответственно. Индекс SD2 рассчитывается как стандартное отклонение вдоль одноименной компоненты SD2 на графике Пуанкаре (Рис. 1.5). Индексы SD2a, SD2d, SDNNa, SDNNd являются компонентами ускорения и замедления дисперсии RR-интервалов, рассчитываемыми по секторам графика Пуанкаре под/над линией идентичности. Индексы C2a, C2d, Ca, Cd оценивают вклад укорочений и замедлений RR-интервалов в общую дисперсию. В кардиологии индексы медленной вариабельности связывают с суммарной активностью нервной системы в регуляции сердечного ритма [91].

В группу индексов главных компонент графика Пуанкаре можно отнести выделяющиеся в литературе показатели, которые вычисляются с помощью компонент SD1 и SD2. К ним относятся SD1/SD2 — соотношение компонент, S — площадь эллипса на осях SD1 и SD2. Индексы CVI, CSI и CSI Modified, также рассчитываются из этих двух компонент. CVI приводится для оценки влияния блуждающего нерва на регуляцию сердцебиений [92], CSI и CSI Modified связывают с симпатической ветвью нервной системы [92; 93].

Индексы асимметрии сердечного ритма используют распределение точек графика Пуанкаре относительно линии идентичности для определения неоднородности ритма. Индекс PI оценивает асимметрию ритма как отношение количества точек между областями графика Пуанкаре. Индекс GI измеряет асимметрию на основе суммарного расстояния каждой точки до линии идентичности. Индекс SI определяет асимметрию фазовых углов графика. Индекс AI выделяет асимметрию с помощью площадей угловых секторов графика Пуанкаре. Индексы асимметрии, в частности AI, демонстрируют чувствительность к сердечной недостаточности у пациентов [94].

Индексы фрагментации сердечного ритма — это сравнительно новый подход в области ВРС для анализа ритма [95]. Данный набор индексов использует точки перегиба последовательности временных координат R-пиков, в которых изменяется знак соответствующего Δ RR-интервала. В частности индекс PIP — это процент точек перегиба. Индекс PSS — это процент сегментов размером менее чем в три интервала между точками перегиба от всех сегментов. IALS рассчитывается как значение, обратное среднему размеру сегментов между точками перегиба. PAS — это процент последовательных Δ RR-интервалов с чередующимся знаком. Увеличение этих индексов говорит о более фрагментированном ритме сердца, что было связано с заболеваниями коронарных артерий [95].

Геометрические индексы оценивают функцию плотности распределения случайной величины, чьей выборкой представляется RR-интервалограмма. Выделяются индексы HTI — отношение площади гистограммы RR-интервалов к высоте самого высокого столбца, и TINN — ширина функции плотности распределения, аппроксимируемой методом треугольной интерполяции.

Индексы частотного домена представляют интервалограмму в качестве спектра сигнала, разделяемого на диапазоны частот. Индексы LF, HF и VHF определяют низкие, высокие и очень высокие частоты, и соответствуют плотности мощности спектра в диапазонах 0.04-0.15 Гц, 0.15-0.4 Гц и 0.4-0.5 Гц. Индексы LFn и HFn определяются как мощность низких и высоких частот нормализованные на общую плотность мощности спектра. Также выделяется индекс LF/HF — соотношение мощности низких и высоких частот.

Из **индексов энтропии** в работе рассчитываются ApEn и SampEn, представляющие собой два подхода к аппроксимации энтропии. SampEn также применялся как показатель для детекции эпизодов $\Phi\Pi$ [54].

Важно отметить то, что ряд работ [14; 90—92] связывают те или иные индексы ВРС с функциональными показателями состояния пациентов и активности симпатической или парасимпатической регуляции функции сердца. Настоящая диссертационная работа не касается этих физиологических аспектов. В первую очередь исследуется то, связаны ли показатели ВРС рассчитанные при ФП с показателями рассчитанными на синусовом ритме.

1.5 Модели предсказания фибрилляции предсердий

Предсказание наличия ФП у пациента является одной из наиболее насущных проблем современной кардиологии. Данная проблема до сих пор не имеет основательного решения. Но исследования на больших популяциях пациентов, развитие информационных методов позволило достичь определённых успехов в этой области.

Так, начиная с 2009 года было опубликовано несколько моделей [96; 97], использующих ряд базовых клинических показателей для предсказания рисков развития ФП у пациентов в перспективе на несколько лет вперёд. В литературе особенно выделяется пятилетняя модель СНАRGE-AF [97] в связи с её валидацией на внешних популяциях пациентов [98; 99]. Согласно данной модели, к наиболее важным в порядке убывания значимости клиническим показателям относятся история сердечной недостаточности, возраст, наличие инфарктов, курение, гипертония, рост, наличие диабета, систолическое артериальное давление, вес, диастолическое артериальное давление. Мотивацией к применению моделей рисков является возможность выделения пациентов в группы риска для увеличения эффективности первичного мониторинга ФП. Результаты последовавших валидационных исследований разнятся: одни работы отмечают достаточно высокую дискриминацию групп риска с помощью СНАRGE-AF [98], другие исследования указывают на низкое качество предсказания в определённых популяциях [99].

С развитием электронных медицинских карт были предложены усовершенствованные модели рисков, построенные продвинутыми методами обучения. Модель, построенная с помощью множественной регрессии Кокса, была предложена [100] и валидирована [101] на медицинских картах более чем четырех

миллионов пациентов. Модель на основе нейронной сети с варьирющимися по времени весами была обучена в работе [102] на медицинских картах более чем двух миллионов пациентов. Оба исследования заявили улучшенное качество предсказания в сравнении с CHARGE-AF (площадь под ROC-кривой 0.777 против 0.753 для регрессионной модели [100], 0.827 против 0.725 для нейросетевой модели [102]) и позволили выделить дополнительные значимые показатели, такие как изменение индекса массы тела и история заболеваний коронарных артерий.

Помимо оценки рисков существует потребность в обнаружении пациентов с недиагностированной асимптоматической формой ФП. Здесь необходимо отметить работу клиники Мейо [8], где для данной цели была обучена свёрточная нейросетевая модель предсказания возникновения эпизода ФП по 12-канальным ЭКГ при нормальном ритме. Выборка данных состояла из 649931 десятисекундных записей ЭКГ синусового ритма разделённых на 2 класса: записи здоровых пациентов и записи пациентов с ретроспективно подтверждённым эпизодом ФП в период за 31 день с момента мониторирования. Таким образом, классифицирующая модель предсказывала возникновение пароксизма в течение месяца с момента записи. Авторами было заявлено достаточно высокое качество предсказания, достигшее 82.3% чувствительности, 83.4% специфичности и 83.3% точности, что продемонстрировало потенциал применения ЭКГ синусового ритма для обнаружения пациентов с «молчащей» ФП и предсказания начала эпизода аритмии.

В настоящей диссертационной работе строятся подобные модели предсказания наступления эпизода ФП, но использующие интервалограммы вместо ЭКГ. Вместо обычной свёрточной нейросети к применению предлагается свёрточно-рекуррентная модель, позволяющая учитывать флуктуации последовательных RR-интервалов. Предлагаемым моделям посвящена Глава 4.

Глава 2. Методы сжатия информации для детекции ФП

2.1 Введение

В настоящей главе представлена информационная модель классификации временных последовательностей, применяемая к задаче детекции ФП, и результаты её валидации путём вычислительных экспериментов. Модель использует эвристические алгоритмы сжатия информации для вычисления информационной близости между интервалограммами сердечных сокращений при нормальном ритме и во время эпизода ФП. В основе модели лежит теория универсальных информационных расстояний, представленная в Главе 1.3.

Предлагаются и исследуются методы конечно-разностного представления интервалограммы и квантования сигнала, которые создают условия для применения нормализованного расстояния сжатия к исследуемым последовательностям. Квантование интервалограммы к алфавиту с конечным количеством состояний необходимо в связи с тем, что алгоритмы сжатия, в первую очередь, приспособлены для обработки текстовых данных. Применение разностных методов к исследуемым данным, с другой стороны, ведёт к улучшению качества классификации. В частности, вводится ранее не предлагавшееся Δ 5RR-представление интервалограммы.

Валидация модели проводится с помощью вычислительных экспериментов на открытой базе данных МІТ-ВІН AFDB в условиях повторяющейся пятикратной кросс-валидации. Данный подход позволяет оценить достигаемое качество классификации, выбрать наилучшую конфигурацию модели и провести сравнение с алгоритмами детекции аритмии, представленными в других работах.

Результирующая модель классификации требует выбора двух гиперпараметров — числа ближайших соседей k и размера алфавита Q. Благодаря этому аспекту модель может применяться для классификации при использовании ограниченной обучающей выборки. Вследствие, помимо классификации с обучением на полном доступном наборе данных, в настоящей главе представлены результаты вычислительных экспериментов в условиях малого количества проб с ограниченной обучающей выборкой.

В результате исследования, лежащего в основе настоящей главы, были опубликованы статьи [134—136].

2.2 Методы и материалы

2.2.1 Разностное представление интервалограмм

Пусть (R_i) — это последовательность временных координат R-пиков на записи ЭКГ, соответствующих сердечным сокращениям, (RR_i) — интервалограмма из временных интервалов между соседними R-пиками: $RR_i = R_i - R_{i-1}$. Интервалограмма является динамическим рядом с естественным трендом: частота сердцебиений человека изменяется в зависимости от множества внешних факторов, таких как стресс, физические нагрузки, стимуляция, сон, $u.m.\partial$. Для нивелирования линейного тренда в классификации вводится Δ RR-представление интервалограммы [47]:

$$\Delta RR_i = RR_{i+1} - RR_i = R_{i+1} - 2R_i + R_{i-1}. \tag{2.1}$$

Интервал ΔRR_i представляет собой разницу между соседними RR-интервалами, что, как видно из формулы, можно рассматривать как взятие второй численной производной по трёхточечной схеме от изначальной последовательности R-пиков. По аналогии, в настоящей работе предлагается и исследуется $\Delta 5$ RR-представление, использующее пятиточечную схему [103]:

$$\Delta_5 R R_i = \frac{-R_{i+2} + 16R_{i+1} - 30R_i + 16R_{i-1} - R_{i-2}}{12}.$$
 (2.2)

В настоящей главе рассмотрены три представления интервалограммы — RR, Δ RR и Δ 5RR. Исследовано влияние ключевого конфигурационного параметра модели — ширины M окна разбиения последовательности. Данная величина означает количество R-пиков на временном диапазоне записи ЭКГ, используемых для проведения классификации. Очевидно, что классификатор, использующий меньший M, является предпочтительным в практике, поскольку он позволяет использовать более короткие записи ЭКГ для детекции эпизодов

аритмии. В настоящей работе статистическое качество классификации исследовано для окон M=32,64 и 128 (мотивация выбора данного диапазона значений M приведена в Разделе 1.2).

2.2.2 Квантование

Поскольку алгоритмы сжатия используют двоичное представление информации, то встаёт вопрос типа данных, используемых для представления последовательностей. Известно, что алгоритмы сжатия в первую очередь приспособлены для бинарных и текстовых данных. Поэтому кардиоинтервальные последовательности сначала преобразуются в символьные строки с помощью предлагаемой процедуры квантования.

Пусть X — это последовательность вещественных значений. Отображение q(x) называется квантователем, если оно определено для любого $x \in X$ и принимает конечное число Q значений $a_1,...,a_Q$, называемых алфавитом \mathcal{A} . Рассматривается скалярное квантование, т.е. $X \subseteq \mathbb{R}$, и квантователь можно рассматривать как сюръективную функцию $q(x) : \mathbb{R} \to \mathcal{A}$.

Из сюръективности функции q следует, что квантователь присваивает дискретные состояния элементам $x \in X$ в соответствии с их принадлежностью некоторым непересекающимся подмножествам $\mathcal{B}_1,...,\mathcal{B}_Q$:

$$q(x) = a_i \longleftrightarrow x \in \mathcal{B}_i$$

Для скалярного квантователя данные подмножества можно задать в виде полуинтервалов: $\mathcal{B}_1 \subseteq (-\infty, b_1], \ \mathcal{B}_2 \subseteq (b_1, b_2], \dots, \mathcal{B}_Q \subseteq (b_{Q-1}, +\infty)$. Следовательно, квантователь q(x) может быть задан путём выбора границ полуинтервалов b_1, \dots, b_{Q-1} и символьных отображений a_1, \dots, a_Q .

Алгоритмы сжатия устойчивы к пермутациям алфавита, поэтому отображения $\{a_i\}_{i=1..Q}$ могут быть выбраны произвольно — в настоящей работе это символы Юникода в кодировке UTF-8 с кодовыми позициями от 1 до Q. С другой стороны, границы полуинтервалов $\{b_i\}_{i=1..Q-1}$ должны быть подобраны в зависимости от распределения элементов в X, частоты встречаемости определенных значений.

Пусть $c_1,...,c_Q$ это центроиды некоторых полуинтервалов $\mathcal{B}_1,...,\mathcal{B}_Q$. Принадлежность элемента x тому или иному полуинтервалу квантования эквивалентна ближайшей центроиде:

$$x \in \mathcal{B}_i \longleftrightarrow i = \underset{i}{\operatorname{argmin}} |x - c_i|$$

Подразумевая упорядоченность центроид $(\forall i,j \ 1\leqslant i< j\leqslant Q: c_i< c_j)$, очевидно, что при выбранных $\{c_i\}_{i=1..Q}$ границы квантования находятся как средние позиции на числовой прямой между последовательными центроидами: $b_i=\frac{c_{i+1}-c_i}{2}, 1\leqslant i\leqslant Q-1$. Таким образом, задача выбора границ полуинтервалов квантования может быть сведена к задаче оптимизации центроид.

Для конечной скалярной последовательности $X=(x_1,x_2,...,x_n)$, центроиды интервалов в настоящей работе выбираются путём минимизации квадратической ошибки:

$$\underset{c_1, \dots, c_Q}{\operatorname{argmin}} \sum_{j=1}^{Q} \sum_{x_i \in \mathcal{B}_j} (x_i - c_j)^2. \tag{2.3}$$

Для заданной последовательности X и размера алфавита Q близкие к оптимальному значения $\{c_i\}_{i=1..Q}$ детерминировано находятся с помощью граничной модификации метода кластеризации k-means [104], где количество центроид k приравнивается размеру алфавита Q. Найденная скалярная функция q(x) используется для квантования всей выборки, при этом X представляет собой обучающую выборку. Таким образом, Q является единственным параметром всей процедуры квантования.

2.2.3 Полная модель классификации

Модель классификации, предлагаемая в данной главе, объединяет изложенное выше разностное представление интервалограммы, последующее квантование и классификацию с помощью нормализованного расстояния сжатия, рассмотренного в Разделе 1.3. Приведем формализацию всей информационной модели.

Пусть \mathbb{R}^M — пространство событий. Конечные монотонные последовательности временных координат R-пиков являются наблюдениями событий:

 $\mathbf{x} = (x_1, ..., x_M) \in \mathbb{R}^M$. Под \mathcal{L} подразумевается пространство классов событий. Поскольку рассматривается бинарная классификация, то $\mathcal{L} = \{0,1\}$, где положительным и отрицательным классом 1 и 0 считаются эпизоды $\Phi\Pi$ и синусового ритма соответственно.

Пусть $(\mathbf{x}_i, y_i)_{i=1..N}$ является обучающей выборкой из N наблюдений событий $\mathbf{x}_{1..N} \in X_{train}$ с известными классами $y_{1..N} \in Y_{train}$. Полная процедура классификации состоит из четырех шагов.

Шаг 1. Все последовательности \mathbf{x}_i трансформируются в интервалограммы (RR), либо в одно из разностных представлений интервалограммы (Δ RR или Δ 5RR) приведённых в Разделе 2.2.1:

$$\tilde{\mathbf{x}} = RR(\mathbf{x}) = (x_2 - x_1, \ x_3 - x_2, \dots, \ x_M - x_{M-1})$$
 (2.4)

$$\tilde{\mathbf{x}} = \Delta RR(\mathbf{x}) = (x_3 - 2x_2 + x_1, \dots, x_M - 2x_{M-1} + x_{M-2})$$
 (2.5)

$$\tilde{\mathbf{x}} = \Delta_5 RR(\mathbf{x}) = \left(\frac{-x_5 + 16x_4 - 30x_3 + 16x_2 - x_1}{12}, \dots, \frac{-x_M + 16x_{M-1} - 30x_{M-2} + 16x_{M-3} - x_{M-4}}{12}\right)$$
(2.6)

Обозначив за $\tilde{x}_{i,j}$ значение j-ого элемента i-ой последовательности после выбранного конечно-разностного преобразования, наблюдения обучающей выборки можно рассматривать как матрицу $\tilde{X}=(\tilde{x}_{i,j})_{1\leqslant i\leqslant N,\ 1\leqslant j\leqslant m}$, где m — это новая длина последовательности. В зависимости от представления интервалограммы $m=M-1,\ m=M-2$ либо m=M-4.

Шаг 2 заключается в обучении скалярного квантователя. Для этого матрица \tilde{X} «сворачивается» в одномерную последовательность скалярных значений $\tilde{X}_{flat} = (\tilde{x}_{(r \text{ div } m)+1, \ (r \text{ mod } m)+1})$ с абстрактным индексом $1 \leqslant r \leqslant N \times m$. Квантователь $q(\cdot)$ находится согласно подразделу 2.2.2 с минимизацией выражения (2.3). Размер алфавита Q является гиперпараметром полной классифицирующей модели.

Шаг 3. Пусть $\hat{\mathbf{x}} = (\hat{x}_1, ..., \hat{x}_m) \in \mathbb{R}^m$ — это подлежащая классификации последовательность (предварительно преобразованная к соответствующему разностному представлению), \hat{y} — искомый неизвестный класс. Данный шаг заключается в расчёте нормализованных дистанций сжатия между классифицируемым наблюдением и последовательностями в обучающей выборке.

Обозначим за \mathbf{q} векторизованную версию квантователя, т.е. $\mathbf{q}(\mathbf{x}) = (q(x_1), ..., q(x_m))$. Исходя из определения (1.15) дистанции $(d_i)_{1 \leq i \leq N}$ рассчитываются по формуле:

$$d_{i} = \frac{C(\mathbf{q}(\hat{\mathbf{x}})\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}_{i})) - \min\left(C(\mathbf{q}(\hat{\mathbf{x}})), C(\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}_{i}))\right)}{\max\left(C(\mathbf{q}(\hat{\mathbf{x}})), C(\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}_{i}))\right)},$$
(2.7)

где $\mathbf{q}(\hat{\mathbf{x}})\mathbf{q}(\tilde{\mathbf{x}}_i)$ является конкатенацией классифицируемой последовательности с i-ым наблюдением из обучающей выборки, $C(\cdot)$ — длина сжатой последовательности. В качестве метода сжатия для операции $C(\cdot)$ в настоящей работе применялся алгоритм gzip [105].

Шаг 4 заключается в сортировке дистанций и классификации методом k-ближайших соседей. Пусть s(i) — это сортирующий индекс для $(d_i)_{1\leqslant i\leqslant N}$, отвечающий следующим условиям:

$$\forall i, j \ 1 \leqslant i < j \leqslant N : \ d_{s(i)} \leqslant d_{s(j)},$$

$$d_{s(i)} = d_{s(j)} \Longrightarrow y_{s(i)} \geqslant y_{s(j)}.$$

$$(2.8)$$

Здесь, в случае равных дистанций, второе условие задает приоритет сортировки положительного класса над отрицательным. Тогда для бинарной классификации метод k-ближайших соседей можно свести к расчёту единственного коэффициента решения w_{knn} :

$$w_{knn} = \sum_{i=1}^{k} (-1)^{y_{s(i)}}, \tag{2.9}$$

и искомый класс определяется в зависимости от знака коэффициента:

$$\hat{y} = h(\hat{\mathbf{x}}) = \begin{cases} 0, & w_{knn} > 0, \\ 1, & w_{knn} < 0. \end{cases}$$
 (2.10)

Таким образом количество ближайших соседей k в (2.9) является вторым гиперпараметром полной модели. С целью избежания неопределенности в выборе класса в (2.10), k должен быть нечётным числом.

Шаги 3 и 4 поэлементно распространяются на любое множество классифицируемых последовательностей $\{\hat{\mathbf{x}}_i\}$ в выборке тестовых наблюдений X_{test} без переобучения квантователя. Поскольку полная модель не имеет недетерминированных промежуточных параметров, то информационную модель можно

рассматривать как семейство классификаторов $\mathcal{H}(Q,k)$. Выбор представления интервалограммы на Шаге 1 также является частью конфигурации модели. В настоящей главе диссертации рассматриваются выбор размера алфавита Q, количества ближайших соседей k и представления интервалограммы.

2.2.4 Данные

Исследование эффективности модели было проведено с использованием открытой базы данных AFDB [45; 46] — одной из наиболее популярных баз данных для апробации методов классификации $\Phi\Pi$ (Глава 1.2). AFDB состоит из 25 записей суточного мониторирования ЭКГ длительностью 10 часов, дискретизированных с частотой 250 Γ ц. База данных содержит аннотации с временными координатами R-пиков и разметкой сигналов на классы.

Последовательности координат R-пиков и соответствующие им метки классов были извлечены из каждой записи и разбиты на подпоследовательности из непересекающихся окон длины M=32,64,128. Для каждого рассматриваемого значения M была составлена собственная полная выборка. Подпоследовательности включали в себя только синусовый ритм либо только ритм $\Phi\Pi$. Если в течение эпизода $\Im K\Gamma$, соответствующего окну, был зафиксирован переход из одного ритма в другой согласно аннотациям, то эта подпоследовательность исключалась из выборки. Количество извлеченных подпоследовательностей из каждой записи базы данных относительно размеров окон представлено в Таблице 2. В полученных выборках наблюдается небольшой дисбаланс классов с перевесом в сторону интервалограмм синусового ритма.

2.2.5 Процедуры валидации и вычислительных экспериментов

Валидация классифицирующей модели выполнялась в двух процедурах разбиения данных, диктовавших проводимые вычислительные эксперименты: с использованием полного доступного набора данных и в условиях малого ко-

Таблица 2 — Количество интервалограмм, извлеченных по классам в общую выборку из записей базы данных AFDB для каждого размера окна M. Нумерация записей соответствует внутренней маркировке AFDB.

	Извл. для М	= 32	Извл. для M	= 64	Извл. для $M=128$	
Запись	Синус. ритм	ΦП	Синус. ритм	ΦП	Синус. ритм	ФΠ
00735	1245	10	621	5	310	2
03665	473	341	236	167	118	81
04015	1351	11	673	4	333	1
04043	1404	373	662	153	300	48
04048	1213	21	602	8	297	3
04126	1230	95	611	46	302	21
04746	524	961	260	479	128	239
04908	1724	174	860	81	427	38
04936	200	1214	88	592	38	284
05091	1137	1	563	0	279	0
05121	482	1038	239	511	118	248
05261	1380	23	684	10	338	4
06426	30	1637	8	805	2	392
06453	1069	8	531	3	264	0
06995	860	855	428	426	212	213
07162	0	1227	0	613	0	306
07859	0	1934	0	967	0	483
07879	515	1250	257	624	128	312
07910	903	208	449	103	222	50
08215	317	1032	158	515	79	256
08219	1370	408	672	183	331	74
08378	945	353	469	175	233	85
08405	429	1407	213	703	106	351
08434	1170	70	584	34	291	16
08455	476	1381	238	689	119	344
Всего	20447	16032	10106	7896	4975	3851
	36479		18002		8826	

личества проб. Процедуры отличались способами формирования разбиений на обучающую и тестовую выборку, объемами обучающих выборок. Целью данных процедур было экспериментальное исследование качества классификации в условиях достаточного и ограниченного наборов данных для обучения, сравнение качества классификации между RR, Δ RR и Δ 5RR-представлениями интервалограмм, поиск оптимальных значений гиперпараметров, влияние размера окна M на качество классификации.

Процедура с использованием полного набора данных представляла собой повторяющуюся пятикратную кросс-валидацию на популяции. Записи из AFDB разбивались на 5 случайных равных по размеру групп, из которых создавалось 5 возможных популяционных разбиений выборки, где одна группа являлась тестовой популяцией, а 4 остальные группы объединялись в обучающую популяцию. Процедура повторялась 8 раз, вследствие чего было получено 40 разбиений на обучающую и тестовую популяцию, состоящих из 20 и 5 записей соответственно, что влекло 40 вычислительных экспериментов для каждой конфигурации метода. Все извлекаемые интервалограммы разделялись по обучающим и тестовым выборкам в соответствии с популяциями. Данный подход позволяет исключить вхождение последовательностей одного и того же пациента в обучающую и тестовую выборку, изучить качество классификации относительно смещений распределений.

Процедура валидации с малым количеством проб была призвана оценить качество классификации в условиях ограниченного количества данных для обучения. Записи случайно разбивались на обучающую и тестовую популяцию из 20 и 5 записей соответственно. Все извлекаемые интервалограммы из 5 записей тестовой популяции составляли тестовую выборку. В свою очередь, из 20 записей обучающей популяции случайно отбиралось по n случайных наблюдений интервалограмм обоих классов. Данная процедура повторялась 500 раз для каждого значения количества проб n=5,10,20,50,100. То есть, для каждого n проводилось 500 вычислительных экспериментов с обучающей выборкой, состоявшей из n интервалограмм синусового ритма и n интервалограмм $\Phi\Pi$.

Все разбиения в рамках процедур проводились для закрепленного окна M и представления интервалограммы. Поскольку исследовались три размера окна (M=32,64,128) и три представления интервалограммы (RR, Δ RR, Δ 5RR), вычислительные эксперименты с получавшимися обучающе-тестовыми выборками были повторены для всех девяти комбинаций из окна и представления.

Для каждой конфигурации использовались одинаковые популяционные разбиения.

В качестве основной меры, используемой для сравнения качества классификации, использовался коэффициент корреляции Мэтьюса [63]. Пусть тестовая выборка состоит из l наблюдений, $(\hat{y}_i, y_i)_{i=1..l}$ — это последовательность из пар предсказанных классов \hat{y} и реальных известных классов y. Тогда верноположительными классификациями называются пары (1,1), верноотрицательными — пары (0,0); ложноположительными и ложноотрицательными классификациями называются пары (1,0) и (0,1). Пусть значения TP, TN, FP, FN являются количеством верноположительных, верноотрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных классификаций соответственно. Корреляционный коэффициент Мэтьюса (ККМ) определяется по формуле:

$$KKM = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP) \times (TP + FN) \times (TN + FP) \times (TN + FN)}}.$$
 (2.11)

Коэффициент Мэтьюса считается одной из наиболее информативных мер качества бинарной классификации, поскольку он использует все четыре базовых статистических показателя и присваивает одинаковую важность как положительным, так и отрицательным предсказаниям информационной модели [64]. Последнее особенно важно ввиду присутствующего дисбаланса классов (Таблица 2).

В настоящей работе усредненный ККМ, полученный в результате экспериментов при зафиксированной конфигурации метода, являлся главной мерой качества классификации. Помимо ККМ также приводятся значения чувствительности $\left(\frac{TP}{TP+FN}\right)$ и специфичности $\left(\frac{TN}{TN+FP}\right)$, информирующие о долях верноположительных и верноотрицательных классификаций.

2.3 Результаты

2.3.1 Анализ матриц расстояний

Одним из способов оценки эффективности методов классификации, использующих подход k-ближайших соседей, является анализ матрицы расстояния с отсортированными по классам колонками и строками. Тепловая карта такой матрицы должна быть разделена на прямоугольные сегменты, причем значения в кластерах, соответствующих внутриклассовым расстояниям, должны быть ниже, чем в кластерах межклассовых расстояний. Такой анализ позволяет сделать предварительный вывод о способности выбранного подхода к разделению между классами.

С данной целью была случайно отобрана обучающе-тестовая выборка из двух непересекающихся групп пациентов, включавшая по 100 наблюдений синусового ритма и ритма $\Phi\Pi$ (M=128). Для данных выборок были вычислены матрицы расстояний (2.7). Результаты эксперимента для RR, Δ RR и Δ 5RR, представлены на Рис. 2.1.

Как можно видеть из тепловых карт, матрицы для всех трёх представлений были разделены на 4 квадратных кластера и продемонстрировали необходимые для классификации свойства — расстояния между последовательностями разных классов (правая-верхняя и левая-нижняя части матрицы) выше, чем расстояния между одинаковыми классами (левая-верхняя и правая-нижняя части матрицы). Это наблюдение было подтверждено средними расстояниями \bar{d} внутри кластеров и их 95% доверительными интервалами (приведены на Рис. 2.1).

Однако, RR-представление привело к наихудшей разделимости класса $\Phi\Pi$, так как внутриклассовые расстояния ($\bar{d}=0.726$) ненамного ниже межклассовых ($\bar{d}=0.757$). С другой стороны, Δ_5 RR-представление привело к наиболее высоким межклассовым расстояниям ($\bar{d}=0.788,0.766$) и наиболее низкому внутриклассовому расстоянию для класса $\Phi\Pi$ ($\bar{d}=0.647$). В свою очередь, Δ RR-представление привело к наиболее низкому внутриклассовому расстоянию для синусового ритма. Исходя из данного результата можно предположить, что применение метода Δ_5 RR позволит достичь меньшего количества ложноот-

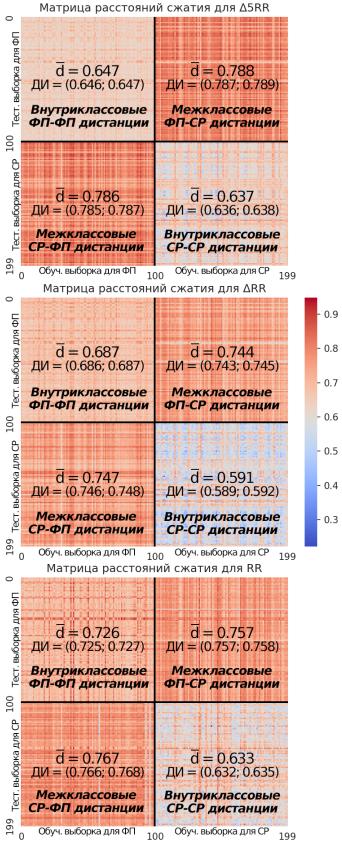


Рисунок 2.1 — Матрицы расстояний сжатия для RR, Δ RR и Δ 5RR представлений между двумя выборками данных. Колонки и строки матрицы отсортированы по классам. Для образующихся кластеров расстояний приведены средние значения дистанций и 95%-доверительные интервалы, рассчитанные методом бутстрэпа. [106]

рицательных классификаций (т.е. более высокой чувствительности) и лучшего качества в целом. Применение ΔRR приведёт к меньшему количеству ложноположительных классификаций и, следовательно, более высокой специфичности. Качественно данные результаты наблюдались для всех случайно отобранных при первоначальном исследовании выборок.



Рисунок 2.2 — Интервалограмма в представлениях $\Delta 5$ RR и ΔRR с символьными отображениями для каждого интервала после квантования (чёрными буквами обозначены отображения для $\Delta 5$ RR-представления, красными — для ΔRR).

Анализ интервалограмм и их символьных образов после квантования позволяет предположить объяснение изменениям в расстояниях, полученных для двух разностных представлений. На Рис. 2.2 представлен пример короткой интервалограммы одного и того же эпизода ритма, с наложенными друг надруга $\Delta 5 RR$ и ΔRR представлениями и приведенными символьными образами после квантования с использованием обучающей выборки (Q=33). Эпизод ритма, представленный на рисунке, соответствует синусовому с единственным внеочередным сокращением сердца. Значения интервалов между двумя представлениями достаточно близки друг к другу, но величины пиков 14 и 15, соответствующие внеочередному сокращению, выше для пятиточечного представления ($\Delta 5 RR_{14,15} = (-0.504, 0.440)$; $\Delta RR_{14,15} = (-0.408, 0.352)$). Позиции 13 и 16 также существенно отличаются между представлениями ($\Delta 5 RR_{13,16} = (-0.012, 0.060)$) поскольку пятиточечная разностная схема информирована двумя соседними быстрыми изменениями ритма.

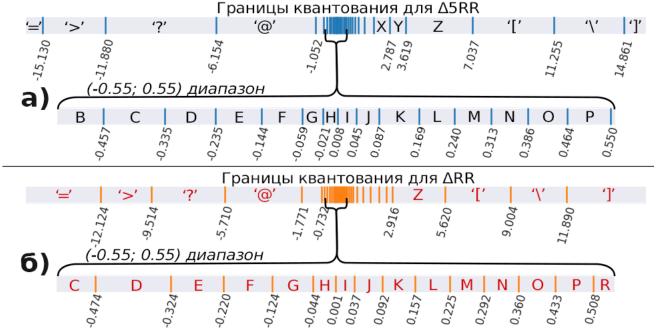


Рисунок 2.3 — Границы квантования, вычисленные для Δ_5 RR (\mathbf{a}) и Δ RR ($\mathbf{6}$) представлений с использованием одинаковой обучающей выборки (Q=33). На верхних графиках отображены все полученные границы в одинаковом масштабе, нижние графики показывают приближение к диапазону (-0.55; 0.55).

Такие изменения в распределениях интервалов сказываются на границах квантования. Как видно на Рис 2.3, вычисленные границы квантования для $\Delta 5 RR$, по сравнению с ΔRR , расположились с большей плотностью в окрестности нуля, но распределились в более широком диапазоне при удалении от нуля. Это сказалось на символьных образах интервалограмм. Префикс перед пиками, отражающий нормальный ритм до внеочередного сокращения сердца, в ΔRR -представлении отобразился как «H-H-H-I-H-H-I-H-H-I-H-)», что является более однородной строкой, чем «H-H-I-H-I-H-H-I-H-I-I-I-J» в $\Delta 5 RR$ -представлении. Аналогичный эффект наблюдался для последних трёх позиций, отображавшихся как «H-H-H» в ΔRR -представлении и «G-I-H» в $\Delta 5 RR$ -представлений. То есть можно предположить, что $\Delta 5 RR$ -схема позволяет получить квантователь, более чуткий к характерным для аритмии мгновенным изменениям сердечного ритма. Изменения в расстояниях сжатия (Рис. 2.1) является следствием этого эффекта.

2.3.2 Решёточная проверка гиперпараметров

Поскольку полная классификационная модель имеет лишь два гиперпараметра Q и k, представляется возможность провести решёточную проверку их влияния на качество проводимой классификации. Вычислительные эксперименты в рамках валидации метода на полной базе данных были проведены для каждой пары гиперпараметров из декартового произведения двух подмножеств: $Q = \{30, 33, 36, ..., 114, 117\}, k = \{1, 3, 5, ..., 499, 501\}$. Результаты в виде тепловых карт из полученных усредненных ККМ для окон M = 32, 64, 128 с использованием Δ RR-представления интервалограммы приведены на Рис. 2.4.

Таблица 3 — Закрепленные значения параметра Q в зависимости от размера окна M

ho Размер окна M	Закреплённый	
т азмер окна т	размер алфавита Q	
32	39	
64	102	
128	102	

Согласно вычисленным картам, изменение размера алфавита имеет незначительное влияние на качество классификации для малого окна M=32, однако больший размер алфавита позволяет улучшить качество классификации при использовании больших окон M=64 и 128. Тепловые карты приведены для Δ RR-схемы, однако другие представления демонстрируют схожий тренд. Далее по тексту для окон M=64,128 был выбран и закреплен одинаковый размер алфавита Q=102, для которого достигается наивысшее качество классификации. Аналогично для окна M=32 закреплено значение Q=39 (Таблица 3). Более подробный анализ результатов классификации относительно количества соседей k с закрепленным Q приведён в следующем подразделе.

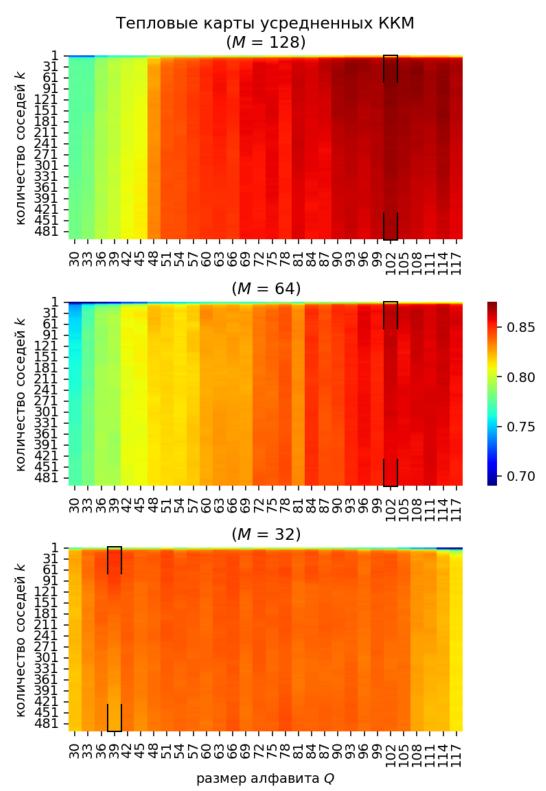


Рисунок 2.4 — Тепловые карты вычисленных значений уср. коэффициентов Мэтьюса при валидации с полным набором данных на решетке из гиперпараметров Q и k. Представлены карты для трех исследуемых размеров окна M со схемой ΔRR .

2.3.3 Качество классификации на полном наборе данных

В настоящем подразделе представлены результаты валидационных экспериментов на полном наборе данных со сравнением качества классификации между RR, Δ RR и Δ 5RR представлениями интервалограммы для трёх исследуемых размеров окон с закрепленными значениями гиперпараметра Q.

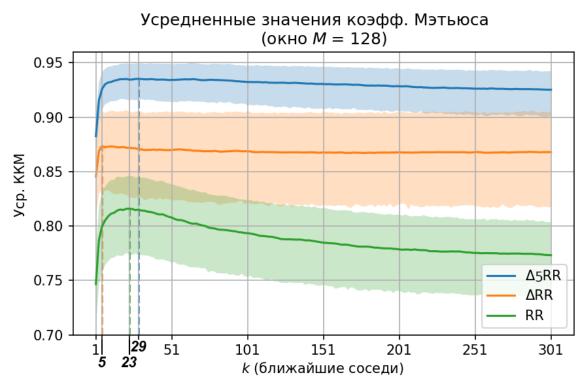


Рисунок 2.5 — Графики, демонстрирующие изменения средних ККМ с ростом количества соседей k для каждого представления интервалограммы, в случае окна M=128.95%-доверительные интервалы построены методом бутстрэпа [106]. Пунктирными линиями указаны наивысшие достигаемые значения для каждого из трех представлений.

На Рис. 2.5 представлены изменения средних значений ККМ и их 95%-доверительные интервалы с увеличением числа ближайших соседей k для окна размером M=128. Поскольку меры качества бинарной классификации не следуют законам нормального распределения, здесь и далее доверительные интервалы для каждого представления интервалограммы были построены методом бутстрэпа [106]. Для данного размера окна, Δ 5RR-представление значительно превзошло Δ RR-представление по качеству классификации. Доверительные интервалы базового RR-представления пересеклись с Δ RR при

некоторых оптимальных значениях k, но в целом продемонстрировали ухудшение качества классификации с ростом числа ближайших соседей.

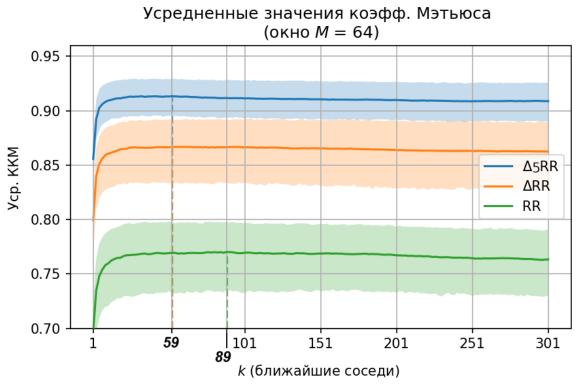


Рисунок 2.6 — Графики, демонстрирующие изменения средних ККМ (и их 95%-доверительные интервалы) с ростом количества соседей k для каждого представления интервалограммы в случае окна M=64. Пунктирными линиями указаны наивысшие достигаемые значения для каждого из трех представлений.

Аналогичный график распределений представлен на Рис. 2.6 для окна M=64. Как и в предыдущем случае, качество классификации для $\Delta 5 RR$ было существенно выше чем для ΔRR . Базовое RR-представление по качеству находилось позади обоих разностных представлений интервалограммы.

На Рис. 2.7 представлены распределения ККМ для малого окна M=32. В данном случае, из-за пересечения доверительных интервалов с кривыми средних нельзя говорить о превосходстве одного разностного представления над другим. С другой стороны, качество классификации базового RR-представления находилось также ниже двух разностных представлений.

В Таблице 4 представлены вычисленные меры качества классификации для $\Delta 5$ RR-интервалограммы. Аналогично, в Таблице 5 представлены меры для Δ RR. Полученные показатели позволяют оценить влияние количества ближайших соседей на качество классификации. Из таблиц и графиков видно, что

Таблица 4 — Меры качества классификации в результате валидации на полном наборе данных для Δ_5 RR-представления интервалограммы. ДИ- и ДИ+ обозначают нижнюю и верхнюю границу 95%-доверительного интервала.

M=128						
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.862	0.883	0.900	91.05%	97.54%	
k=5	0.908	0.926	0.941	95.11%	97.95%	
k=11	0.913	0.932	0.946	95.97%	97.83%	
k=29	0.917	0.025	0.040	06 1907	07 6007	
$\int (\Lambda y u u. \ k)$	0.917	0.935	0.949	96.48%	97.69%	
k=51	0.914	0.934	0.949	96.60%	97.54%	
k=101	0.912	0.932	0.947	96.66%	97.34%	
k=301	0.902	0.925	0.942	96.64%	96.82%	
M = 64						
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.834	0.856	0.876	89.30%	96.58%	
k=5	0.883	0.903	0.920	93.58%	97.14%	
k=11	0.891	0.909	0.926	94.42%	97.06%	
k=51	0.895	0.913	0.929	95.29%	96.65%	
k=53	0.895	0.913	0.929	95.32%	96.65%	
(лучш. k)	0.000	0.010	0.020	30.9270	30.0070	
k=101	0.893	0.911	0.928	95.50%	96.33%	
k=301	0.891	0.909	0.926	95.92%	95.76%	
M = 32						
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.796	0.810	0.821	88.79%	92.11%	
k=5	0.840	0.848	0.856	92.47%	92.52%	
k=11	0.844	0.853	0.861	93.33%	92.27%	
k=19	0.845	0.855	0.862	93.70%	92.08%	
(лучш. k)	0.040	0.000	0.002	30.1070	<i>52</i> .0070	
k=51	0.844	0.853	0.861	94.07%	91.62%	
k=101	0.839	0.850	0.859	94.27%	91.19%	
k=301	0.826	0.841	0.851	94.40%	90.19%	

Таблица 5 — Меры качества классификации в результате валидации на полном наборе данных для ΔRR -представления интервалограммы. ДИ- и ДИ+ обозначают нижнюю и верхнюю границу 95%-доверительного интервала.

		-	M = 12	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	пыного интервала.	
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.810	0.846	0.873	85.61%	98.42%	
k=5	0.834	0.874	0.905	87.85%	99.03%	
(лучш. k)	0.021	0.072	0.005	07.007	00.0007	
k=11	0.831	0.873	0.905	87.80%	99.02%	
k=51	0.823	0.870	0.905	87.49%	98.96%	
k=101	0.821	0.869	0.905	87.46%	98.89%	
k=301	0.819	0.868	0.904	87.56%	98.76%	
M = 64						
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.770	0.799	0.823	81.72%	97.35%	
k=5	0.820	0.851	0.876	86.66%	98.06%	
k=11	0.829	0.861	0.885	87.83%	98.02%	
k=51	0.833	0.866	0.891	88.85%	97.76%	
k=53			07 7007			
(лучш. k)	0.834	0.867	0.892	88.90%	97.76%	
k=101	0.832	0.866	0.892	89.01%	97.64%	
k=301	0.828	0.863	0.889	89.12%	97.25%	
M = 32						
	ДИ-	Сред. ККМ	ДИ+	Сред. Чувств.	Сред. Специфич.	
k=1	0.816	0.823	0.830	91.34%	91.21%	
k=5	0.842	0.850	0.857	93.98%	91.43%	
k=9	0.049	0.050	0.000	04.4907	01 1007	
(лучш. k)	$\begin{array}{ c c } 0.843 \end{array}$	0.852	0.860	94.42%	91.16%	
k=11	0.842	0.851	0.859	94.51%	91.03%	
k=51	0.835	0.845	0.855	95.04%	89.98%	
k=101	0.830	0.841	0.851	95.17%	89.39%	
k=301	0.818	0.831	0.843	95.57%	88.05%	

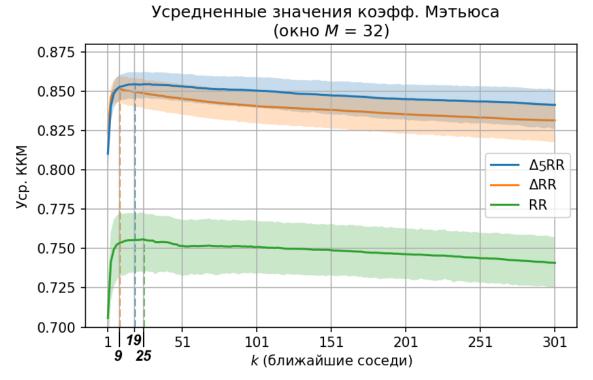


Рисунок 2.7 — Графики, демонстрирующие изменения средних ККМ (и их 95%-доверительные интервалы) с ростом количества соседей k для каждого представления интервалограммы в случае окна M=32. Пунктирными линиями указаны наивысшие достигаемые значения для каждого из трех представлений.

кривые ККМ расли при малых значениях k, достигали пика для $k \leq 89$, после чего перегибались и переходили к медленному падению. Значения пиковых k варьировались между разными M и представлениями интервалограммы. Эмпирически, исходя из вычислительных экспериментов, для достижения высокого качества классификации k может быть зафиксирован на уровне

$$k_{empiric} = \mathbf{odd}(\sqrt[3]{N}),$$
 (2.12)

где N - количество наблюдений в обучающей выборке, $\mathbf{odd}(\cdot)$ - округление до ближайшего нечетного числа.

Агрегированные показатели классификаторов с эмпирически выведенной k в сравнении между всеми представлениями интервалограммы в терминах ККМ, чувствительности и специфичности представлены в Таблице 6. Применение численной схемы $\Delta 5$ RR вместо ΔR R позволило добиться существенно лучшей классификации для окон среднего и высокого размера M=64,128, что подтверждается показаниями средних значений и доверительных интервалов коэффициента Мэтьюса. Классифицирующая модель достигла наилучших

Таблица 6 — Классификаторы в терминах средней чувствительности и специфичности и ККМ с эмпирически выведенными значениями k

$\Delta_{5} \mathrm{RR}$								
$M \mid k \mid$	ДИ-	Средний	ДИ+	Средняя	Средняя			
IVI	h	/ <u>/</u> 1/11-	KKM	ДИТ	чувствительность	специфичность		
32	31	0.845	0.854	0.862	93.89%	91.87%		
64	25	0.895	0.913	0.929	95.05%	96.84%		
128	19	0.916	0.935	0.949	96.37%	97.74%		
$\Delta m RR$								
1.1	$M \mid k \mid$	ДИ-	Средний	ДИ+	Средняя	Средняя		
IVI			KKM		чувствительность	специфичность		
32	31	0.838	0.848	0.857	94.90%	90.36%		
64	25	0.833	0.866	0.890	88.55%	97.94%		
128	19	0.829	0.874	0.906	87.78%	99.00%		
	RR							
M	$M \mid k$	ДИ-	и Средний	ПИ	Средняя	Средняя		
	ДДИ1-	KKM	ДИ+	чувствительность	специфичность			
32	31	0.736	0.755	0.772	80.68%	93.52%		
64	25	0.729	0.767	0.796	79.28%	96.53%		
128	19	0.773	0.815	0.845	82.29%	97.87%		

результатов для окна M=128, где $\Delta_5 RR$ привело к 96.37% чувствительности и 97.74% специфичности, а $\Delta RR-\kappa$ 87.78% чувствительности и 99.00% специфичности. Применение ΔRR -представления вело к более высокой специфичности классификации в ущерб чувствительности. Данные результаты согласуются с предположениями о чувствительности и специфичности классифицирующей модели, сделанными в Главе 2.3.1 на основе анализа матриц расстояний (Рис. 2.1). Это означает, что применение пятиточечной разностной схемы позволяет уменьшить количество ложнонегативных предсказаний, и, следовательно, обеспечить более чуткую к патологии информационную модель.

Также приведенные результаты позволяют сделать вывод, что оба разностных представления существенно превосходят по качеству классификации базовое RR-представление для всех рассмотренных M. Поэтому в следующем подразделе, посвященном процедуре валидации с малым количеством проб, при-

водятся результаты только ΔRR и $\Delta_{\bf 5}RR$ представлений интервалограммы как явно предпочтительных подходов.

2.3.4 Обучение с малым количеством проб

В настоящем подразделе представлены результаты валидации в процедуре с малым количеством проб. Вычислительные эксперименты с ограниченными выборками данных были проведены для значений $n=5,\ 10,\ 20,\ 50,\ 100.$ Число ближайших соседей при классификации было закреплено относительно n и составляло $k=\operatorname{odd}(\sqrt{2\times n})$ (квадратный корень вместо кубического в (2.12)). Валидация была проведена для трёх изучаемых размеров окон со сравнением ΔRR и $\Delta 5RR$ -представлений. Поскольку все обучающие выборки соответствовали одним и тем же эпизодам ритма в разных представлениях интервалограммы, для оценки значимости разниц между ΔRR и $\Delta 5RR$ использовался критерий Уилкоксона (пороговый уровень доверия $\alpha=0.05$) с поправкой Бенджамини-Хохберга [107].

Для окна M=128 вычисленные меры качества классификации продемонстрированы в виде ящиковых диаграмм на Рис. 2.8. Видно, что медианные значения ККМ достаточно высоки, но для n=5 присутствовали существенные выбросы вплоть до ККМ =0, что говорит о возникновении малых выборок ведущих к целиком ошибочным классификациям. Для каждого значения n наблюдалось значимое преимущество Δ_5 RR-представления над Δ RR, подтверждаемое выводом критерия Уилкоксона с поправкой на множественный тест (все p-значения <0.001).

В свою очередь, для окна M=64 результаты классификации представлены на Рис. 2.9. Видно, что применение последовательностей меньшей длины вело к увеличению разбросов достигаемых ККМ и большему количеству выбросов для $n=5,\,10,\,$ уменьшению качеству классификации. Всё также наблюдалось преимущество $\Delta 5$ RR представления, подтверждаемое статистическим критерием (наибольший p=0.027 для n=5).

Для окна M=32 результаты представлены на Рис. 2.10. По аналогии с классификацией на полном наборе данных, при применении коротких последовательностей нельзя говорить об однозначном преимуществе Δ_5 RR-схемы над

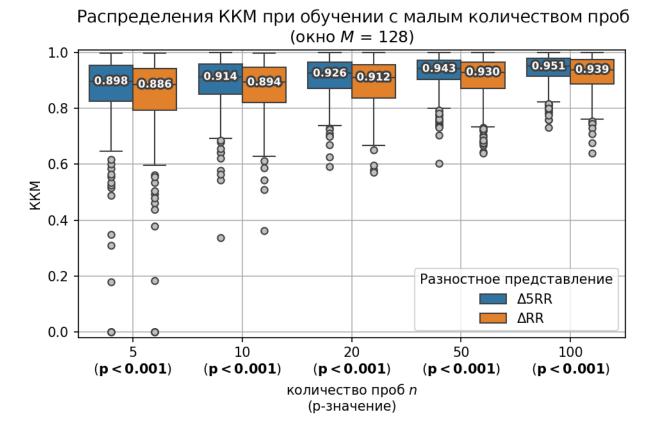


Рисунок 2.8 — Диаграммы, демонстрирующие вычисленные распределения ККМ для разнящегося количества проб n при обучении в условии ограниченного набора данных для M=128. Числа показывают медианы ККМ, ящики — интерквартильный размах, усы — края значимых значений в радиусе ИКР $\times 1.5$, серые отметки — выбросы. Также представлены p-значения критерия Уилкоксона с поправкой на множественное тестирование, проведенное для каждого n.

 Δ RR. В данном случае, для n=5 критерий Уилкоксона не показал статистически значимой разницы (p=0.138). Для n=5,10 также наблюдался широкий размах в ККМ и большое количество выбросов.

Исходя из представленных вычислений можно говорить о том, что предлагаемая модель классификации демонстрирует высокую способность к обобщению. Причём для окон средней и высокой длины $(M=64,\,128)$ схема $\Delta 5 \mathrm{RR}$ позволила достичь существенного прироста качества классификации. Требования к количеству проб n для стабильной классификации варьируются в зависимости от размера окна. Для M=32 желательно наличие как минимум 20 наблюдений двух классов ритмов, что составляет $\approx 0.0011\%$ от полной выборки (Таблица 2) и позволило достичь 0.871 медианного ККМ. Для M=128,

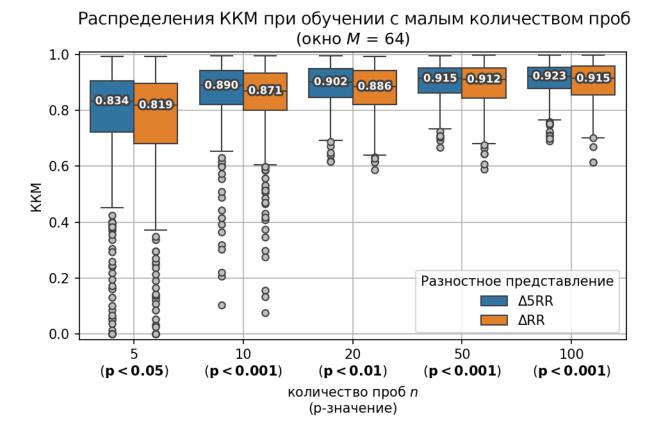


Рисунок 2.9 — Диаграммы, демонстрирующие вычисленные распределения ККМ для разнящегося количества проб n при обучении в условии ограниченного набора данных для M=64. Числа показывают медианы ККМ, ящики — интерквартильный размах, усы — края значимых значений в радиусе ИКР $\times 1.5$, серые отметки — выбросы. Также представлены p-значения критерия Уилкоксона с поправкой на множественное тестирование, проведенное для каждого

по меньшей мере 10 наблюдений каждого ритма желательно для стабильной классификации, что составляет ≈ 0.0023 от полной выборки (Таблица 2) и позволило достичь 0.914 медианного ККМ.

n.

В целом, модель демонстрирует достаточно высокое качество классификации с малым количеством проб, но увеличение окна M и расширение обучающей выборки ведет к лучшим результатам. Стоит заметить, что малые обучающие выборки случайно отбирались из интервалограмм соответствующим 20 пациентам, когда как тестовые выборки состояли из полного набора последовательностей 5 пациентов. То есть, успешной практикой при классификации с ограниченным набором данных является использование проб, взятых у разных пациентов.

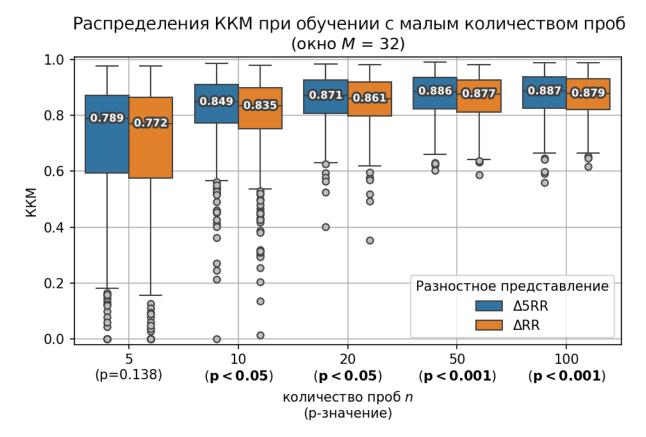


Рисунок 2.10 — Диаграммы, демонстрирующие вычисленные распределения ККМ для разнящегося количества проб n при обучении в условии ограниченного набора данных для M=32. Числа показывают медианы ККМ, ящики — интерквартильный размах, усы — края значимых значений в радиусе ИКР $\times 1.5$, серые отметки — выбросы. Также представлены p-значения критерия Уилкоксона с поправкой на множественное тестирование, проведенное для каждого n.

2.4 Дискуссия и выводы

В рамках данной главы предложена информационная модель классификации эпизодов $\Phi\Pi$ с использованием последовательностей временных интервалов между сердечными сокращениями. Предложена разностная схема представления интервалограммы, которая улучшает классификацию сжатием в применении к интервалограммам. Качество классификации исследовано с помощью вычислительных экспериментов в рамках процедур кросс-валидации. Рассмотрены выбор гиперпараметров Q и k, три представления интервалограммы, размер окна последовательности M.

В сумме представлен метод детекции аритмии, достигающий достаточно высоких результатов. При размере окна для последовательностей M=64 (соответствует 45-60 секундам ЭКГ), модель достигла 95.05% средней чувствительности и 96.84% средней специфичности с валидацией на полной базе данных АГОВ. При более широком размере окна M=128 (90-120 секунд ЭКГ), модель показала среднюю чувствительность 96.37% и среднюю специфичность 97.74%. Для короткого окна M=32 (22-30 секунд ЭКГ), модель достигла 93.89% средней чувствительности и 91.87% средней специфичности. Однако, главной ценностью используемых методов является качество классификации в условиях ограниченного набора данных, где 10-20 наблюдений двух типов ритмов достаточно для классификации всей тестовой выборки.

Полученные результаты на открытой базе MIT-BIH AFDB позволяет сравнить предлагаемый метод с опубликованными работами. Так, классификация, основывающаяся на сжатии, имеет следующие преимущества перед другими методами обнаружения $\Phi\Pi$:

- Алгоритм Татено [47] предложен в одном из ключевых исследований в данной области. Именно в этой работе было предложено использовать последовательности ΔRR -интервалов для классификации путём сопоставления гистограмм-шаблонов. В данной работе были достигнуты 94.4% чувствительности и 97.2% специфичности для размера окна M=100. Однако эффективность классификации значительно снижается для более коротких последовательностей, и авторы не предоставили результаты кросс-валидации, из чего нельзя сделать вывод об обобщающей способности алгоритма. В настоящей диссертационной работе предложено разностное преобразование интервалограммы к Δ 5RR-интервалам, позволившее улучшить качество классификации в сравнении с Δ RR.
- В работе Андерсена [60] исследуется возможность классификации $\Phi\Pi$ с помощью модели на основе метода опорных векторов. Авторами были заявлены 96.8% чувствительности и 96% специфичности для окна M=100 с пятикратной кросс-валидацией (но без повторений с меняющимися разбиениями, в отличие от настоящей главы). Пятикратная перекрестная валидация предполагает разбиение данных на обучающую и тестовую выборку в соотношении 80-20, и авторы не исследовали классификацию при более консервативном разделении. Предположи-

- тельно это связано с тем, что ядровые модели, к каким относится машина опорных векторов, требуют значительного количества данных для обучения и обобщения.
- Нейросетевые классификаторы, например в работе Ся [68], демонстрируют одни из наилучших результатов в терминах качества классификации (98.7% чувствительность, 98.9% специфичность). Однако нейросетевые модели требуют значительных вычислительных ресурсов и склонны к серьёзному переобучению под данные.

Парадигма обучения с малым количеством проб возникла в области нейронных сетей, где исследумые модели и методы нашли широкий успех при наличии больших объёмов данных, но сталкиваются с трудностями в приложениях, где доступный набор данных невелик. Существенное количество работ по данной теме сконцентрировано на дообучении моделей с уже имеющимися приорными знаниями [108]. Из приложений к детекции ритмов, в работе [109] проводится трансферное обучение большой предобученной нейросетевой модели по малому количеству записей ЭКГ длиной 30-180 секунд для персонализированной классификации ФП. Большим преимуществом модели, предлагаемой в настоящей работе, является то, что она не требует приорной информации: пространство гипотез целиком определяется по используемой обучающей выборке. В перспективе, предлагаемый в настоящей работе подход может использоваться создания исключительно персонализированных классификаторов.

В ходе экспериментальной валидации метода и тестирования различных представлений интервалограмм было показано, что предлагаемая численная схема Δ_5 RR опережает по качеству классификации Δ RR в большинстве рассмотренных случаев (в частности, для окон M=64,128), а базовое RR-представление существенно отстает от обеих разностных схем. Наилучший результат Δ_5 RR-представления может быть объяснен тем, что пятиточечная схема позволяет придать больший акцент флуктуациям ритма по сравнению с трехточечной, что приводит к обучению более чуткого квантователя интервалограмм (Рис. 2.2).

Недостатком предлагаемой классифицирующей модели является вычислительная нагрузка в работе с большим количеством данных. Для подлежащей классификации выборки размером l, при использовании обучающей выборки размером n, необходимо вычисление матрицы расстояний размером $l \times n$, что

подразумевает применения сжатия ко всем отдельным последовательностям и к конкатенациям всех пар последовательностей. Это ведет к сложности по времени по меньшей мере $O(l \times n + n + l)$. Именно поэтому, с практической точки зрения, крайне важно то, что настоящий метод демонстрирует высокое качество классификации на малых обучающих выборках.

Дополнительно необходимо отметить, что потоковое сжатие с gzip часто оптимизируется на аппаратном уровне [110]. В связи с этим фактом, а также низкой потребностью модели к объему используемых данных и памяти, классификация сжатием особенно перспективна для медицинских устройств с низким энергопотреблением: Холтеровских мониторов ЭКГ, портативной электроники, телемедицины и удаленного мониторинга пациентов. Благодаря обобщающей способности предложенной модели, ее практическое использование в здравоохранении может быть предпочтительнее «сжатых» нейросетевых классификаторов сердечных ритмов. Такие модели используют меньшее количество обучаемых параметров и слоев для снижения вычислительной сложности, что, теоретически, делает их более подходящими для носимых устройств [111]. Однако в настоящее время считается, что нейронные сети с большим числом обучаемых параметров обеспечивают лучшее обобщение [112]. То есть, внедрение неглубоких сетей в медицинскую практику может потребовать их дорогостоящего переобучения для каждой локальной популяции. Предложенная в настоящем исследовании модель, в свою очередь, может быть проще адаптирована к смещению популяции с использованием небольшого числа наблюдений ритмов.

Дальнейший интерес представляет расширение метода на многоклассовую классификацию — ФП является одним из наиболее распространённых заболеваний сердца, и потому важно исследовать классификацию более редких аритмий. Поскольку нормализованное расстояние сжатия было предложено для задач кластеризации, то перспективна возможность обучения без учителя с отсутствием разметки кардиоинтервальных последовательностей на ритмы. Подает надежды и создание персонализированных информационных моделей — автоматическая разметка аритмий может легко адаптироваться под популяцию, проводиться с использованием единичных наблюдений эпизодов патологического ритма пациента. Для улучшения классификации с малым количеством проб также можно исследовать применение нормализованного диаметра сжатия

(1.16) — высокая сложность по времени данной методы может быть скорректирована малыми значениями n.

Первоначально нормализованное расстояние сжатия было изобретено для временных серий дискретных состояний — текстов и дискретных последовательностей [77]. Предлагаемая в работе информационная модель, в свою очередь, подходит для классификации монотонных стохастических последовательностей. Рассматриваемая методология с использованием разностного представления последовательностей, квантования и алгоритмов сжатия также нашла применение для классификации субъектов с дислексией по данным отслеживания взгляда [135]. Таким образом, можно ожидать дальнейших качественных результатов применения настоящего подхода в иных приложениях.

Глава 3. Модели связи между вариабельностью синусового ритма и вариабельностью ритма эпизодов $\Phi\Pi$ в записи $ЭК\Gamma$

3.1 Введение

Исследование в настоящей главе исходит из предположения, что некоторые свойства ритма сердцебиений при ФП могут быть связаны с вариабельностью нормального синусового ритма. Согласно предварительными исследованиям, методы разведочного анализа позволяют выделить фенотипы ФП по индексам ВРС [137; 138], что подтверждает выдвигаемую гипотезу.

Традиционно индексы ВРС не вычисляются на эпизодах аритмии, в частности при $\Phi\Pi$, из-за характера заболевания, проявляющегося в виде хаотического ритма. Однако, согласно современным исследованиям, интервалограмма при $\Phi\Pi$ не является непредсказуемым рядом и демонстрирует автокорреляционные характеристики у ряда пациентов [16].

Можно предположить, что изучение индексов ВРС в течение эпизода ФП способно дать дополнительную значимую информацию о структуре ритма. В настоящей главе с этой целью строятся регрессионные модели, связывающие индексы ФП с индексами, рассчитанными на синусовом ритме.

В исследовании используется объединённая выборка пациентов, состоящая из оригинальных данных кардиологического отделения Свердловской областной клинической больницы №1 (СОКБ №1) и открытой базы данных суточного мониторирования сигналов ЭКГ. Классифицирующая модель, разработанная в Главе 2, позволила провести автоматическую разметку оригинальных данных и открыла возможность расширить популяцию региональными пациентами.

На базе исследований, лежащих в основе настоящей главы, были опубликованы статьи [137—140].

3.2 Методы и материалы

3.2.1 Отбор данных и расчёт индексов ВРС

В настоящей Главе рассчитывались 48 индексов ВРС. Согласно раскрываемым признакам ритма и используемым подходам к анализу интервалограммы (Раздел 1.4), рассчитываемые индексы делятся на следующие группы:

- индексы частоты ритма (MeanNN, MedianNN)
- индексы быстрой вариабельности ритма (RMSSD, SDSD, SD1, SD1d, SD1a, C1a, C1d, pNN50, pNN20)
- индексы медленной вариабельности ритма (SDNN, MadNN, IQRNN, CVNN, MCVNN, SD2, SD2d, SD2a, SDNNa, SDNNd, C2a, C2d, Ca, Cd)
- индексы главных компонент графика Пуанкаре (S, SD1/SD2, CVI, CSI, CSI Modified)
- индексы фрагментации ритма (PIP, IALS, PSS, PAS)
- индексы асимметрии ритма (AI, PI, SI, GI)
- геометрические индексы (HTI, TINN)
- индексы частотного домена (LF, HF, LFn, HFn, LF/HF)
- индексы энтропии (SampEn, ApEn)

В Приложении А представлены формулы расчёта каждого индекса.

Индексы рассчитывались на выделяемых из записей ЭКГ интервалограммах. Рис. 3.1 демонстрирует схему процедуры обработки данных, состоящую из нескольких шагов: отбора записей, выделения интервалограмм, подсчета индексов ВРС для каждого из анализируемых видов ритма.

В рамках настоящей Главы применялись записи суточного мониторирования ЭКГ из двух источников. Первый источник — это база данных суточного мониторирования ЭКГ пациентов с эпизодической формой ФП Long Term Atrial Fibrillation Database (LTAFDB) [113] из открытого хранилища медицинских сигналов Physionet [46]. Вторым источником стали данные суточного мониторирования ЭКГ, полученные из базы длительного хранения СОКБ №1. В отличие от LTAFDB, оригинальные записи не имели аннотаций ритма. Разметка данных СОКБ №1 была произведена с помощью классифицирующей модели, предложенной в Главе 2 (база данных AFDB использовалась в качестве обучающей

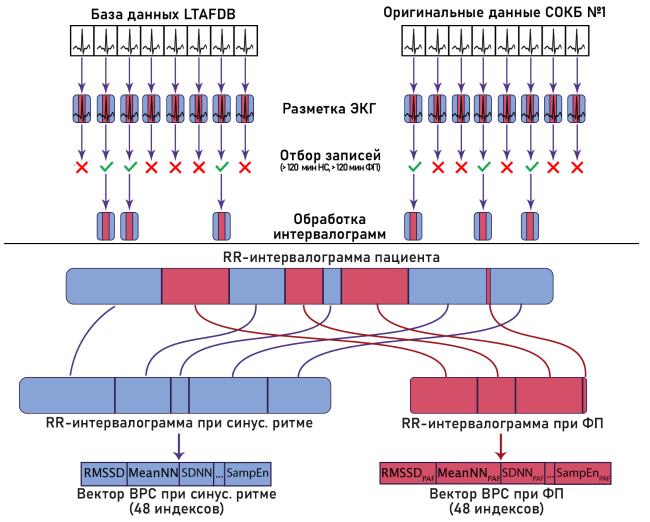


Рисунок 3.1- Дизайн исследования. Из записи ЭКГ пациентов выделяются длительные эпизоды синусового ритма и ритма $\Phi\Pi$. Для каждого типа ритма независимо рассчитываются индексы BPC.

выборки), полученная автоматическая разметка была оценена и при необходимости скорректирована экспертом.

Критерием отбора пациентов в выборку было наличие в записи ЭКГ суммарно не менее 120 минут синусового ритма и не менее 120 минут эпизодов ФП. Записи, в которых наблюдались какие-либо другие нарушения ритма, кроме ФП, исключались из анализа. Всего из первого источника были отобраны 26 записей из имевшихся 84-х в LTAFDB. Из второго источника были отобраны 11 записей. В сумме из обоих источников было отобрано 37 записей.

Для каждой отобранной записи были выделены интервалограммы, которые были разбиты согласно разметке на интервальные подпоследовательности, соответствовавшие чередующимся ритмам. Подпоследовательности для каждого ритма были вслед соединены в объединённые интервалограммы. То есть,

каждой отобранной записи соответствовала объединённая RR-интервалограмма для синусового ритма, и объединенная RR-интервалограмма для ритма $\Phi\Pi$.

Были рассчитаны 48 индексов ВРС, соответствующих RR-последовательностям при синусовом ритме, и 48 индексов ВРС, соответствующих RR-последовательностям при ФП для каждой записи. Следовательно, каждая запись была представлена с помощью двух векторов индексов (Рис. 3.1). Далее по тексту аббревиатуры без префикса (RMSSD, SDNN, SD1, AI и.т.д.) обозначают индексы, рассчитанные при синусовом ритме. Аббревиатуры с префиксом PAF (PAF_RMSSD, PAF_SDNN, PAF_SD1, PAF_AI и.т.д.) обозначают индексы, рассчитанные на ритме ФП.

В дополнение к индексам ВРС были также рассчитаны общие показатели, позволяющие оценить возможность восстановления ритма у пациентов. Этими показателями являлись Rhythm Restorations — количество восстановлений синусового ритма (переходов из ритма $\Phi\Pi$ в синусовый ритм) в течение записи, и AF Ratio — доля эпизодов $\Phi\Pi$ от всей записи.

3.2.2 Анализ индексов и построение моделей

Для первоначального анализа были построены матрицы корреляций между индексами. Так как анализ матриц корреляций больших размеров сложен в интерпретации, использовались матрицы абсолютных значений коэффициентов корреляции. Таким образом, анализировалось наличие корреляции между изучаемыми величинами, но не знак этой зависимости. Строки и колонки матрицы были отсортированы методом иерархической кластеризации с использованием косинусного подобия [114].

Для исследования связей между ВРС синусового и аномального ритмов был реализован поиск линейных регрессионных моделей, которые могут объяснить распределение индексов ВРС, измеренных на ритме ФП, используя индексы ВРС на синусовом ритме. Поскольку многие индексы демонстрируют высокую корреляцию, был необходим способ отбора параметров для линейной модели, исключающий сильную мультиколлинеарность. Другой проблемой является то, что в имеющейся выборке данных количество рассчитываемых индексов ВРС превышает количество пациентов, т.е. количество наблюдений

n ниже количества признаков s каждого наблюдения. В связи с этими факторами, для отбора значимых признаков использовался метод эластичных сетей [115]. Принцип данного подхода заключается в накладывании штрафных параметров на коэффициенты линейных членов при минимизации функционала наименьших квадратов:

$$\hat{\beta} = \underset{\beta_1, \dots, \beta_s}{\operatorname{argmin}} \left(\sum_{i=1}^n (y_i - \sum_{j=1}^s \beta_j x_{i,j})^2 + (1 - \gamma) \sum_{j=1}^s |\beta_j| + \gamma \sum_{j=1}^s (\beta_j)^2 \right), \quad (3.1)$$

где $y_{1..n}$ и $x_{1..n,1..s}$ являются зависимыми и независимыми переменными, $\beta_{1..p}$ — коэффициентами перед линейными членами, $\hat{\beta}$ — искомым вектором коэффициентов ($\beta_1,...,\beta_s$). Коэффициент регуляризации $\gamma \in (0,1)$ является гиперпараметром метода. Ключевой особенностью подхода эластичных сетей является возможность выбора значимых коллинеарных признаков в случае когда s > n [116]. Коэффициенты β_i перед малозначимыми предикторами в регрессии при минимизации сведутся к нулю. Таким образом, эластичные сети позволяют провести первоначальное отсеивание и прийти к новому количеству признаков $s_1 < n$.

Если после исключения эластичными сетями оставалось более шести независимых признаков ($s_1 > 6$), то на втором шаге производилось дальнейшее итерационное исключение признаков. А именно, методом обычных наименьших квадратов строилась линейная модель предсказания индекса для $\Phi\Pi$ со всеми текущими независимыми признаками, и для каждого независимого предиктора рассчитывалось p-значение значимости t-критерия Стьюдента. Признак, которому соответствовало наивысшее p, исключался, и процедура повторялась до шести оставшихся признаков. Данный шаг пропускался, если количество признаков s_1 после исключения «эластичными сетями» составило не больше шести. Таким образом новое количество признаков $s_2 \leqslant 6$.

Из оставшихся 6 признаков строились все возможные модели с 4 независимыми предикторами (не более 15 возможных моделей). Полученные модели ранжировались согласно AIC — критерию Акайке [117]. Модели, для которых значение скорректированного коэффициента детерминации $R^2 < 0.6$, считались недостаточно значимыми и были исключены из анализа.

Суммируя все вышесказанное, построение моделей характеризации ритма для каждого из индексов ВРС на $\Phi\Pi$ проделывалось согласно следующему алгоритму:

- 1. Вектору зависимых переменных $(y_i)_{i=1}^{n=37}$ присваивались значения предсказываемого индекса при $\Phi\Pi$, матрица независимых переменных $(x_{i,j})_{i=1,j=1}^{n=37,s=48}$ состояла из значений индексов на синусовом ритме.
- 2. При минимизации функционала «эластичных сетей» ($\gamma = 0.5$) выводились значения коэффициентов $\beta_1, ..., \beta_s$. Индексы синусового ритма, которым соответствовали нулевые значения β_i , исключались из анализа. Значение s_1 количество оставшихся значимых признаков.
- 3. Если $s_1 > 6$, то наименее значимые из оставшихся признаков дополнительно отсеивались путем итерационного исключения признаков согласно t-критерию линейной регрессии пока не оставалось шесть признаков $(s_2 = 6)$. Если $s_1 \leqslant 6$, то данный шаг пропускался и $s_2 = s_1$.
- 4. Из s_2 отобранных показателей синусового ритма методом наименьших квадратов строились все возможные линейные модели, использующие четырё независимые переменные.
- 5. Полученные линейные модели ранжировались с помощью AIC, из которых отбирались наилучшие. Модели, для которых скор. $R^2 < 0.6$, исключались из анализа. Если модели имели независимые предикторы с p > 0.05, они также исключались из анализа.
- 6. Если ни одна из полученных моделей не достигла скор. $R^2>0.6,$ то рассматриваемый индекс при $\Phi\Pi$ исключался из анализа целиком.

3.3 Результаты

3.3.1 Различия между показателями ВРС при синусовом ритме и $\Phi\Pi$

При изменении ритма от синусового к патологическому ритму ФП, наблюдаются изменения в значениях индексов ВРС. Направление изменений и абсолютные значения вариаций зависят от индивидуальных особенностей пациентов, но на всей популяции пациентов прослеживаются общие статистические закономерности. Распределения индексов для двух типов ритмов представлены на Рисунке 3.2.

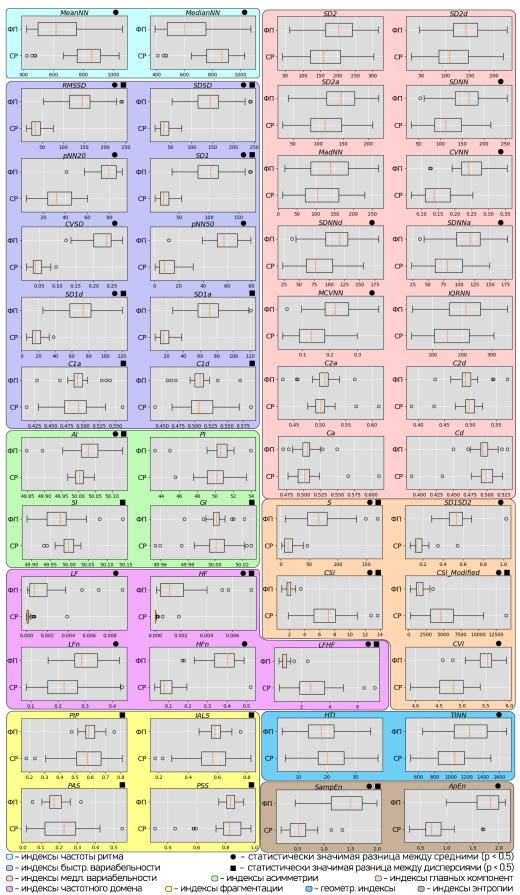


Рисунок 3.2 — Графики распределений индексов ВРС при синусовом ритме и $\Phi\Pi$, сгруппированые и размеченные цветом. Символы над графиками означают наличие статистически значимого отличия среднего значения или дисперсии индекса между ритмами.

Можно выделить 6 групп индексов в соответствии с тем, в какую сторону изменяются их средние значения и стандартные отклонения при переходе от синусового ритма к ритму $\Phi\Pi$. Для проверки статистической значимости отличий средних использовался критерий Манна-Уитни, а для оценки отличий в дисперсиях применялся тест Левена (пороговый уровень доверия $\alpha = 0.05$).

- Среднее значение уменьшалось без статистически значимых изменений дисперсии для: MeanNN, MedianNN. Уменьшение этих индексов отражает ожидаемое ускорение частоты сердечных сокращений при ΦΠ.
- Среднее значение и дисперсия увеличивались в эпизодах ФП для следующих индексов: HF, RMSSD, S, SD1, SD1a, SD1d, SDSD, SampEn, AI. Первые семь индексов относятся к категории индексов быстрой вариабельности. SampEn это индекс энтропии, увеличение которого указывает на меньшую предсказуемость ритма ФП по сравнению с синусовым ритмом. Увеличение AI говорит о доминировании процессов ускорения ритма над процессами замедления при ФП.
- Среднее значение возрастало без статистически значимых изменений дисперсии для индексов: ApEn, CVI, CVNN, CVSD, HFn, LF, LFn, MCVNN, SD1/SD2, SDNN, SDNNa, SDNNd, TINN, pNN20, pNN50. Данные индексы относятся к категориям индексов медленной вариабельности ритма и индексов быстрой вариабельности ритма, выраженных в процентах.
- Средние значения и дисперсия уменьшались для: LF/HF, CSI, CSI Modified.
- Дисперсия уменьшалась без статистически значимого изменения среднего для: C1a, C1d, IALS, PAS, PIP, PSS. Данные индексы говорят о меньшей фрагментации ритма при $\Phi\Pi$.
- Нет статистически значимых изменений в индексах: C2a, C2d, Ca, Cd, HTI, IQRNN, MadNN, PI, SI, GI, SD2, SD2a, SD2d.

Никакие показатели не продемонстрировали изменение среднего и дисперсии в разную сторону, либо увеличение дисперсии без значимого изменения среднего. Большинство изменений в распределении индексов ВРС являются отражением изменений на гистограммах распределений RR-интервалов и графиках Пуанкаре. Характерные различия этих графиков между синусовым ритмом и ФП у отдельного пациента представлены на Рис. 3.3. Для синусового ритма гистограмма RR-интервалограммы является приближением нормального

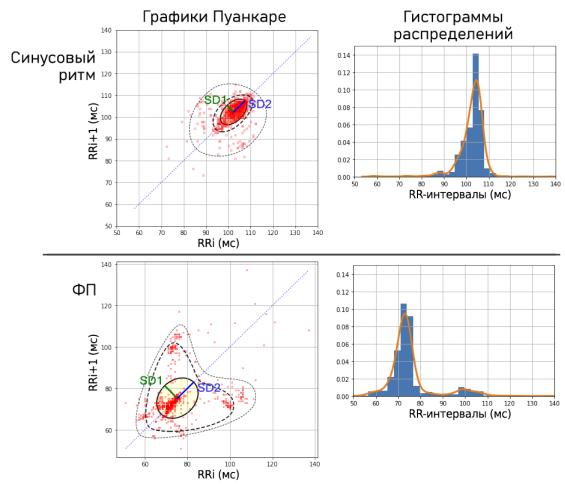


Рисунок 3.3 — Репрезентативный пример различий распределений длительности RR-интервалов для синусового ритма и $\Phi\Pi$ у отдельного пациента из популяции.

распределения. Для того же пациента на эпизоде ФП у гистограммы возрастает коэффициент асимметрии и эксцесс. Это проявляется в виде длинного хвоста в правой части гистограммы RR-интервалов, из-за чего гистограмма становится двухпиковой. Первый пик соответствует пику нормального распределения, а второй пик соответствует присутствующим в данных длинных задержек между сердечными сокращениями по сравнению со средней частотой. С другой стороны, на графике Пуанкаре распределение точек при синусовом ритме — это выборка двухмерного нормального распределения, которое хорошо описывается главными компонентами SD1 и SD2. Для ритма ФП наблюдается значительное количество выбросов вдоль линии идентичности и главных осей графика. Такие изменения оказывают непосредственный эффект на индексы, относящиеся к категориям быстрой и медленной вариабельности ВРС.

При обоих ритмах некоторые индексы ВРС образуют группы с сильной попарной корреляцией входящих в них индексов. Для выявления таких групп

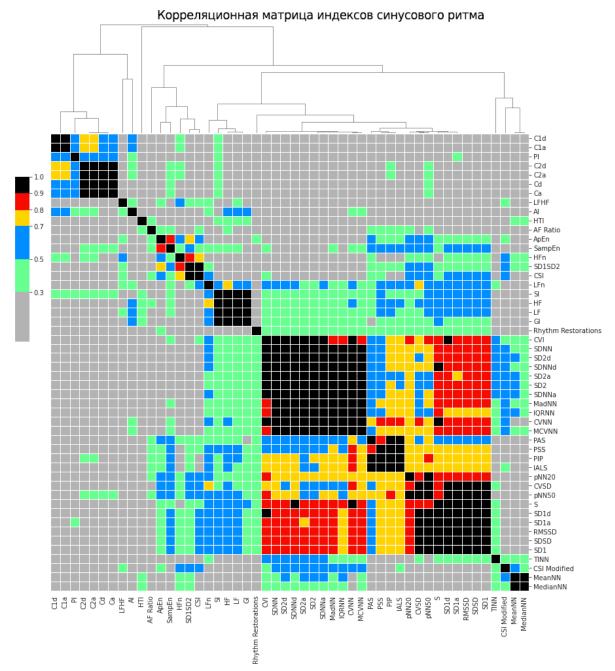


Рисунок 3.4 — Абсолютные значения корреляции между индексами BPC синусового ритма. Дендрограмма над матрицей демонстрирует группировку индексов. Также продемонстрированы корреляции между индексами BPC и количеством восстановлений синусового ритма, долей ФП от записи.

использовался метод построения матрицы абсолютных значений корреляций с иерархической кластеризацией колонок. Визуализация работы этих методов для синусового ритма представлена на Рис. 3.4. Заметно, что для синусового ритма наблюдаемые кластера индексов во многом повторяют группировку на основе статистических характеристик ВРС. Можно выделить: группу индексов частоты ритма (MeanNN, MedianNN); группу индексов быстрой вариабельно-

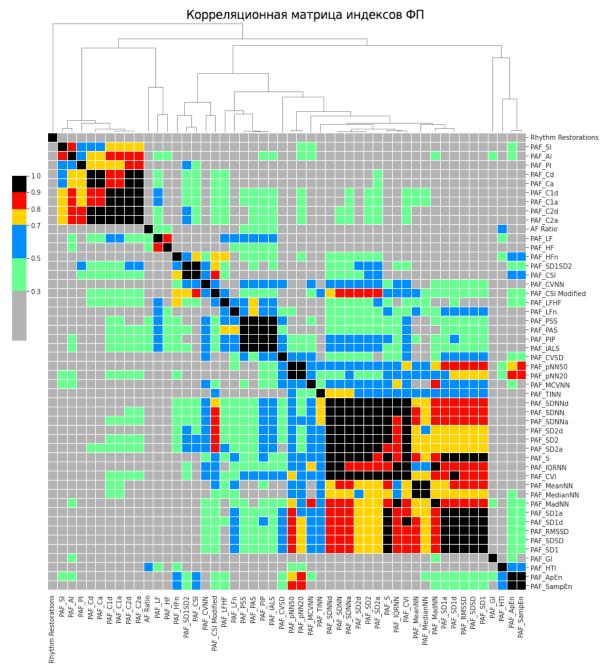


Рисунок 3.5 — Абсолютные значения корреляции между индексами BPC рассчитанных на ритме эпизодов $\Phi\Pi$. Дендрограмма над матрицей демонстрируют группировку индексов. Также продемонстрированы корреляции между индексами BPC и количеством восстановлений синусового ритма, долей $\Phi\Pi$ от записи.

сти ритма (SD1*, RMSSD, SDSD); группу индексов медленной вариабельности ритма (SD2*, SDNN, MadNN, IQRNN, CVNN); группы индексов главных компонент (S, CVI и SD1/SD2, CSI); частотные индексы (LF, HF); индексы энтропии (SampEn, ApEn); процентные индексы быстрой вариабельности ритма (pNN20, pNN50); индексы фрагментации ритма (PIP, IALS, PAS, PSS); индексы асим-

метрии (AI, PI, SI, GI). Аналогичные группы выделяются для индексов при $\Phi\Pi$ (Рис. 3.5).

3.3.2 Корреляции между индексами ВРС и восстановлением ритма

С точки зрения клинических приложений, особую важность представляют показатели, которые позволяют оценить возможность восстановления синусового ритма у пациентов. В рамках настоящего исследования были изучены корреляции индексов ВРС с такими дополнительными признаками, как количество восстановлений ритма в течение суток (Rhythm Restorations на Рис. 3.4, 3.5) и доля ФП в записи (AF Ratio на Рис. 3.4, 3.5). Оба параметра влияют как на качество жизни, так и на соответствие выбранной стратегии лечения индивидуальным характеристикам пациента и его заболевания.

Обратим внимание на индексы ВРС, рассчитанные на синусовом ритме (Рис. 3.4). Количество восстановлений ритма продемонстрировало корреляции с индексами быстрой и медленной ВРС, индексами фрагментации ритма измеренными у пациента на отрезках синусового ритма. Однако коэффициенты корреляции не превышали 0.48 по абсолютному значению и не имели статистической значимости (p>0.05). Доля ФП в общей длине записи коррелировала с индексами фрагментации ритма, энтропийными индексами, а так же индексами CSI, HF, pNN50. Но абсолютные коэффициенты корреляции также ниже 0.45. Таким образом, нельзя говорить об обнаружении связи между классическими индексами ВРС и возможностью восстановления ритма.

Похожая ситуация наблюдается с индексами ВРС, измеренными на ритме $\Phi\Pi$ (Рис. 3.5). Процентное соотношение ритма $\Phi\Pi$ в сутках продемонстрировало связи с индексами фрагментации, частотными индексами PAF_LF и PAF_HF и геометрическим индексом PAF_HTI. Абсолютная корреляция для всех индексов, кроме PAF_HTI, не превышает 0.5. Таким образом, наблюдаемая связь между различными группами индексов и возможностью восстановления ритма очень незначительна, не имеет общей системы. Однако, среди остальных индексов был выделен индекс PAF_HTI. Данный индекс показал значимую корреляционную связь с долей эпизодов $\Phi\Pi$ в отношении ко всей записи ($r=-0.6,\ p<0.02$).

НТІ или РАБ_НТІ – это индексы, показывающие отношение площади всех столбцов гистограммы RR-интервалограммы к ее высоте. Гистограмму можно рассматривать как аппроксимацию функции плотности вероятности распределения. Площадь всех столбцов у нормированной гистограммы, аппроксимирующей плотность вероятности, всегда равна единице. Если распределение близко к нормальному, то высота данной гистограммы оценивает остроту пика. Таким образом, индексы НТІ и РАБ_НТІ фактически являются оценками остроты пика распределения последовательности RR-интервалов, и связаны с коэффициентом эксцесса распределения. Большие значения РАБ_НТІ означают более пологое распределение, меньшие – более острое. Обратная связь РАБ_НТІ и доли ФП на записи говорит о том, что при больших значениях данного индекса, и, следовательно, при более пологой гистограмме RR-интервалограммы с менее острым пиком, общая длительность эпизода аритмии будет меньше.

3.3.3 Линейные модели для индексов ВРС при $\Phi\Pi$. Связь между ритмами

Главная цель проводимого в главе исследования – демонстрация того, что измеренные на ритме $\Phi\Pi$ индексы BPC имеют зависимости от показателей BPC, измеренных на синусовом ритме. Согласно результату корреляционного анализа, исследуемые данные не допускают построить простую линейную модель, которая позволяет предсказывать один отдельно взятый индекс на эпизоде $\Phi\Pi$ по единственному индексу на синусовом ритме во всех возможных парах. Между индивидуальными индексами BPC при $\Phi\Pi$ и индивидуальными индексами при синусовым ритмом значение R^2 не превосходило 0.49.

Множественная линейная регрессия, однако, способна предсказывать индексы при ФП используя несколько индексов при синусовом ритме в качестве независимых переменных. Для каждого индекса при ФП были отобраны не более шести наиболее значимых предикторов синусового ритма с помощью метода эластичных сетей и итерационного исключения признаков, после чего были выбраны наилучшие модели, составленные из данных индексов. Распространение регрессии на четыре независимых признака приводит к моделям с максималь-

ным скорректированным R^2 равным 0.74. Найденные модели предсказывают следующие индексы: PAF_CVI (скор. $R^2\leqslant 0.74$), PAF_pNN20 (скор. $R^2\leqslant 0.71$), PAF_pNN50 (скор. $R^2\leqslant 0.71$), PAF_ApEn (скор. $R^2\leqslant 0.69$), PAF_SDNN (скор. $R^2\leqslant 0.63$), PAF_SD2 (скор. $R^2\leqslant 0.61$). Их анализ представлен в последующих подразделах.

3.3.4 Линейные модели для индексов быстрой ВРС

Индексы быстрой вариабельности описывают мгновенные изменения между последовательными соседними значениями на RR-интервалограмме. В частности, pNN20 и pNN50 — это процентные пропорции Δ RR-интервалов, выше 20 и 50 мс по модулю. Найденные линейные модели для индексов PAF_pNN20 и PAF_pNN50, предсказываемые по показателям BPC синусового ритма, перечислены в Таблице 7.

Рассмотрим подробнее наиболее значимую модель для признака PAF pNN20:

PAF_pNN20 =
$$0.08 \cdot \text{MeanNN} - 0.12 \cdot \text{MadNN} - 0.63 \cdot \text{PSS} + 70.33 \cdot \text{CVSD}$$
.
 (скор. $R^2 = 0.71, AIC = 229.5$)

Согласно данной модели, PAF_pNN20 на эпизоде $\Phi\Pi$ возрастает при увеличении MeanNN, CVSD и уменьшении MadNN, PSS на синусовом ритме.

MeanNN — первый предиктор в модели — является индексом частоты ритма. MadNN — второй предиктор в модели — относится к группе индексов, объясняющих дисперсию и медленную вариабельность ритма. Третьим предиктором является индекс фрагментации ритма PSS, свидетельствующий о проценте коротких сегментов между точками перегиба RR-интервалограммы.

CVSD — наиболее значимый 4-й предиктор — является нормированным на частоту ритма индексом RMSSD и тесно коррелирует с остальными мерами быстрой BPC на синусовом ритме. Значимые модели для PAF_pNN20 и PAF_pNN50 в основном отличаются именно четвертыми предикторами (Табл. 7). Среди альтернативных четвертых предикторов присутствует индекс SD1d, который, как и CVSD, отражает эффекты быстрой BPC, но в виде замедлений ритма. В качестве четвертого предиктора также может выступать индекс

Таблица 7 — Многопараметрические линейные модели, описывающие взаимосвязь индексов быстрой вариабельности при $\Phi\Pi$ с индексами синусового ритма.

Зависимый	Независимые предикторы				Скор.	AIC
индекс ФП	на синусовом ритме				R^2	AIC
	0.0830	-0.1166	-62.6899	70.3369		
	MeanNN	MadNN	PSS	CVSD	0.71	229.55
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p=0.04)		
	0.0774	-0.1182	-64.2732	0.1633		
PAF_pNN20	MeanNN	MadNN	PSS	SD1d	0.70	230.59
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.05)		
	0.0792	-0.0888	-65.2464	7.5639		
	MeanNN	MadNN	PSS	ApEn	0.70	230.62
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.05)		
	0.1179	-0.1988	-76.3139	148.0655		
PAF_pNN50	MeanNN	MadNN	PSS	CVSD	0.71	249.82
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)		
	0.1065	-0.2082	-77.6570	0.3755		
	MeanNN	MadNN	PSS	SD1d	0.70	250.41
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)		
	0.1123	-0.1904	-58.1338	150.6911		
	MeanNN	MadNN	PIP	CVSD	0.70	251.33
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.01)		

ApEn, который не делает предположений о механизмах в основе сердечного ритма, но является мерой энтропии временной последовательности, и говорит о нерегулярности RR-интервалов.

3.3.5 Линейные модели для индексов медленной ВРС

Рассмотрим индексы медленной BPC PAF_SDNN и PAF_SD2. Индекс PAF_SDNN определяется как стандартное отклонение от среднего значения RR-интервалограммы при $\Phi\Pi$. Стандартное отклонение является мерой,

Таблица 8 — Многопараметрические линейные модели, описывающие взаимосвязь индексов медленной вариабельности при $\Phi\Pi$ с индексами синусового ритма.

Зависимый	Независимые предикторы				Скор.	AIC
индекс ФП	на синусовом ритме				R^2	AIC
	0.3352	1135.0674	-0.7422	-230.6075		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	AI	0.63	348.44
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.05)		
	0.6186	1162.4850	-0.8081	-0.2558		
PAF_SDNN	MeanNN	CVNN	IQRNN	MedianNN	0.62	349.42
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p = 0.01)	(p < 0.05)		
	0.3270	1114.0457	-0.7283	-25.0247		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	SampEn	0.61	349.64
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p = 0.01)	(p < 0.05)		
PAF_SD2	0.4186	1493.9636	-0.9419	-346.8794		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	AI	0.61	370.42
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p=0.02)		
	0.4494	1810.5984	-1.1200	-118.9080		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	LFn	0.61	370.64
	p < 0.01	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.04)		
	0.4006	1452.7145	-0.9075	-43.4446		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	SampEn	0.60	371.33
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.01)	(p < 0.05)		

чувствительной к выбросам, вследствие чего высокий PAF_SDNN при фибрилляции означает как меньшую остроту пика гистограммы RR-интервалов, так и более выраженные хвосты гистограммы RR-интервалов (пример на Рис. 3.3).

Индекс PAF_SD2 является второй главной компонентой в распределении точек на графике Пуанкаре. Этот показатель представляет собой дисперсию значений вдоль линии идентичности графика. Распределение графика Пуанкаре вдоль этой линии имеет длинный хвост в сторону больших значений при ФП. Таким образом, высокий PAF_SD2 может говорит о наличии в ритме последовательных активаций с большими задержками по сравнению с общей структурой ритма. Фактически, PAF_SD2 может быть интерпретирован таким

же образом, как и PAF_SDNN, поскольку оба индекса характеризуют общую дисперсию RR-интервалов.

Как видно из Таблицы 8, для PAF_SDNN и PAF_SD2 были найдены схожие модели, отличающиеся лишь множителями при показателях и одним из четвертых предикторов. Лучшая среди построенных моделей получена для приближения индекса PAF SDNN:

PAF_SDNN =
$$0.34 \cdot \text{MeanNN} + 1135 \cdot \text{CVNN} - 0.74 \cdot \text{IQRNN} - 230.61 \cdot \text{AI}$$

(ckop. $R^2 = 0.63, AIC = 348.44$)

Согласно данной модели, PAF_SDNN увеличивается с ростом MeanNN, CVNN и снижением IQRNN, AI. Наилучшая модель для SD2 очень близка к описанной, ее параметры также перечислены в Таблице 8.

В моделях для данных индексов медленной ВРС интересно отношение между первыми двумя предикторами — MeanNN и CVNN. Поскольку CVNN определяется формулой CVNN = $\frac{\text{SDNN}}{\text{MeanNN}}$, то первый и второй предиктор модели находятся в нелинейном взаимоотношении, балансируя вклад друг друга в зависимости от средней частоты сердцебиений. Таким образом, в модели появляется нелинейная характеристика, которая не может быть получена с помощью простой линейной модели с одним параметром.

Третьим предиктором в модели является IQRNN — интерквартильный диапазон. IQRNN и CVNN характеризуют длительные процессы вариабельности ритма, однако, они входят в модель с разными знаками. CVNN является нормированным SDNN, и, как уже было отмечено, он чувствителен к хвостам распределений. С другой стороны, IQRNN является исключительно характеристикой эксцесса распределения и менее чувствителен к выбросам. Следовательно, вхождение данных индексов с разными знаками может говорить о том, что острота пика гистограммы на синусовом ритме сама по себе не имеет существенного влияния на PAF_SDNN, но наличие выраженного хвоста гистограммы и выбросы на синусовом ритме могут быть признаком увеличенной дисперсии RR-интервалов на эпизоде аритмии.

Таблица 9 — Многопараметрические линейные модели, описывающие взаимосвязь нелинейных индексов медленной вариабельности при $\Phi\Pi$ с индексами синусового ритма.

Зависимый	Независимые предикторы				Скор.	Критерий
индекс ФП	на синусовом ритме				R^2	Акайке
	0.0047	7.2796	-0.0052	-0.0022		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	MedianNN	0.74	-31.77
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.04)		
	0.0029	11.0242	-0.0047	-0.0069		
PAF_CVI	MeanNN	CVNN	IQRNN	SDNd	0.73	-30.28
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.04)		
	0.0023	7.1361	-0.0048	-0.9316		
	MeanNN	CVNN	IQRNN	AI	0.72	-28.69
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.05)		
PAF_ApEn	0.0024	-0.0087	0.7153	5.6343		
	MeanNN	MadNN	SampEn	MCVNN	0.69	-24.81
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.01)		
	0.0021	-0.0032	0.5657	-1.4349		
	MeanNN	MadNN	SampEn	PSS	0.67	-22.72
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p = 0.03)		
	0.0019	-0.0022	0.7939	1.6412		
	MeanNN	MadNN	SampEn	AI	0.65	-20.45
	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.01)	(p < 0.05)		

3.3.6 Модели для нелинейных индексов

Рассмотрим достаточно точную группу моделей для индекса PAF_CVI (Табл. 9), оценивающего влияние блуждающего нерва на вариабельность сердечного ритма [92]. Технически этот индекс является логарифмом от произведения SD1 и SD2 и связан с индексами быстрых и медленных флуктуаций BPC. То есть, он коррелирует с группами показателей (PAF_SD1, PAF_RMSSD, PAF_SDSD) и (PAF_SD2*, PAF_SDNN, PAF_MadNN, PAF_IQRNN, PAF_CVNN). Лучшая модель для оценки PAF_CVI:

PAF_CVI =
$$0.005 \cdot \text{MeanNN} + 7.28 \cdot \text{CVNN} - 0.005 \cdot \text{IQRNN} - 0.002 \cdot \text{MedianNN}$$
 (ckop. $R^2 = 0.74, AIC = -31,77$)

Согласно всей группе моделей, PAF_CVI на фибрилляции предсердий увеличивается при росте MeanNN, CVNN, и уменьшении IQRNN, MedianNN, SDNNd, C2d.

Полученная линейная модель с разными знаками у MeanNN и MedianNN является косвенной оценкой скошенности распределения RR-интервалов и наличия у него хвостов. При этом CVNN (второй предиктор в модели) является оценкой дисперсии, а IQRNN (третий предиктор в модели) говорит об интерквартильном диапазоне распределения RR-интервалов. Как и в случае с моделями медленной вариабельности, линейная модель с разными знаками у IQRNN и CVNN оценивает остроту пика, второй (асимметрию) и третий момент (эксцесс) распределения RR-интервалов.

Уменьшающийся SDNNd (один из четвертых предикторов в модели) говорит о низкой дисперсии замедлений RR-интервалов. Вместе с MedianNN и AI четвёртые предикторы в модели свидетельствуют о том, что пациенты с несимметричным ритмом, у кого распределение RR-интервалограммы на синусовом ритме скошено в сторону малых задержек активации, в моменты эпизода ФП будут иметь высокие значения индексов, характеризующие быстрые и медленные флктуации ритма сердцебиений.

Индексы ApEn и SampEn являются мерами нерегулярности ритма и непредсказуемости флуктуаций временной последовательности, и при аритмии PAF_ApEn и PAF_SampEn показывают корреляцию с PAF_HTI (r=0.60, 0.58). Индекс PAF_ApEn лучше всего может быть приближен с помощью модели:

PAF_ApEn =
$$0.002 \cdot \text{MeanNN} - 0.009 \cdot \text{MadNN} - 0.72 \cdot \text{SampEn} + 5.63 \cdot \text{MCVNN}$$

(ckop. $R^2 = 0.69, AIC = -24.81$)

Согласно всей группе моделей (Табл. 9), PAF_ApEn на фибрилляции предсердий увеличивается при росте MeanNN, SampEn, MCVNN и уменьшении MadNN, PSS, AI.

Положительный вклад MeanNN (первый предиктор) означает, что энтропия на эпизодах ФП выше при низкой частоте синусового ритма. Присутствие SampEn (третий предиктор) в модели говорит о существующей зависимости энтропии на фибрилляции от энтропии на синусовом ритме.

3.4 Дискуссия и выводы

Вариабельность сердечного ритма начала активно изучаться с момента изобретения способов суточного мониторирования ЭКГ. За это время было предложено множество показателей вариабельности ритма: некоторые из них направлены на выявление конкретных заболеваний, для других известны диапазоны норм в популяции, для третьих существует статистически значимая разница в значениях индексов в популяции, но не предложено объяснение физиологии процессов, обуславливающих индексы [14; 90]. Было также установлено, что индексы ВРС кластеризуются в зависимости от разновидности ФП [137; 138]. В настоящей главе представлено исследование, направленное на поиск особенностей ритма на эпизодах ФП с помощью показателей ВРС синусового ритма.

Методология исследования строго разделяла расчёт индексов ВРС на синусовом ритме и ритме ФП в структуре данных, что позволило зафиксировать существенные различия между ритмами. При переходе от синусового ритма к ритму эпизода ФП ожидаемо увеличиваются частота ритма (MeanNN & PAF_MeanNN, MedianNN & PAF_MedianNN) и его непредсказуемость — энтропия (ApEn & PAF_ApEn, SampEn & PAF_SampEn). При этом средние значения и дисперсии индексов, характеризующих эффекты быстрой ВРС (RMSSD & PAF_RMSSD, SD1 & PAF_SD1 и.т.д.), также возрастают (Рис. 3.2). Эти наблюдения совпадают с результатами более ранних работ [118].

Важно отметить, что ни один из рассмотренных в работе индексов ВРС на синусовом ритме не продемонстрировал взаимосвязи с длительностью пароксизма ФП или возможностью восстановления ритма. Однако, индекс РАГ_НТІ, измеренный на ритме фибрилляции предсердий, коррелирует с общей длительностью эпизодов ФП на записи (Рис. 3.5). Изначально этот индекс был предложен в исследованиях по обработке биомедицинских сигналов и не предполагал наличия какой-либо клинической интерпретации [119]. Представление индекса через функцию плотности позволяет придать ему новую интерпретацию. Обратная связь РАГ_НТІ и доли ФП на записи позволяет сделать предположение о том, что при больших значениях данного индекса общая длительность эпизода аритмии будет меньше. При ФП гистограмма сильно скошена в сторону больших задержек ритма (Рис. 3.3). Большие значения

РАГ_НТІ означают «приподнятые» хвосты функции плотности распределения. Это говорит о появлении длительных задержек между сердцебиениями и означает возникновение временных отрезков, в которые может произойти переход из ритма ФП к синусовому ритму. Можно предположить, что при длительных задержках большие значения РАГ_НТІ становятся косвенным признаком сохранения состоятельности функции синусового узла и возможности восстановления синусового ритма.

Однако, основным результатом исследования является найденные свидетельства о том, что измеренные на ритме ФП индексы ВРС зависят от показателей ВРС, измеренных на синусовом ритме. Данный вывод был достигнут путём регрессионного моделирования.

Используя корреляционные карты, было показано, что индексы группируются в соответствии с раскрываемыми статистическими характеристиками. Похожие группы выделяются для синусового ритма и для ритма $\Phi\Pi$. При этом нет значимых корреляций между отдельными индексами BPC синусового ритма и $\Phi\Pi$, и не существует статистически значимых (p>0.05) однопараметрических линейных моделей, которые бы могли предсказывать характеристики вариабельности ритма при фибрилляции предсердий, исходя из индексов анализа BPC на синусовом ритме. Простые однопараметрические линейные модели могут объяснить только до 49% ($R^2\leqslant 0.49$) наблюдаемой дисперсии PAF_* индексов.

Построенные многопараметрические линейные модели с четырьмя предикторами позволяют связать характеристики синусового ритма с предсказываемыми характеристиками ВРС на ФП. Проведённый отбор признаков, который включал в себя метод «эластичных сетей» и статистические тесты, позволил выбрать предсказываемые индексы на ФП и отобрать статистические значимые независимые переменные на синусовом ритме (p < 0.05). Модели, построенные со значимыми переменными, были сгруппированы в соответствии с предсказываемыми признаками.

Каждая из полученных моделей включала в себя признак, характеризующий общую частоту ритма (индекс частоты ритма: MeanNN), и один из признаков, отражающих разброс RR-интервалов на наблюдаемом отрезке ЭКГ (индексы медленной ВРС: CVNN, IQRNN и.т.д.). Индексы частоты ритма, измеренные на длинных промежутках ЭКГ, во многом связаны с индивидуальными особенностями пациента, такими как пол, индекс массы тела, площадью по-

верхности тела, размеры сердца [90]. Модели только с двумя параметрами не могут достаточно хорошо объяснить наблюдаемую дисперсию. Многопараметрические линейные модели обязательно должны включать и другие, в том числе нелинейные, индексы: CVSD, PSS, AI, CVI, ApEn и др.

Здесь важно то, что в часть моделей входят индексы, содержащие непараметрические оценки разброса (IQRNN) и параметрические (CVNN). Известно, что для нормального распределения со стандартным отклонением σ , интерквартильный диапазон соответствует интервалу (-0.67· σ , 0.67· σ). Но для асимметричных распределений с хвостами острых или бимодальных распределений это правило не выполняется. Если в множественную линейную модель начинает входить два типа оценок разброса, то они начинают работать как критерий отличия распределения от нормального. Таким образом, несмотря на коллинеарность признаков (Рис. 3.4), полученные модели с параметрическими и непараметрическими оценками разброса анализируют эксцесс и асимметрию гистограммы RR-интервалов синусового ритма. Входящие независимые предикторы в модели для PAF_CVI позволяют предположить, что возникающая асимметрия синусового ритма проявляется в виде скошености гистограммы в сторону малых задержек активации.

Дополнительным фактором, проливающим свет на то, почему множественная линейная регрессия позволяет описать ВРС при ФП несмотря на отстутствие простых корреляций, является то, что регрессия косвенным образом вводит нелинейные связи между индексами. Например, в некоторые модели входят как частотный индекс MeanNN, так и коэффициент вариации CVNN, что вводит в модель нелинейную взаимосвязь между дисперсией RR-интервалов и частотой ритма. Таким образом, в модели появляется дополнительная нелинейная компонента.

Подводя итог вышесказанному, настоящее исследованиие демонстрирует, что ритм $\Phi\Pi$ не является полностью произвольным процессом в силу связей с характеристиками синусового ритма. От 60% до 74% (0.60 \leq скор. $R^2 \leq$ 0.74) наблюдаемой дисперсии индексов PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2 могут быть объяснены с помощью четырех индексов BPC, полученных на синусовом ритме. При этом, большинство рассмотренных моделей связывают ключевые характеристики BPC $\Phi\Pi$, такие как признаки быстрой и медленной вариабельности патологического ритма, с

асимметричностью и эксцессом гистограммы распределения RR-интервалов на синусовом ритме.

Дальнейшие исследования взаимосвязей между ритмами позволили предложить статистическую модель, использующую свойства ковариации и меры дистанции между выборками для предсказания распределения индексов ВРС при ФП по распределению индексов на синусовом ритме [140]. В связи с этим и всем вышесказанным возникает вопрос: если синусовый ритм связан с патологическим, то можно ли идентифицировать пациентов с «молчащей» ФП, используя только нормальный ритм без обнаруженной аритмии в анализируемой интервалограмме? Данному вопросу посвящена следующая глава, где строятся нейросетевые модели предсказания наличия ФП у пациентов по синусовому ритму.

Глава 4. Сверточно-рекуррентные нейронные сети для предсказания $\Phi\Pi$ по синусовому ритму пациентов.

4.1 Введение

В настоящей Главе для построения моеделей предсказания ФП у пациентов предлагаются свёрточно-рекуррентные нейронные сети. Обучаются классифицирующие модели с целью распознать, принадлежит ли интервалограмма синусового ритма здоровому пациенту или пациенту с недиагностированной ФП за некоторое время до эпизода аритмии. Путём вычислительных валидационных экспериментов устанавливается качество классификации.

Мотивация к применению свёрточно-рекуррентных сетей напрямую вытекает из результатов предыдущей Главы. Статистические модели, полученные для индексов ВРС, указывают на наличие взаимосвязей между синусовым ритмом и ритмом ФП у пациентов с диагностированной эпизодической формой аритмии. Наиболее показательны изменения медленных флуктуаций RR-интервалов, возникновение задержек, нехарактерных для общего распределения интервалограммы синусового ритма. Механизмы долгой-краткосрочной памяти, использующиеся в рекуррентных сетях, приспособлены для нахождения подобных закономерностей в структуре последовательных данных, из чего напрашивается их применение к интервалограммам. Поэтому, добавление рекуррентных слоёв к типовым свёрточным сетям может привести к улучшенной предсказательной способности нейросетевой модели.

Таким образом, в настоящей Главе предлагаются, обучаются и сравниваются модели двух архитектур — свёрточно-рекуррентной и только свёрточной. Обучение моделей было проведено с использованием открытых данных, валидация — с использованием оригинальных данных пациентов областной больницы. Также в Главе приведены тепловые карты внимания, позволяющие эмпирически проинтерпретировать механизмы принятия решений наилучшей из полученных моделей.

В результате исследования, лежащего в основе настоящей Главы, была опубликована статья [141].

4.2 Методы и материалы

4.2.1 Данные обучающей и валидационной выборки

Данные суточного мониторирования ЭКГ, использовавшиеся в рамках настоящей Главы, как и в Главе 3 получены из двух источников: открытого хранилища медицинских сигналов PhysioNet [46] и базы данных СОКБ №1.

Данные суточного мониторирования из PhysioNet составили обучающую выборку классификатора, и включали в себя 84 записей ЭКГ суточного мониторирования пациентов с эпизодической ФП из базы данных LTAFDB (возраст 67 ± 11 лет), и 49 записей интервалограмм здоровых пациентов из базы данных NSR2DB (возраст 62 ± 10 лет). Для валидации модели использовалась база данных СОКБ №1, которая включала записи суточного мониторирования ЭКГ 17 пациентов с эпизодической ФП, и 9 здоровых пациентов (возраст 64 ± 9 лет). Все записи, использовавшиеся в построении статистических моделей в Главе 3, были включены в соответствующие выборки.

Доля аритмии в записях в популяции пациентов с $\Phi\Pi$ варьировалась. Записи некоторых пациентов с диагностированной $\Phi\Pi$ не содержали эпизодов аритмии вовсе, и для таких пациентов не имелось ретроспективной информации о том, через какой промежуток времени был зарегистрирован следующий эпизод $\Phi\Pi$. Для прозрачности исследования предполагается, что модель усматривает 24-часовой временой промежуток предсказания начала пароксизма.

Несмотря на географические различия между выборками пациентов имеется достаточно оснований предполагать, что набор данных валидации соответствует набору данных обучения. Все 24-часовые сигналы в валидационной выборке были дискретизированы с более высокой частотой (250 Гц против 128 Гц). Все пациенты находились в близких возрастных группах на момент записи. Гранулярность данных и возраст пациентов не могли быть факторами, влияющими на предсказание модели. Напротив, географическая разница между пациентами указывает на то, что, в случае высокого качества классификации, модель способна успешно обобщать под региональное смещение.

На этапе предварительной обработки данных из каждой записи ЭКГ были извлечены последовательности координат R-пиков, соответствующие синусово-

Таблица 10 — Информация о выборках данных, используемых в настоящей главе для обучения нейронной сети.

Обучающая выборка					
Класс	Здоровые	Диагностированная ФП			
База данных	LTAFDB [113]	NSR2DB [46]			
Число пациентов	84	49			
Возраст пациентов	67 ± 11	62 ± 10			
Частота дискретизации (Гц)	128	250			
Извлечено интервалограмм	117172	54936			
Всего	172108				
Валидационная выборка					
Класс	Здоровые	Диагностированная ФП			
База данных	COKE №1				
Число пациентов	17	9			
Возраст пациентов	64 ± 9				
Частота дискретизации (Гц)	250				
Извлечено интервалограмм	14808 11168				
Всего	25976				

му ритму. Автоматическая разметка записей пациентов с $\Phi\Pi$ была проведена с помощью модели из Главы 2 и скорректирована экспертом. Полученные последовательности были преобразованы в RR-интервалограммы и разбиты на окна m=64. Использовалось скользящее окно с 50%-перекрытием для увеличения объёма используемых данных. В целом, в выборки данных для обучения и валидации было извлечено 172108 и 25976 интервалограмм, соответственно. Количественная информация о выборках представлена в Таблице 10.

4.2.2 Архитектуры нейронных сетей

Две модели бинарной классификации были реализованы с использованием библиотеки Tensorflow Keras [120]. Для построения классификатора на основе сверточно-рекуррентной нейронной сети (СРНС) использовались слои долгой-краткосрочной памяти (англ. Long short-term memory, LSTM). Качество классификации СРНС сравнивалось с моделью только сверточной нейронной сети (СНС) с целью оценить эффективность наличия слоев LSTM в архитектуре. Архитектура обеих моделей состояла из:

- входного слоя, принимающего конечные последовательности (m = 64);
- ствола с двумя слоями одномерной свертки (англ. 1D convolution, Conv1D) с фильтрами размера 3;
- оператора максимального пулинга для сокращения количества признаков после ствола;
- четырёх блоков остаточной свертки для извлечения признаков RRинтервалограммы;
- финального полносвязного слоя бинарной классификации с сигмоидной функцией активации.

Каждый остаточный блок использовал схему «бутылочного горлышка» по аналогии с архитектурой ResNet [121] для уменьшения количества обучаемых параметров, и включал в себя три последовательных слоя Conv1D с фильтрами размером 1, 3, 1. Вход каждого остаточного блока добавлялся к выходу перед последней полулинейной функцией активации (англ. Rectifier linear unit, ReLU). При первом и четвертом блоках количество каналов умножалось на два, поэтому для преобразования входа был добавлен еще один слой Conv1D. Количество каналов свёртки увеличивалось от 8 до 32, начиная от ствола модели, и заканчивая последними остаточными блоками.

Реализованные модели отличались операциями, выполняемыми между финальным слоем и остаточными блоками. В модели СНС использовался оператор объединения глобальных средних (от англ. global average pooling) для сокращения временных признаков перед заключительным слоем. Модель СРНС включала два последовательных слоя LSTM размерностью 32 и 16 для дополнительного обучения временным флуктуациям между последовательными RR-интервалами. На Рис. 4.1 представлена полная структура более

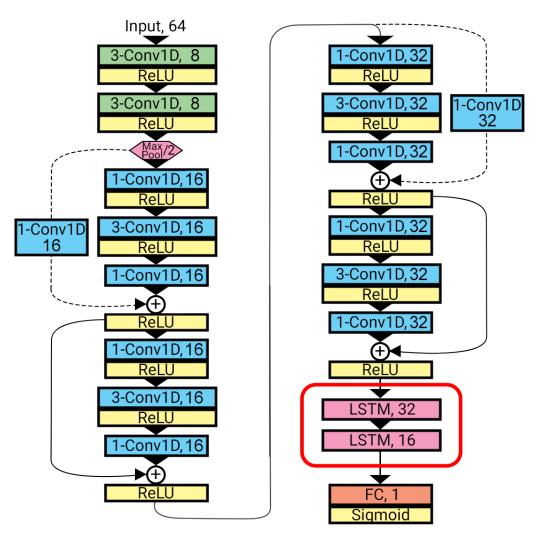


Рисунок 4.1 — Архитектура свёрточно-рекуррентной модели СРНС. Обозначения слоёв соответствуют библиотеке Tensorflow Keras [120].

продвинутой модели СРНС, на Рис. 4.2 представлена структура строго свёрточной модели СНС. В целом, модель СНС состояла из 13368 обучаемых параметров, модель СРНС включала в себя дополнительные 11473 обучаемых параметров за счет слоёв LSTM.

В качестве функции ошибки применялась стандартная бинарная кроссэнтропия [122]. Для решения задачи минимизации ошибки использовался алгоритм Adam [123]. Из-за дисбаланса классов (Таблица 10), во время обучения на наблюдения выборок накладывались веса, обратно пропорциональные долям классов в выборке.

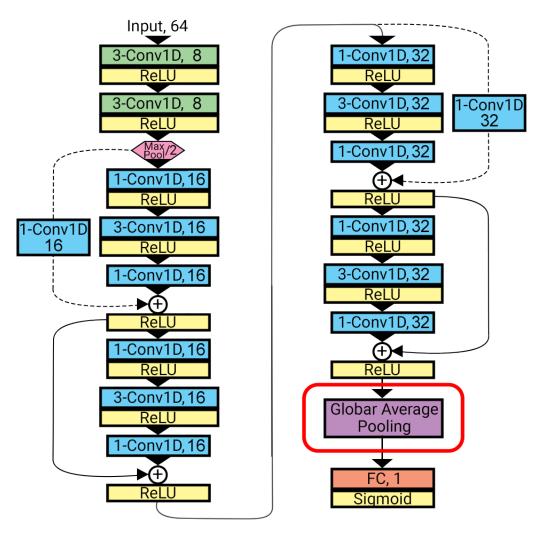


Рисунок 4.2 — Архитектура полностью свёрточной модели СНС. Обозначения слоёв соответствуют библиотеке Tensorflow Keras [120].

4.3 Результаты

Обучение моделей производилось на протяжении 30 эпох. Размер батча — 4, темп обучения — 10^{-5} . На Рисунке 4.3 представлены графики изменения функций ошибки в течение эпох с использованием полной выборки данных при обучении.

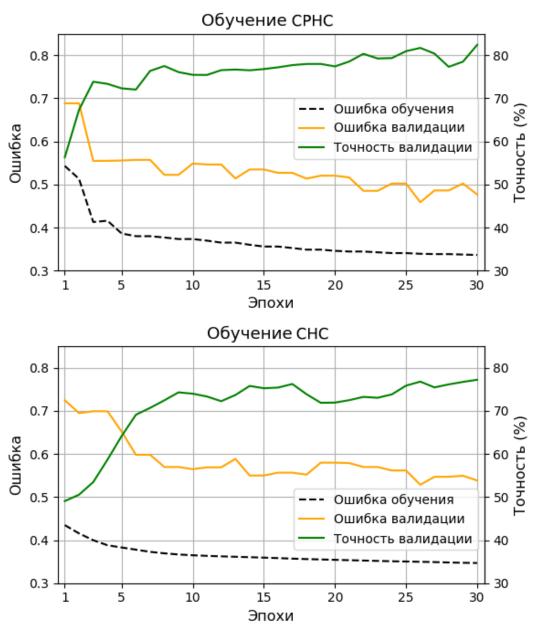


Рисунок 4.3 — Графики изменения функций ошибок при обучении моделей СРНС и СНС с использованием полного набора данных

4.3.1 Экспериментальная валидация и сравнительный анализ качества классификации моделей

Для сравнения качества классификации СРНС и СНС обе модели было проведено 10 раундов вычислительного эксперимента. С каждым раундом по 20% здоровых пациентов и по 20% пациентов с ФП случайным образом отбирались и удалялись из обучающей популяции, и модели обучались на одинаковых популяциях. Из каждого раунда выбирались эпохи с наименьшим значением функции ошибки на валидационной выборке. Для каждого вычислительного

раунда были рассчитаны значения чувствительности, специфичности, точности (доля верных предсказаний) и корреляционного коэффициента Мэтьюса (ККМ) [63]. Использование одинаковых популяций с каждым раундом обучения допускает применение Критерия Уилкоксона для проверки значимости различий мер классификации между моделями.

Таблица 11 — Результаты классификации в сравнении между моделями. Критерий Уилкоксона для связных выборок использовался для проверки значимости разницы между показателями.

Модель	Средний	Средняя	Средняя	Средняя
	KKM	чувствительность	специфичность	точность
СРНС	0.642	71.45%	90.77%	82.47%
CHC	0.588	62.41%	92.57%	79.60%
Критерий	n - 0.04	n < 0.01	m 0.19	m 0.06
Уилкоксона	p = 0.04	m p < 0.01	p = 0.13	p = 0.06

В Таблице 11 представлен отчет классификации. В среднем, модель СРНС со слоями LSTM достигла 0.642 среднего ККМ. Это выше, чем у не имеющей рекуррентной компоненты модели СНС, достигшей 0.588 ККМ, причем критерий Уилкоксона демонстрирует статистически существенную разницу между показателями двух моделей (p < 0.05). Будучи коэффициентом корреляции между между наблюдаемыми и ожидаемыми бинарными классификациями [124], ККМ > 0.6 говорит о значимой предсказательной способности модели СРНС.

Обе модели продемонстрировали сравнительно близкую специфичность (90.77% против 92.77%, p=0.13). Модель СРНС продемонстрировала лучшую чувствительность (71.45% против 62.41%, p<0.01), тем самым показывая лучший результат при идентификации пациентов с «молчащей» патологией, и приводя к более высокому качеству классификации. Интересно, что точность обеих моделей отличается незначимо (82.47% против 79.60%, p=0.06), подтверждая тезис о том, что точность не является наиболее достоверной мерой качества классификации в случае дисбаланса классов в выборках. В целом, из данного результата, можно сделать вывод о том, что последовательные флуктуации RR-интервалов в интервалограммах синусового ритма, распознаваемые рекуррентной компонентой нейронной сети, могут играть существенную роль в диагностике «молчащей» $\Phi\Pi$.

4.3.2 Интерпретация механизмов принятия решений нейронной сети

Непрозрачное устройство моделей и сложность интерпретации является одним из основных недостатков нейронных сетей. Для интерпретации механизма принятия решений модели СРНС, с помощью метода GradCAM++ [125] были сгенерированы карты внимания и выделены участки интервалограмм, на основе которых обученная на полной выборке модель принимает решения в пользу того или иного класса.

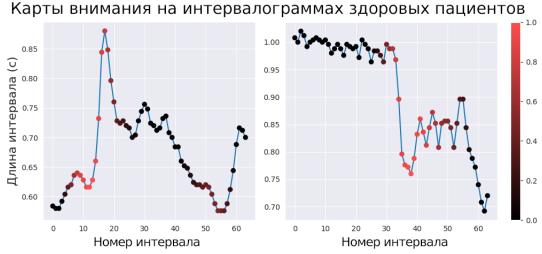


Рисунок 4.4 — Карты внимания на интервалограммах здоровых пациентов из валидационного набора данных. Красным цветом отмечены позиции дискриминации классов.

На Рис. 4.4, 4.5 представлены примеры интервалограмм здоровых пациентов из валидационного набора с выделенными алгоритмом участками дискриминации классов. Согласно исследованным картам внимания, можно эмпирически выделить, что один из подходов идентификации здоровых пациентов (Рис. 4.4) заключается в обнаружении устойчивых склонов RR-интервалов в промежутках между точками изменения направления производной в форме знака \int . Для пациентов с $\Phi\Pi$ (Рис. 4.5) модель обращает внимание на более сложные паттерны, в которых возникает большое количество точек изменения знака производной серии. Данный результат подкрепляет исследования достаточно новых индексов фрагментации сердечного ритма, основывающихся на периодичности точек перегиба в последовательности временных координат

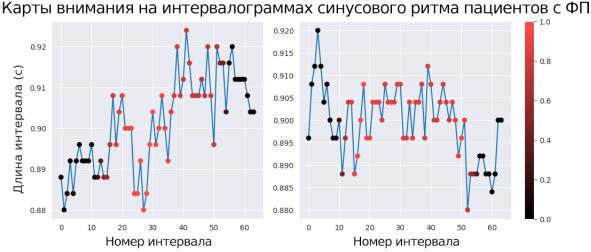


Рисунок 4.5 — Карты внимания на интервалограммах синусового ритма пациентов с $\Phi\Pi$ из валидационного набора данных. Красным цветом отмечены позиции дискриминации классов.

R-пиков. В литературе данные индексы были представлены для дифференциации пациентов с заболеваниями коронарных артерий [95]. В настоящей работе индексы фрагментации PIP и PSS были обнаружены в качестве предикторов в построенных линейных моделях предсказания BPC на ФП (Таблицы 7, 9).

4.4 Дискуссия и выводы

В настоящей главе была изучена возможность применения нейронных сетей для предсказания наступления эпизодов ФП по интервалограммам синусового ритма. Данные из открытых источников использовались для обучения модели, когда как данные СОКБ №1 использовались для валидации. С помощью вычислительного валидационного эксперимента проведено сравнение эффективности классификации между свёрточной и свёрточно-рекуррентной архитектурой модели, а также сделано предположение о механизме принятия решений свёрточно-рекуррентной моделью с помощью карт внимания.

В целом, модель СРНС со слоями LSTM продемонстрировала более высокую эффективность в решении задачи классификации здоровых и больных пациентов. Обученная СРНС достигает 71.45% чувствительности и 90.77% специфичности. Для идентификации здоровых пациентов модель ищет резкие переходы между интервалами сердечных сокращений (Рис. 4.4). Эти резуль-

таты позволяют резюмировать, что данные о флуктуациях сердечного ритма могут быть использованы для предсказания наступления эпизода аритмии, и что анализ временных флуктуаций между сердцебиениями является ключом к более точной диагностике пациентов с нарушениями ритма.

Следует отметить, что в недавней работе [8] использование большей популяции пациентов и более подробной клинической ретроспективы позволило достичь 83.3% точности классификации за 31 день до начала аритмии. Модель, предлагаемая в настоящей работе, в текущих обстоятельствах может быть использована только для 24-часового прогнозирования, поскольку она обучена на данных PhysioNet с ограниченной ретроспективной информацией. С другой стороны, для модельного предсказания, в настоящей работе используются интервалограммы, что является более универсальным биомаркером по сравнению с ЭКГ в 12 отведениях, используемых в [8].

Дальнейший интерес представляет более глобальное ретроспективное исследование. Для подтверждения масштабируемости модели и её способности к обобщению на бо́льшую человеческую популяцию, необходим более широкий и географически разнообразный выбор пациентов. Аналогичным образом необходимо дальнейшее изучение прогностической пригодности данных о вариабельности синусового ритма, удаленных от момента пароксизма ФП. Насущным вопросом дальнейшего анализа является то, возможна ли диагностика ФП по флуктуациям ритма сердца более чем за 24 часа до начала пароксизма аритмии.

Глава 5. Комплекс программ для автоматизированной диагностики $\Phi\Pi$

Модели и методы, предложенные в диссертационной работе, могут быть скомбинированы в единую систему. Разработанная в Главе 2 модель автоматической детекции эпизодов аритмии может использоваться для обнаружения ФП по записи ЭКГ. В случае её отрицательного вывода, обученная в Главе 4 нейросетевая модель может использоваться для идентификации пациентов с «молчащей» ФП и предсказания эпизода аритмии в будущем. Таким образом, предлагаемые в диссертационном исследовании модели могут последовательно использоваться для автоматизированной диагностики болезни. С данной целью они были объединены в общий комплекс программ.

Программная реализация была осуществлена на языке Python 3. Схема комплекса программ представлена на Рис. 5.1. Комплекс состоит из трёх блоков.

Блок 1 принимает на вход подлежащую диагностике запись ЭКГ и набор из предварительно размеченных записей для обучения модели детекции. Модуль чтения ЭКГ принимает записи в открытых форматах European Data Format (EDF) [126] и PhysioBank [46]. Модуль выделения R-пиков, реализованный с помощью библиотеки neurokit [127], производит удаление шумов из диагностируемого сигнала ЭКГ и идентификацию временных координат R-пиков. Выходом блока является набор интервалограмм в представлениях, необходимых для дальнейшей численной обработки моделями. По умолчанию за обучающий набор записей ЭКГ берётся база данных AFDB.

Блок 2 представляет собой реализацию классифицирующей модели из Главы 2. Модуль квантователя принимает интервалограммы обучающего набора в разностном представлении и находит границы квантования методом k-means [104], реализованным в библиотеке scikit-learn [128]. Модуль рассчитывания расстояний сжатия является ключевым вычислительным ядром комплекса программ, и потому имеет параллельную реализацию с помощью библиотеки joblib [129], что позволяет пользоваться вычислительным преимуществами многоядерных систем. В качестве метода сжатия использовался алгоритм gzip в стандартной комплектации языка Python. Выходом блока является автоматическая разметка записи ЭКГ на два ритма, соответствующая

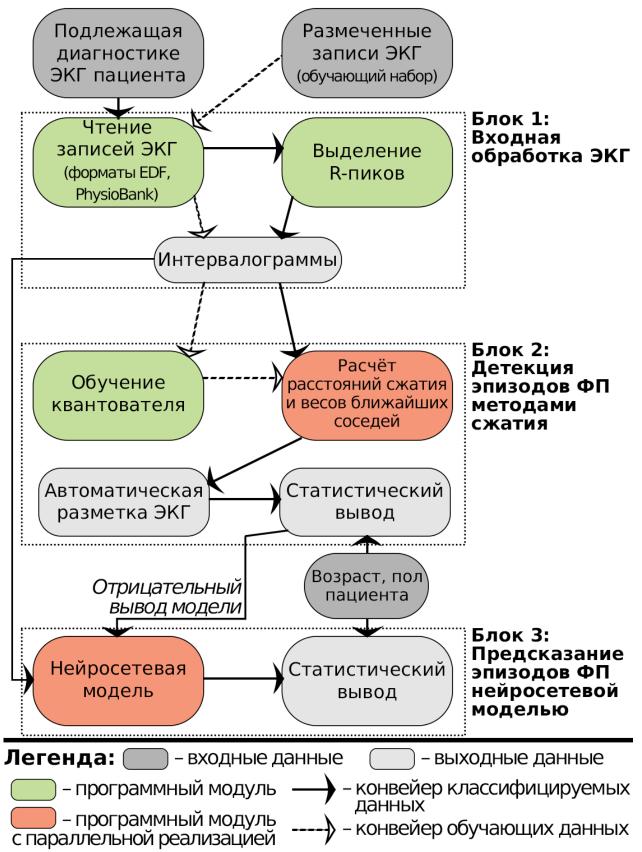


Рисунок 5.1 — Схема разработанного комплекса программ. Внизу изображения представлена легенда цветовых обозначений и стрелок конвейера данных.

присвоенными моделью классам интервалограмм, и вероятность наличия эпизодов $\Phi\Pi$ у пациента на представленной записи. **Блок 3** применяется в случае отрицательного вывода предыдущего блока детекции ФП. Ритмограммы синусового ритма принимаются для обработки сверточно-рекуррентной моделью, предложенной и обученной в Главе 4. Благодаря библиотеке Tensorflow Keras [120], нейросетевой программный модуль оптимизирован под высокопроизводительные параллельные вычисления. Выводом блока является вероятность возникновения эпизода ФП в 24-часовой промежуток после записи.

Для вывода вероятностей наличия $\Phi\Pi$ блоками 2 и 3 также принимаются возраст и пол пациента. Информация о пациенте используется для аппроксимации приорной вероятности $P(\Phi\Pi)$ наличия $\Phi\Pi$ по опубликованным данным распространенности болезни в возрастных группах [20] (приорная вероятность может также быть задана вручную). Байесовская вероятность для позитивного вывода модели находится по формуле:

$$P(\Phi\Pi|Modenb^{+}) = \frac{Se \times P(\Phi\Pi)}{Se \times P(\Phi\Pi) + (1 - Sp) \times (1 - P(\Phi\Pi))}.$$
 (5.1)

Здесь $Modenb^+$ — это позитивный вывод модели, Se и Sp — чувствительность и специфичность модели в терминах вероятности. Для модели детекции $\Phi\Pi$ методами сжатия чувствительность и специфичность зависит от разностного представления и окна разбиения интервалограммы (Таблица 6): в наилучшем варианте Se=0.964 и Sp=0.977. Для предсказания возникновения $\Phi\Pi$ моделью СРНС, согласно Таблице 11, Se=0.715 и Sp=0.908.

При применении моделей к наборам из l интервалограмм в случае k позитивных выводов, составные чувствительность и специфичность повторяющегося вывода (с предполагаемой независимостью тестов) определяются по формулам $CSe = Se^k \times (1-Se)^{l-k}$ и $CSp = 1-(1-Sp)^k \times Sp^{l-k}$, заменяя чувствительность/специфичность единичного вывода в (5.1). Данным образом статистический вывод приспосабливается к работе с длительными записями ЭКГ, разделяемыми на несколько непересекающихся окон интервалограмм.

Разработанный комплекс программ может использоваться для автоматизированной диагностики $\Phi\Pi$ и поддержки принятия врачебных решений специалистами. Все используемые внешние библиотеки имеют открытый исходный код, вследствие чего вся система и отдельные её блоки могут быть адаптированы для любых устройств. Как уже было указано в Главе 2, Юлок детекции $\Phi\Pi$ наиболее требователен к реализации gzip, который является общим

алгоритмом сжатия информации с повсеместным применением, и потому оптимизируемым на уровне оборудования. Данный блок может найти применение на носимых устройствах мониторинга ЭКГ с низкой стоимостью и электропотреблением. С другой стороны, применяемая в блоке 3 нейросеть требует более существенных вычислительных затрат. Однако развитие ускорителей линейных вычислений в процессорах с низким электропотреблением [130] открывает перспективы применения подобных моделей в портативных системах.

Блоки комплекса программ были зарегистрирован в качестве объекта интеллектуальной собственности — программы для ЭВМ [142].

Заключение

В рамках настоящей диссертационной работы были проведены разработка и исследование моделей, направленных на анализ интервалограмм в диагностике фибрилляции предсердий. Разработанные модели включают классификатор ФП, позволяющий проводить детектирование эпизодов аритмии, линейные статистические модели, предсказывающие характеристики ФП по нормальному синусовому ритму, и нейросетевую модель, которая прогнозирует наступление эпизода аритмии у пациента. Ключевая позиция новизны работы заключается подтвержденная комплексными вычислительными экспериментами возможность использования малых выборок для обучения и применения модели классификации временных последовательностей, что является её приниципиальным достоинством по сравнению с другими опубликованными методами детекции аритмии. Среди других аспектов новизны выделяются найденные регрессионным моделированием взаимосвязи между нормальным синусовым ритмом и патологическим ритмом ФП. Разработанные модели были объединены в комплекс программ поддержки принятия врачебных решений.

Основные результаты работы заключаются в следующем.

- 1. Разработана модель детекции ФП, использующая конечно-разностное представление интервалограммы, квантование сигнала и алгоритмы сжатия информации для классификации временных последовательностей. Универсальные методы сжатия были впервые задействованы для классификации сердечных ритмов. При использовании окна интервалограммы, соответствующем 90-120 секундам записи ЭКГ, модель достигает 96.37% средней чувствительности, 97.74% средней специфичности и 0.935 среднего ККМ в рамках экспериментальной валидации с применением полной базы данных МІТ-ВІН АҒОВ. При более узком размере окна, соответствующем 22-30 секундам записи ЭКГ, модель достигает 93.89%, 91.87% и 0.854 средних чувствительности, специфичности и ККМ соответственно. Наилучшее качество классификации было достигнуто с использованием впервые предложенного метода пятиточечного Δ5RR-представления интервалограммы.
- 2. Предложенная модель классификации временных последовательностей не требует больших объёмов данных для обучения и, согласно результа-

там вычислительных экспериментов, позволяет проводить достоверную классификацию используя обучающую выборку из 10-20 наблюдений. Впервые предложен подход к классификации сердечных ритмов в парадигме обучения с малым количеством проб без использования приорных знаний. Низкие требования к объёму данных дают обоснование вычислительной эффективности методологии и допускают её применение на носимых устройствах с низким электропотреблением.

- 3. Результаты регрессионного моделирования с индексами ВРС демонстрируют связь патологического ритма $\Phi\Pi$ с флуктуациями нормального синусового ритма. Впервые были построены линейные модели для предсказания показателей ВРС при $\Phi\Pi$, достигающие значений скорректированного $R^2>0.6$, и связывающие ключевые характеристики быстрой и медленной вариабельности $\Phi\Pi$ со вторым и третьим моментом распределения интервалограммы на синусовом ритме. Показано, что характеристика плотности вероятности ритма при $\Phi\Pi$ имеет взаимосвязь с длительностью эпизода аритмии у пациента.
- 4. Разработаны модели нейронных сетей, предсказывающие наличие эпизодической формы ФП у пациента по интервалограммам нормального
 синусового ритма за сутки до наступления эпизода аритмии. Экспериментальная валидация моделей была проведена на региональной
 популяции пациентов: средние точность, чувствительность, специфичность и ККМ наилучшей модели СРНС составили 82.47%, 71.45%,
 90.77% и 0.642 соответственно. Включение рекуррентной компоненты
 в архитектуру нейронной сети улучшило чувствительность классификации, что подтвердило важность обучения флуктуациям ритма для
 предсказания наступления аритмии. Карты внимания модели демонстрируют паттерны принятия решений, связанные с фрагментацией
 сердечного ритма.
- 5. Разработан и внедрён комплекс программ, комбинирующий предложенную модель детекции эпизодов ФП с моделью предсказания наступления аритмии в единую систему. Комплекс программ может использоваться для ранней диагностики ФП и поддержки принятия врачебных решений. Программные модули комплекса не используют проприетарных решений и потому могут быть реализованы на устройствах любого типа.

Помимо задачи анализа сердечных ритмов, модель классификации методами сжатия нашла применение в задаче детекции субъектов с дислексией путём анализа сигналов отслеживания взгляда [135].

Дальнейшая разработка темы может следовать нескольким перспективным направлениям. Модель детекции ФП может быть распространена на многоклассовую классификацию нескольких видов аритмий. Интересны возможности дальнейшей модификации модели классификации путем применения моделей конечного контекста в качестве специализированных методов сжатия, использования нормализованного диаметра сжатия для улучшения классификации с малым количеством проб. Методология может быть расширена на другие разновидности медицинских данных и биологических сигналов.

Кроме того, при наличии большего количества ретроспективных данных пациентов, регрессионные линейные модели с индексами ВРС могут быть приведены к моделям рисков развития ФП у пациентов. Дальнейшее внедрение модели предсказания эпизода аритмии по синусовому ритму может быть также достигнуто при наличии расширенных объемов данных. Интерес представляет и применение других нейросетевых архитектур — сиамских нейронных сетей и «трансформеров».

Благодарности. Автор благодарит научного руководителя, д.ф.-м.н. Соловьёву Ольгу Эдуардовну за неоценимую помощь и наставления при подготовке диссертационной работы. Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Ушенину Константину Сергеевичу и к.м.н. Божко Якову Григорьевичу за поддержку в проведении исследований и консультации. Диссертационные исследования проведены при финансовой поддержке гос. темы ИИФ УрО РАН №122022200089-4, гос. темы УГМУ №121040500248-7 и Программы «Приоритет 2030» УрФУ.

Список сокращений и условных обозначений

 $\Phi\Pi$ — Фибрилляция предсердий

ЭКГ — Электрокардиограмма

ВРС — Вариабельность ритма сердца

ЧСС — Частота сердечных сокращений

AFDB — Открытая база данных МІТ-ВІН Atrial Fibrillation Database

ККМ — Коэффициент корреляции Мэтьюса

LTAFDB — Открытая база данных Long Term Atrial Fibrillation Database

СОКБ N = 1 — Свердловская областная клиническая больница N = 1

СРНС — Сверточно-рекуррентная нейронная сеть

СНС — Сверточная нейронная сеть

Словарь терминов

Синусовый узел — морфологическая структура в правом предсердии, стимулирующая сокращения сердца.

Синусовый ритм — ритм здорового сердца, целиком контролируемый синусовым узлом.

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенная аритмия, характеризуемая утерей синусовым узлом контроля за ритмом сердца, ведущая к учащенным квази-хаотическим сокращениям сердца.

Интервалограмма — последовательность из временных интервалов между сердечными сокращениями.

RR-интервал — элемент интервалограммы, определяемый в качестве длины между координатами R-пиков на электрокардиограмме.

 ΔRR -интервалограмма, $\Delta 5RR$ -интервалограмма — интервалограммы в разностном виде, использующие численную ΔRR или $\Delta 5RR$ схему.

Вариабельность ритма сердца — флуктуации RR-интервалов на интервалограмме, оцениваемые с помощью ряда специализированных математических индексов.

Список литературы

- 1. Nattel, S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on [Tekct] / S. Nattel // Nature. -2002. Vol. 415, no. 6868. P. 219-226.
- 2. Φ илатов А. Г. Тарашвили, Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий [Текст] / Э. Г. Филатов А. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. 2012. Т. 9, № 2. С. 5—13.
- 3. Wyndham, C. R. Atrial Fibrillation: The Most Common Arrhythmia [Tekct] / C. R. Wyndham // Texas Heart Institute Journal. 2000. Vol. 27, no. 3. P. 257—267.
- 4. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes [Текст] / L. Staerk [et al.] // Circulation Research. 2017. Vol. 120, no. 9. P. 1501—1517.
- 5. Barbarossa, A. Silent Atrial Fibrillation: A Critical Review [Текст] / A. Barbarossa, F. Guerra, A. Capucci // Journal of Atrial Fibrillation. 2014. Vol. 7, no. 3. P. 1138.
- 6. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications [Текст] / S. Nattel [et al.] // European Heart Journal. 2014. Vol. 35, no. 22. P. 1448—1456.
- 7. A Review on the State of the Art in Atrial Fibrillation Detection Enabled by Machine Learning [Tekct] / A. Rizwan [et al.] // IEEE Reviews in Biomedical Engineering. 2020. Vol. 14. P. 219—239.
- 8. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction [Tekct] / Z. I. Attia [et al.] // The Lancet. 2019. Vol. 394, no. 10201. P. 861—867.
- 9. Faust, O. A Review of Atrial Fibrillation Detection Methods as a Service [Текст] / O. Faust, E. J. Ciaccio, U. R. Acharya // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. Vol. 17, no. 9. P. 3093.

- 10. "Low-Resource" Text Classification: A Parameter-Free Classification Method with Compressors [Текст] / Z. Jiang [et al.] // Findings of the Association for Computational Linguistics: ACL 2023. 2023. P. 6810—6828.
- 11. D'Aloia, M. Noisy ECG Signal Analysis for Automatic Peak Detection [Tekct] / M. D'Aloia, A. Longo, M. Rizzi // Information. 2019. Vol. 10, no. 2. P. 35.
- 12. Can Wearable Devices Accurately Measure Heart Rate Variability? A Systematic Review [Tekct] / K. Georgiou [et al.] // Folia Medica. 2018. Vol. 60, no. 1. P. 7—20.
- 13. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? [Текст] / M. L. Appel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 1989. Vol. 14, no. 5. P. 1139—1148.
- 14. Баевский, P. M. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения [Текст] / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. N = 3. C. 108 127.
- 15. Larburu, N. Comparative study of algorithms for Atrial Fibrillation detection [Текст] / N. Larburu, T. Lopetegi, I. Romero // 2011 Computing in Cardiology. IEEE. 2011. Р. 265—268.
- 16. Ventricular response in atrial fibrillation: random or deterministic? [Τεκcτ] / K. M. Stein [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999. Vol. 277, no. 2. H452—H458.
- 17. Lombardi, F. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality [Tekct] / F. Lombardi // Circulation. 2000. Vol. 101, no. 1. P. 8—10.
- 18. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke [Tekct] / F. Pistoia [et al.] // Cardiology Clinics. -2016. Vol. 34, no. 2. P. 255-268.
- 19. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis [Tekct] / P. Rattanawong [et al.] // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2018. Vol. 51. P. 91—104.
- 20. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации [Текст] / Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. 2022. Т. 62, № 4. С. 12—19.

- 21. Estimating the current and future prevalence of atrial fibrillation in the Australian adult population [Текст] / J. Ball [et al.] // Medical Journal of Australia. 2015. Vol. 202, no. 1. Р. 32—35.
- 22. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil [Tekct] / M. S. Marcolino [et al.] // EP Europace. 2015. Vol. 17, no. 12. P. 1787—1790.
- 23. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China [Tekct] / X. Du [et al.] // Heart. 2021. Vol. 107, no. 7. P. 535—541.
- 24. Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Medicare Beneficiaries: 1993–2007 [Teκcτ] / J. P. Piccini [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2012. Vol. 5, no. 1. P. 85—93.
- 25. Friberg, L. Atrial fibrillation prevalence revisited [Текст] / L. Friberg, L. Bergfeldt // Journal of Internal Medicine. 2013. Vol. 274, no. 5. P. 461—468.
- 26. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 [Tekct] / B. P. Krijthe [et al.] // European Heart Journal. 2013. Vol. 34, no. 35. P. 2746—2751.
- 27. Population screening of 75-and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP) [Tekct] / L. Friberg [et al.] // EP Europace. 2013. Vol. 15, no. 1. P. 135—140.
- 28. The risk of atrial fibrillation in the general male population: a lifetime follow-up of 50-year-old men [Teκcτ] / Z. Mandalenakis [et al.] // EP Europace. 2015. Vol. 17, no. 7. P. 1018—1022.
- 29. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference [Tekct] / R. B. Schnabel [et al.] // EP Europace. 2023. Vol. 25, no. 1. P. 6—27.
- 30. The rhythm of the heart in active elderly subjects [Текст] / A. J. Camm [et al.] // American Heart Journal. 1980. Vol. 99, no. 5. Р. 598—603.
- 31. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults [Текст] / В. М. Psaty [et al.] // Circulation. 1997. Vol. 96, no. 7. P. 2455—2461.

- 32. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study [Tekct] / E. J. Benjamin [et al.] // JAMA. 1994. Vol. 271, no. 11. P. 840—844.
- 33. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study [Tekct] / T. S. Potpara [et al.] // International Journal of Cardiology. 2013. Vol. 168, no. 5. P. 4744—4749.
- 34. Holter monitoring in patients with mitral stenosis and sinus rhythm [Текст] / D. Ramsdale [et al.] // European Heart Journal. 1987. Vol. 8, no. 2. P. 164—170.
- 35. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care [Текст] / С. W. Israel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2004. Vol. 43, no. 1. Р. 47—52.
- 36. *Струтынский*, *А. В.* Электрокардиограмма: анализ и интерпретация [Текст] / А. В. Струтынский. МЕДпресс-информ, 2023.
- 37. Ambulatory ECG Monitoring in Atrial Fibrillation Management [Текст] / S. Z. Rosero [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases. 2013. Vol. 56, no. 2. P. 143—152.
- 38. Portet, F. P wave detector with PP rhythm tracking: evaluation in different arrhythmia contexts [Текст] / F. Portet // Physiological Measurement. 2008. Vol. 29, no. 1. P. 141.
- 39. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [Tekct] / V. Fuster [et al.] // EP Europace. 2006. Vol. 8, no. 9. P. 651—745.
- 40. Einthoven, W. On the variability of the size of the pulse in cases of auricular fibrillation [Текст] / W. Einthoven, J. A. Korteweg // Heart. 1915. Vol. 6. Р. 107.

- 41. Computer Analysis of the RR Interval-Contractility Relationship during Random Stimulation of the Isolated Heart [Τεκcτ] / F. L. Meijler [et al.] // Circulation Research. 1968. Vol. 22, no. 5. P. 695—702.
- 42. Analysis of R-R Intervals in Patients with Atrial Fibrillation at Rest and During Exercise [Текст] / В. К. Bootsma [et al.] // Circulation. 1970. Vol. 41, no. 5. Р. 783—794.
- 43. Gersch, W. Cardiac arrhythmia classification: A heart-beat interval—Markov chain approach [Текст] / W. Gersch, D. M. Eddy, E. Dong Jr // Computers and Biomedical Research. 1970. Vol. 3, no. 4. Р. 385—392.
- 44. Gersch, W. PVC detection by the heart-beat interval data—Markov chain approach [Tekct] / W. Gersch, P. Lilly, E. Dong Jr // Computers and Biomedical Research. 1975. Vol. 8, no. 4. P. 370—378.
- 45. Moody, G. A new method for detecting atrial fibrillation using RR intervals [Текст] / G. Moody // Proceedings of Computers in Cardiology. 1983. Vol. 10. P. 227—230.
- 46. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals [Tekct] / A. L. Goldberger [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 101, no. 23. e215—e220.
- 47. Tateno, K. Automatic detection of atrial fibrillation using the coefficient of variation and density histograms of RR and Δ RR intervals [Tekct] / K. Tateno, L. Glass // Medical and Biological Engineering and Computing. 2001. Vol. 39. P. 664—671.
- 48. Identifying chaos from heart rate: The right task? [Текст] / U. Freitas [et al.] // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2009. Vol. 19, no. 2.
- 49. Park, J. Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot [Текст] / J. Park, S. Lee, M. Jeon // BioMedical Engineering OnLine. 2009. Vol. 8. Р. 1—12.
- 50. Sarkar, S. A Detector for a Chronic Implantable Atrial Tachyarrhythmia Monitor [Tekct] / S. Sarkar, D. Ritscher, R. Mehra // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2008. Vol. 55, no. 3. P. 1219—1224.

- 51. Lian, J. A Simple Method to Detect Atrial Fibrillation Using RR Intervals [Tekct] / J. Lian, L. Wang, D. Muessig // The American Journal of Cardiology. 2011. Vol. 107, no. 10. P. 1494—1497.
- 52. A novel application for the detection of an irregular pulse using an iPhone 4S in patients with atrial fibrillation [Tekct] / D. D. McManus [et al.] // Heart Rhythm. 2013. Vol. 10, no. 3. P. 315—319.
- 53. Automatic Real Time Detection of Atrial Fibrillation [Текст] / S. Dash [et al.] // Annals of Biomedical Engineering. 2009. Vol. 37. P. 1701—1709.
- 54. Lake, D. E. Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices [Tekct] / D. E. Lake, J. R. Moorman // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2011. Vol. 300, no. 1. H319—H325.
- 55. Petrėnas, A. Low-complexity detection of atrial fibrillation in continuous long-term monitoring [Tekct] / A. Petrėnas, V. Marozas, L. Sörnmo // Computers in Biology and Medicine. 2015. Vol. 65. P. 184—191.
- 56. A Novel Method for Detection of the Transition Between Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm [Tekct] / C. Huang [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2010. Vol. 58, no. 4. P. 1113—1119.
- 57. Time-Varying Coherence Function for Atrial Fibrillation Detection [Τεκcτ] / J. Lee [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2013. Vol. 60, no. 10. P. 2783—2793.
- 58. A Real-Time Atrial Fibrillation Detection Algorithm Based on the Instantaneous State of Heart Rate [Tekct] / X. Zhou [et al.] // PLOS One. 2015. Vol. 10, no. 9. e0136544.
- 59. A Support Vector Machine approach for reliable detection of atrial fibrillation events [Текст] / R. Colloca [et al.] // Computing in Cardiology 2013. IEEE. 2013. P. 1047—1050.

- 60. Andersen, R. S. A novel approach for automatic detection of Atrial Fibrillation based on Inter Beat Intervals and Support Vector Machine [Teκcr] / R. S. Andersen, E. S. Poulsen, S. Puthusserypady // 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE. 2017. P. 2039—2042.
- 61. Probability density distribution of delta RR intervals: a novel method for the detection of atrial fibrillation [Tekct] / Y. Li [et al.] // Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine. 2017. Vol. 40. P. 707—716.
- 62. Andersen, R. S. A deep learning approach for real-time detection of atrial fibrillation [Текст] / R. S. Andersen, A. Peimankar, S. Puthusserypady // Expert Systems with Applications. 2019. Vol. 115. Р. 465—473.
- 63. Matthews, B. W. Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme [Текст] / B. W. Matthews // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Protein Structure. 1975. Vol. 405, no. 2. P. 442—451.
- 64. Chicco, D. The Matthews correlation coefficient (MCC) should replace the ROC AUC as the standard metric for assessing binary classification [Tekct] / D. Chicco, G. Jurman // BioData Mining. 2023. Vol. 16, no. 1. P. 4.
- 65. Ladavich, S. Rate-independent detection of atrial fibrillation by statistical modeling of atrial activity [Текст] / S. Ladavich, B. Ghoraani // Biomedical Signal Processing and Control. 2015. Vol. 18. Р. 274—281.
- 66. Wavelet Entropy Automatically Detects Episodes of Atrial Fibrillation from Single-Lead Electrocardiograms [Текст] / J. Ródenas [et al.] // Entropy. 2015. Vol. 17, no. 9. Р. 6179—6199.
- 67. Asgari, S. Automatic detection of atrial fibrillation using stationary wavelet transform and support vector machine [Текст] / S. Asgari, A. Mehrnia, M. Moussavi // Computers in Biology and Medicine. 2015. Vol. 60. P. 132—142.
- 68. Detecting atrial fibrillation by deep convolutional neural networks [Текст] / Y. Xia [et al.] // Computers in Biology and Medicine. 2018. Vol. 93. P. 84—92.

- 69. Detection of occult paroxysmal atrial fibrillation [Текст] / A. Petrėnas [et al.] // Medical & biological engineering & computing. 2015. Vol. 53. P. 287—297.
- 70. Model-Based Atrial Fibrillation Detection [Tekct] / P. De Carvalho [et al.] // ECG Signal Processing, Classification and Interpretation: A Comprehensive Framework of Computational Intelligence. Springer, 2012. P. 99—133.
- 71. *Колмогоров*, *А. Н.* Три подхода к определению понятия "количество информации" [Текст] / А. Н. Колмогоров // Проблемы передачи информации. 1965. Т. 1, \mathbb{N} 1. С. 3—11.
- 72. Звонкин, А. К. Сложность конечных объектов и обоснование понятий информации и случайности с помощью теории алгоритмов [Текст] / А. К. Звонкин, Л. А. Левин // Успехи математических наук. 1970. Т. 25, № 6. С. 85—127.
- 73. Левенштейн, В. И. Двоичные коды с исправлением выпадений, вставок и замещений символов [Текст] / В. И. Левенштейн // Доклады Академии наук. 1965. Т. 163, № 4. С. 845—848.
- 74. Communication complexity of document exchange [Текст] / G. Cormode [et al.] // Proceedings of the eleventh annual ACM-SIAM symposium on Discrete algorithms. 2000. P. 197—206.
- 75. Varré, J. Transformation distances: a family of dissimilarity measures based on movements of segments [Teκcτ] / J. Varré, J. Delahaye, E. Rivals // Bioinformatics. 1999. Vol. 15, no. 3. P. 194—202.
- 76. Information distance [Tekct] / C. H. Bennett [et al.] // IEEE Transactions on Information Theory. 1998. Vol. 44, no. 4. P. 1407—1423.
- 77. The similarity metric [Tekct] / M. Li [et al.] // IEEE Transactions on Information Theory. 2004. Vol. 50, no. 12. P. 3250—3264.
- 78. Cilibrasi, R. Clustering by Compression [Текст] / R. Cilibrasi, P. M. Vitányi // IEEE Transactions on Information theory. 2005. Vol. 51, no. 4. P. 1523—1545.
- 79. Koonin, E. The emerging paradigm and open problems in comparative genomics [Текст] / E. Koonin // Bioinformatics. 1999. Vol. 15, no. 4. P. 265—266.

- 80. Compression-based classification of biological sequences and structures via the universal similarity metric: experimental assessment [Teκcτ] / P. Ferragina [et al.] // BMC Bioinformatics. 2007. Vol. 8. P. 1—20.
- 81. Pelta, D. A. Protein Structure Comparison through Fuzzy Contact Maps and the Universal Similarity Metric [Текст] / D. A. Pelta, J. R. Gonzalez, N. Krasnogor // EUSFLAT Conf. 2005. P. 1124—1129.
- 82. *Ito*, *K.* Clustering the Normalized Compression Distance for Influenza Virus Data [Tekct] / K. Ito, T. Zeugmann, Y. Zhu // Algorithms and Applications: Essays Dedicated to Esko Ukkonen on the Occasion of His 60th Birthday. Springer, 2010. P. 130—146.
- 83. *Machado*, *J. T.* Computational analysis of the SARS-CoV-2 and other viruses based on the Kolmogorov's complexity and Shannon's information theories [Текст] / J. T. Machado, J. M. Rocha-Neves, J. P. Andrade // Nonlinear Dynamics. 2020. Vol. 101, no. 3. P. 1731—1750.
- 84. Cohen, A. R. Normalized Compression Distance of Multisets with Applications [Текст] / A. R. Cohen, P. M. Vitányi // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 2014. Vol. 37, no. 8. Р. 1602—1614.
- 85. Axelsson, S. The Normalised Compression Distance as a file fragment classifier [Tekct] / S. Axelsson // Digital Investigation. 2010. Vol. 7. S24—S31.
- 86. Carvalho, J. M. Compression-Based Classification of ECG Using First-Order Derivatives [Текст] / J. M. Carvalho, S. Brás, A. J. Pinho // Intelligent Technologies for Interactive Entertainment: 10th EAI International Conference, INTETAIN 2018, Guimarães, Portugal, November 21-23, 2018, Proceedings 10. Springer. 2019. P. 27—36.
- 87. Leung-Yan-Cheong, S. Some equivalences between Shannon entropy and Kolmogorov complexity [Текст] / S. Leung-Yan-Cheong, T. Cover // IEEE Transactions on Information Theory. 1978. Vol. 24, no. 3. Р. 331—338.
- 88. *Макаров*, Л. М. Исторические этапы развития холтеровского мониторирования ЭКГ [Текст] / Л. М. Макаров // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 14. С. 56—58.

- 90. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms [Tekct] / F. Shaffer, J. P. Ginsberg // Frontiers in Public Health. 2017. Vol. 5. P. 258.
- 91. Khan, A. A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system [Текст] / A. A. Khan, G. Y. Lip, A. Shantsila // European Journal of Clinical Investigation. 2019. Vol. 49, no. 11. e13174.
- 92. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R–R interval [Текст] / M. Toichi [et al.] // Journal of the Autonomic Nervous System. 1997. Vol. 62, no. 1. P. 79—84.
- 93. Using Lorenz plot and Cardiac Sympathetic Index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy [Tekct] / J. Jeppesen [et al.] // 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE. 2014. P. 4563—4566.
- 94. Area asymmetry of heart rate variability signal [Tekct] / C. Yan [et al.] // Biomedical Engineering Online. 2017. Vol. 16. P. 1—14.
- 95. Costa, M. D. Heart Rate Fragmentation: A New Approach to the Analysis of Cardiac Interbeat Interval Dynamics [Tekct] / M. D. Costa, R. B. Davis, A. L. Goldberger // Frontiers in Physiology. 2017. Vol. 8. P. 255.
- 96. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study [Teκcτ] / R. B. Schnabel [et al.] // The Lancet. 2009. Vol. 373, no. 9665. P. 739—745.
- 97. Simple Risk Model Predicts Incidence of Atrial Fibrillation in a Racially and Geographically Diverse Population: the CHARGE-AF Consortium [Tekct] / A. Alonso [et al.] // Journal of the American Heart Association. 2013. Vol. 2, no. 2. e000102.
- 98. Prediction of Atrial Fibrillation in a Racially Diverse Cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [Tekct] / A. Alonso [et al.] // Journal of the American Heart Association. 2016. Vol. 5, no. 2. e003077.
- 99. Evaluation of a Prediction Model for the Development of Atrial Fibrillation in a Repository of Electronic Medical Records [Текст] / M. J. Kolek [et al.] // JAMA Cardiology. 2016. Vol. 1, no. 9. Р. 1007—1013.

- 100. Development and Validation of a Prediction Model for Atrial Fibrillation Using Electronic Health Records [Текст] / О. L. Hulme [et al.] // JACC: Clinical Electrophysiology. 2019. Vol. 5, no. 11. Р. 1331—1341.
- 101. Performance of Atrial Fibrillation Risk Prediction Models in Over 4 Million Individuals [Текст] / S. Khurshid [et al.] // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2021. Vol. 14, no. 1. e008997.
- 102. Predicting atrial fibrillation in primary care using machine learning [Tekct] / N. R. Hill [et al.] // PLOS One. -2019. Vol. 14, no. 11. e0224582.
- 103. Fornberg, B. Generation of Finite Difference Formulas on Arbitrarily Spaced Grids [Текст] / B. Fornberg // Mathematics of Computation. 1988. Vol. 51, no. 184. P. 699—706.
- 104. The border k-means clustering algorithm for one dimensional data [Tekct] / R. Froese [et al.] // 2022 IEEE International Conference on Big Data and Smart Computing (BigComp). IEEE. 2022. P. 35—42.
- 105. Gailly, J.-l. GNU gzip [Текст] / J.-l. Gailly, M. Adler // GNU Operating System. 1992. Р. 8—18.
- 106. Efron, B. Bootstrap methods: another look at the jackknife [Текст] / B. Efron // Breakthroughs in statistics: Methodology and distribution. Springer, 1992. P. 569—593.
- 107. Benjamini, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing [Текст] / Y. Benjamini, Y. Hochberg // Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology. 1995. Vol. 57, no. 1. P. 289—300.
- 108. Generalizing from a Few Examples: A Survey on Few-shot Learning [Текст] / Y. Wang [et al.] // ACM Computing Surveys. 2020. Vol. 53, no. 3. P. 1—34.
- 109. Few-shot transfer learning for personalized atrial fibrillation detection using patient-based siamese network with single-lead ECG records [Tekct] / Y. Ng [et al.] // Artificial Intelligence in Medicine. -2023. Vol. 144. e102644.
- 110. Abdelfattah, M. S. Gzip on a chip: high performance lossless data compression on FPGAs using OpenCL [Текст] / M. S. Abdelfattah, A. Hagiescu, D. Singh // Proceedings of the International Workshop on OpenCL 2013 & 2014. 2014. Р. 1—9.

- 111. Compressed Deep Learning to Classify Arrhythmia in an Embedded Wearable Device [Tekct] / K.-S. Lee [et al.] // Sensors. 2022. Vol. 22, no. 5. P. 1776.
- 112. Rethinking Bias-Variance Trade-off for Generalization of Neural Networks [Tekct] / Z. Yang [et al.] // International Conference on Machine Learning. PMLR. 2020. P. 10767—10777.
- 113. Petrutiu, S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans [Tekct] / S. Petrutiu, A. V. Sahakian, S. Swiryn // EP Europace. 2007. Vol. 9, no. 7. P. 466—470.
- 114. Modern Information Retrieval: A Brief Overview [Текст] / A. Singhal [et al.] // IEEE Data Engineering Bulletin. 2001. Vol. 24, no. 4. P. 35—43.
- 115. Zou, H. Regularization and Variable Selection Via the Elastic Net [Текст] / H. Zou, T. Hastie // Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology. 2005. Vol. 67, no. 2. P. 301—320.
- 116. De Mol, C. Elastic-net regularization in learning theory [Текст] / С. De Mol, E. De Vito, L. Rosasco // Journal of Complexity. 2009. Vol. 25, no. 2. P. 201—230.
- 117. Akaike, H. A New Look at the Statistical Model Identification [Tekct] / H. Akaike // IEEE Transactions on Automatic Control. 1974. Vol. 19, no. 6. P. 716—723.
- 118. Heart rate variability [Tekct] / C. M. van Ravenswaaij-Arts [et al.] // Annals of Internal Medicine. 1993. Vol. 118, no. 6. P. 436—447.
- 119. Malik, M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology [Текст] / M. Malik // Annals of Noninvasive Electrocardiology. 1996. Vol. 1, no. 2. P. 151—181.
- 120. Gulli, A. Deep learning with Keras [Текст] / A. Gulli, S. Pal. Packt Publishing Ltd, 2017.

- 121. Deep Residual Learning for Image Recognition [Текст] / K. He [et al.] // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016. P. 770—778.
- 122. Dive into Deep Learning [Текст] / A. Zhang [et al.]. Cambridge University Press, 2023.
- 123. Kingma, D. P. Adam: A Method for Stochastic Optimization [Текст] / D. P. Kingma, J. Ba // arXiv preprint arXiv:1412.6980. 2014.
- 124. Boughorbel, S. Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric [Tekct] / S. Boughorbel, F. Jarray, M. El-Anbari // PLOS One. -2017. Vol. 12, no. 6. e0177678.
- 125. Grad-CAM++: Generalized Gradient-Based Visual Explanations for Deep Convolutional Networks [Tekct] / A. Chattopadhay [et al.] // IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV). IEEE. 2018. P. 839—847.
- 126. Kemp, B. European data format 'plus' (EDF+), an EDF alike standard format for the exchange of physiological data [Текст] / B. Kemp, J. Olivan // Clinical Neurophysiology. 2003. Vol. 114, no. 9. P. 1755—1761.
- 127. NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing [Текст] / D. Makowski [et al.] // Behavior Research Methods. 2021. P. 1—8.
- 128. Scikit-learn: Machine Learning in Python [Текст] / F. Pedregosa [et al.] // The Journal of Machine Learning Research. 2011. Vol. 12. P. 2825—2830.
- 129. Team, J. D. Joblib: running Python functions as pipeline jobs [Электронный pecypc] / J. D. Team. 2020. URL: https://joblib.readthedocs.io/.
- 130. Custom Hardware Architectures for Deep Learning on Portable Devices: A Review [Текст] / K. S. Zaman [и др.] // IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems. 2021. Т. 33, № 11. С. 6068—6088.
- 131. Brennan, M. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? [Tekct] / M. Brennan, M. Palaniswami, P. Kamen // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2001. Vol. 48, no. 11. P. 1342—1347.

- 132. *Piskorski*, *J.* Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability [Текст] / J. Piskorski, P. Guzik // Medical & Biological Engineering & Computing. 2011. Vol. 49, no. 11. P. 1289—1297.
- 133. Delgado-Bonal, A. Approximate Entropy and Sample Entropy: A Comprehensive Tutorial [Tekct] / A. Delgado-Bonal, A. Marshak // Entropy. 2019. Vol. 21, no. 6. P. 541.

Публикации автора по теме диссертации

- 134. *Марков*, *H. С.* Модель детекции фибрилляции предсердий, основанная на дифференцировании и сжатии интервалограмм [Текст] / Н. С. Марков // Труды Института системного программирования РАН. 2025. Т. 37, $N_2 = 2$. С. 281—300.
- 135. Classification with PPMd Compression in Few-Shot Learning: The Case of Eye-Tracking Dyslexia Detection [Teκcτ] / M. Abrosimova [et al.] // IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT). IEEE. 2024. P. 204—207.
- 136. Compressor-Based Classification for Atrial Fibrillation Detection [Tekct] / N. Markov [et al.] // IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). IEEE. 2023. P. 122—127.
- 137. Heart Rate Variability Reveals Two Phenotypes of Atrial Fibrillation [Текст] / N. Markov [et al.] // IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). IEEE. 2021. Р. 460—463.
- 138. Выделение фенотипов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на основе характеристик вариабельности сердечного ритма [Текст] / H. C. Марков [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2021. Т. 102, $N_0 = 5$. С. 778—787.

- 139. Имеет ли смысл изучение вариабельности сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы? [Текст] / М. В. Архипов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 7. С. 26—36.
- 140. Statistical model for describing heart rate variability in normal rhythm and atrial fibrillation [Tekct] / N. Markov [et al.] // IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). IEEE. 2022. P. 130—133.
- 141. Markov, N. A Convolutional Recurrent Model for the Identification of Patients with Atrial Fibrillation Based on Heart Rate Variability Data During Sinus Rhythm [Текст] / N. Markov, K. Ushenin, Y. Bozhko // IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT). IEEE. 2023. P. 072—075.
- 142. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ. Cardiac rhythmogram compression for detection of atrial fibrillation [Текст] / Н. С. Марков, О. Э. Соловьёва; И. иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. № 2024618859; заявл. 12.04.2024; опубл. 17.04.2024, 2024617609 (Рос. Федерация).

Приложение А

Рассчитываемые индексы ВРС

В настоящем приложении раскрыты все 48 индексов ВРС, рассчитываемых в Главе 3. Представлены расшифровки обозначений, методы и формулы расчёта.

Общие обозначения: $\tilde{\mathbf{x}} = (\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, ..., \tilde{x}_m) - \text{RR}$ -интервалограмма, $\Delta \tilde{\mathbf{x}} = (\Delta \tilde{x}_1, \Delta \tilde{x}_2, ..., \Delta \tilde{x}_{m-1}) = (\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1, \tilde{x}_3 - \tilde{x}_2, ..., \tilde{x}_m - \tilde{x}_{m-1}) - \Delta \text{RR}$ -интервалограмма.

А.1 Индексы частоты сердечных сокращений

MeanNN — средняя длина RR-интервала:

$$MeanNN = \sum_{i=1}^{m} \frac{\tilde{x}_i}{m}.$$
 (A.1)

 $\mathbf{MedianNN}$ — медиана RR-интервалограммы. Пусть s(i) — сортирующий индекс интервалограммы: $\forall i,j \ 1\leqslant i < j\leqslant m: \ \tilde{x}_{s(i)}\leqslant \tilde{x}_{s(j)}$. Тогда:

$$\text{MedianNN} = \begin{cases} \tilde{x}_{s(\frac{m+1}{2})}, & \text{нечётный } m, \\ (\tilde{x}_{s(\frac{m}{2})} + \tilde{x}_{s(\frac{m+1}{2})})/2, & \text{чётный } m. \end{cases}$$
 (A.2)

А.2 Индексы быстрой вариабельности

 \mathbf{RMSSD} (англ. аббрв. от root mean square of successive difference) — среднее квадратическое ΔRR -интервалограммы:

$$RMSSD = \sqrt{\sum_{i=1}^{m-1} \frac{\Delta \tilde{x}_i^2}{m-1}}.$$
(A.3)

 ${f SDSD}$ (англ. аббрв. от standard deviation of successive differences) — стандартное отклонение ΔRR -интервалов:

SDSD =
$$\sqrt{\frac{1}{m-2} \sum_{i=1}^{m-1} \left(\Delta \tilde{x}_i - \sum_{i=1}^{m-1} \frac{\Delta \tilde{x}_i}{m-1} \right)^2}$$
. (A.4)

 ${f CVSD}$ (англ. аббрв. от coefficient of variation of successive differences) — коэффициент вариации $\Delta {
m RR}$ -интервалов, представляющий собой нормированный на частоту RMSSD:

$$CVSD = \frac{RMSSD}{MeanNN}.$$
 (A.5)

SD1 — выборочное стандартное отклонение вдоль компоненты SD1 на графике Пуанкаре. Может быть рассчитано по следующей формуле [131]:

$$SD1 = \sqrt{\frac{1}{m-2} \sum_{i=1}^{m-1} \left(\frac{\Delta \tilde{x}_i}{\sqrt{2}} - \sum_{i=1}^{m-1} \frac{\Delta \tilde{x}_i}{\sqrt{2}(m-1)} \right)^2}.$$
 (A.6)

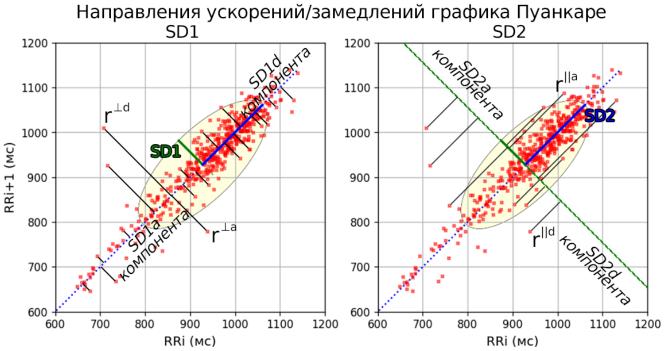


Рисунок А.1 — Разделения графика Пуанкаре по направлениям замедлений и ускорений для компонент SD1 и SD2. Символы $\mathbf{r}^{\perp a}, \mathbf{r}^{\perp d}, \mathbf{r}^{\parallel a}, \mathbf{r}^{\parallel d}$ указывают на сегменты графика Пуанкаре, от точек которых считаются расстояния до разделяющих график линий.

SD1a, SD1d (англ. аббрв. от SD1 accelerations, SD1 decelerations) — ускорения и замедления компоненты SD1, представляющие собой выборочные

стандартные отклонения вдоль SD1, ограниченные точками графика Пуанкаре над/под линией идентичности [132]. Пусть $\mathbf{r}^{\perp a} = (r_i^{\perp a})_{i=1..m_a}$ — последовательность расстояний от линии идентичности до точек под линией идентичности, $\mathbf{r}^{\perp d} = (r_i^{\perp d})_{i=1..m_d}$ — аналогичная последовательность до точек над линией идентичности (Рис. А.1). Тогда:

$$SD1a = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m_a} [r_i^{\perp a}]^2}, \quad SD1d = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m_d} [r_i^{\perp d}]^2}.$$
 (A.7)

C1a, **C1d** — нормализованный вклад ускорений и замедлений в SD1 [132], рассчитываемый по формуле

$$C1a = \frac{SD1a^2}{SD1^2}, \quad C1d = \frac{SD1d^2}{SD1^2}.$$
 (A.8)

 ${f pNN50, \, pNN20}$ — процентные индексы, определеямые как доли элементов $\Delta {\it RR}$ -интервалограммы, превышающих по модулю 50, 20 мс соответственно.

А.3 Индексы медленной вариабельности

SDNN — стандартное отклонение RR-интервалов:

SDNN =
$$\sqrt{\frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^{m} \left(\tilde{x}_i - \sum_{i=1}^{m} \frac{\tilde{x}_i}{m}\right)^2}$$
. (A.9)

IQRNN — интерквартильный диапазон RR-интервалов. Пусть s(i) — сортирующий индекс интервалограммы: $\forall i,j \ 1 \leqslant i < j \leqslant m: \ \tilde{x}_{s(i)} \leqslant \tilde{x}_{s(j)}$. В случае $(m+1) \mod 4 = 0$ формула имеет вид:

$$IQR = \tilde{x}_{s(\frac{3(m+1)}{4})} - \tilde{x}_{s(\frac{m+1}{4})}. \tag{A.10}$$

 \mathbf{MadNN} — медианное абсолютное отклонение RR-интервалов. Пусть $(|\tilde{x}_1 - \mathrm{MedianNN}|, ..., |\tilde{x}_m - \mathrm{MedianNN}|)$ — последовательность абсолютных отклонений интервалограммы от медианы. MadNN представляет собой медиану от этой последовательности.

 ${f CVNN}$ — коэффициент вариации RR-интералов, представляющий собой нормированный на частоту SDNN:

$$CVNN = \frac{SDNN}{MeanNN}.$$
 (A.11)

MCVNN — медианный коэффициент вариации RR-интералов, представляющий собой нормированный на медианную частоту MadNN:

$$MCVNN = \frac{MadNN}{MedianNN}.$$
 (A.12)

SD2 — выборочное стандартное отклонение вдоль компоненты SD2 на графике Пуанкаре. Может быть рассчитано по следующей формуле [131]:

$$SD1 = \sqrt{\frac{1}{m-2} \sum_{i=1}^{m-1} \left(\frac{\tilde{x}_{i+1} + \tilde{x}_i}{\sqrt{2}} - \sum_{i=1}^{m-1} \frac{\tilde{x}_{i+1} + \tilde{x}_i}{\sqrt{2}(m-1)} \right)^2}.$$
 (A.13)

SD2a, **SD2d** (англ. аббрв. от SD2 accelerations, SD2 decelerations) — ускорения и замедления компоненты SD2, представляющие собой выборочные стандартные отклонения вдоль SD2, ограниченные точками графика Пуанкаре над/под перпендикулярной компонентой SD1 [132]. Пусть $\mathbf{r}^{||a} = (r_i^{||a})_{i=1..m_a}$ — последовательность расстояний от линии SD1 до точек под SD1; $\mathbf{r}^{||d} = (r_i^{||d})_{i=1..m_d}$ — аналогичная последовательность до точек над SD1 (Puc. A.1). Тогда:

$$SD1a = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m_a} [r_i^{||a}]^2}, \quad SD1d = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m_d} [r_i^{||d}]^2}.$$
 (A.14)

SDNNa, SDNNd (англ. аббрв. от SDNN accelerations, SDNN decelerations) — ускорения и замедления общей вариабельности [132].

$$SDNNa = \sqrt{\frac{1}{2}(SD1a^2 + SD2a^2)}, SDNNd = \sqrt{\frac{1}{2}(SD1d^2 + SD2d^2)}.$$
 (A.15)

C2a, **C2d**, **Ca**, **Cd** — нормализованный вклад ускорений и замедлений в SD2 и общую вариабельность [132], рассчитываемые по формуле.

$$C2a = \frac{SD2a^2}{SD2^2}, \quad C2d = \frac{SD2d^2}{SD2^2}, \quad Ca = \frac{SDNNa^2}{SDNN^2}, \quad Cd = \frac{SDNNd^2}{SDNN^2}. \quad (A.16)$$

А.4 Индексы главных компонент графика Пуанкаре

 $\mathbf{SD1}/\mathbf{SD2}$ — соотношение компонент SD1 и SD2. Формула расчёта очевидна.

S — площадь эллипса на осях SD1 и SD2:

$$S = \pi \times SD1 \times SD2. \tag{A.17}$$

CVI (англ. аббрв. от Cardiac Vagal Index) — индекс блуждающего нерва [92], рассчитываемый по формуле:

$$CVI = \log_{10}(16 \times SD1 \times SD2). \tag{A.18}$$

CSI (англ. аббрв. от Cardiac Sympathetic Index) — кардиосимпатический индекс [92], рассчитываемый по формуле:

$$CSI = \frac{SD2}{SD1}.$$
 (A.19)

CSI Modified — модифицированный кардиосимпатический индекс [93], рассчитываемый по формуле:

CSI Modified =
$$\frac{4 \times \text{SD2}^2}{\text{SD1}}$$
. (A.20)

А.5 Индексы асимметрии сердечного ритма

 ${\bf PI}$ (англ. аббрв. от Porta Index) — индекс Порта [94]. Данный индекс оценивает асимметрию ритма как отношение количества точек между областями графика Пуанкаре. Пусть m_a — количество точек графика Пуанкаре под линией идентичности, m_d — над линией идентичности. Тогда:

$$PI = \frac{m_a}{m_a + m_d} \times 100. \tag{A.21}$$

GI (англ. аббрв. от Guzik Index) — индекс Гузика [94]. Данный индекс измеряет асимметрию на основе суммарного расстояния каждой точки до линии идентичности. Пусть $(r_i^{\perp a})_{i=1..m_a}$ — последовательность расстояний от линии идентичности до точек под линией идентичности, $(r_i^{\perp d})_{i=1..m_d}$ — последовательность до точек над линией идентичности (определения, аналогичные индексам SD1a, SD1d). Тогда:

$$GI = \frac{\sum_{i=1}^{m_d} |r_i^{\perp d}|}{\sum_{i=1}^{m_d} |r_i^{\perp d}| + \sum_{i=1}^{m_a} |r_i^{\perp a}|} \times 100.$$
(A.22)

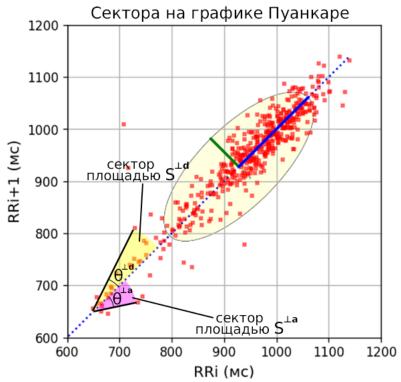


Рисунок А.2 — График Пуанкаре с примерами секторов фазовых углов для двух точек графика. Для выделенных углов $\theta^{\perp a}$, $\theta^{\perp d}$ отмечены сектора с площадями $S^{\perp a}$, $S^{\perp d}$.

 ${f SI}$ (англ. аббрв. от Slope Index) — индекс наклонов [94]. Данный индекс использует фазовые углы графика для определения асимметрии. Пусть $(\theta_i^{\perp a})_{i=1..m_a}$ — последовательность фазовых углов точек над линией идентичности, $(\theta_i^{\perp d})_{i=1..m_d}$ — аналогично под линией идентичности (Рис. А.2). Тогда:

$$SI = \frac{\sum_{i=1}^{m_d} |\theta_i^{\perp d}|}{\sum_{i=1}^{m_d} |\theta_i^{\perp d}| + \sum_{i=1}^{m_a} |\theta_i^{\perp a}|} \times 100.$$
 (A.23)

АІ (англ. аббрв. от Area Index) — индекс площадей [94]. Для вывода асимметрии данный индекс использует площадь секторов графика, задаваемых фазовыми углами. Пусть $(S_i^{\perp a})_{i=1..m_a}$ — последовательность площадей секторов, $(S_i^{\perp d})_{i=1..m_d}$ — аналогично под линией идентичности (Рис. А.2). Тогда:

$$AI = \frac{\sum_{i=1}^{m_d} |S_i^{\perp d}|}{\sum_{i=1}^{m_d} |S_i^{\perp d}| + \sum_{i=1}^{m_a} |S_i^{\perp a}|} \times 100.$$
 (A.24)



Рисунок А.3 — Пример гистограммы RR-интервалов с отмеченным наиболее высоким столбцом с высотой Y в позиции X, и её треугольной аппроксимацией Q(t).

А.6 Геометрические индексы

HTI (англ. аббрв. от Heart Rate Variability Triangular Index) — треугольный индекс BPC. От RR-интервалограммы строится гистограмма плотности распределения TH с шириной бина 7.8125 мс (Рис. А.3). Пусть Y — высота самого высокого столбца. Тогда HTI вычисляется как отношение площади гистограммы к высоте Y:

$$HTI = \frac{1}{Y}. (A.25)$$

TINN (англ. аббрв. от Triangular Interpolation of NN-intervals) — индекс треугольной приближения гистограммы. Пусть самый высокий столбец гистограммы с высотой Y находится в позиции X. Пусть $Q_{A,B}(t)$ — кусочно-линейная треугольная функция, равная Y для t = X, и нулю для t < A и t > B:

$$Q_{A,B}(t) = \begin{cases} 0, & t < A \\ \frac{Y(t-A)}{X-A}, & A < t \leq X \\ \frac{Y(t-X)}{X-B} + Y, & X < t \leq B \\ 0, & t > B. \end{cases}$$
 (A.26)

Пример аппроксимирующей функции приведён на Рис. А.З. Пусть TH(t) — функция высоты гистограммы в позиции t. Для расчёта индекса находится

треугольная функция, наиболее близко аппроксимирующая гистограмму, путем минимизации функционала для A, B.

$$A, B = \underset{A,B}{\operatorname{argmin}} \int_{0}^{+\infty} (TH(t) - Q_{A,B}(t))dt$$
 (A.27)

Тогда TINN вычисляется как:

$$TINN = B - A \tag{A.28}$$

А.7 Индексы энтропии

АрЕп (англ. аббрв. от Арргохітате Entropy) — аппроксимация энтропии [133]. Введём обозначение сегмента интервалограммы для натурального числа $n \leq m$: $\tilde{\mathbf{x}}_n(i) = (\tilde{x}_{i+1}, \tilde{x}_{i+2}, ..., \tilde{x}_{i+n})$. За дистанцию между сегментами обозначим расстояние Чебышева: $d(\tilde{\mathbf{x}}_n(i), \tilde{\mathbf{x}}_n(j)) = \max_{k=1,...,n} |\tilde{x}_{i+k} - \tilde{x}_{j+k}|$. Введём «счётчик»:

$$C_i^n(r) = \frac{1}{m-n+1} \sum_{j=0}^{m-n} [1 \text{ если } d(\tilde{\mathbf{x}}_n(i), \tilde{\mathbf{x}}_n(j)) < r, \text{ иначе } 0].$$
 (A.29)

 C_i^n подсчитывает пропорцию всех сегментов интервалограммы, близких данному сегменту $\tilde{\mathbf{x}}(i)$ в диапазоне r. Тогда мы можем ввести аппроксимацию энтропии ApEn(n,r) как:

$$\varphi^{n}(r) = \frac{1}{m-n+1} \sum_{i=0}^{m-n} \ln(C_{i}^{n}(r)),$$

$$ApEn(n,r) = \varphi^{n}(r) - \varphi^{n+1}(r).$$
(A.30)

ApEn(n,r) измеряет логарифмическую частоту того, что достаточно близкие по Чебышеву сегменты длины n остаются столь же близкими при увеличении длины сегментов. В настоящей работе при расчётах индекса принимаются размер сегмента n=2 и диапазон r равный одной пятой от стандартного отклонения. То есть:

$$ApEn = ApEn(2, 0.2 \times SDNN). \tag{A.31}$$

SampEn (англ. аббрв. от Sample Entropy) — энтропия выборки [133]. Как и в случае с ApEn, введем «счетчики»:

$$B_i^n(r) = \frac{1}{m-n} \sum_{j=0, j \neq i}^{m-n} [1 \text{ если } d(\tilde{\mathbf{x}}_n(i), \tilde{\mathbf{x}}_n(j)) < r, \text{ иначе } 0],$$

$$B^n(r) = \frac{1}{m-n+1} \sum_{i=0}^{m-n} B_i^n(r). \tag{A.32}$$

 $B_i^n(r)$ является $C_i^n(r)$ (A.29) но без самосравнений сегментов. $B^n(r)$ можно рассматривать как вероятность того, что два разных сегмента интервалограммы размера n близки по Чебышеву. Тогда энтропию выборки можно задать как:

$$SampEn(n,r) = -\ln\left(\frac{B^{n+1}}{B^n}\right) \tag{A.33}$$

Как и в случае с ApEn, в расчётах принимаются размер сегмента n=2 и диапазон r равный одной пятой от стандартного отклонения:

$$SampEn = SampEn(2, 0.2 \times SDNN). \tag{A.34}$$

А.8 Индексы фрагментации сердечного ритма

PIP (англ. аббрв. от Percent of Inflection Points) — процент точек перегиба. Назовем i-ой точкой перегиба (оригинальной последовательности временных координат R-пиков) интервал $\Delta \tilde{x}_i$, если он соответствует изменению знака Δ RR-интервалограммы, либо её переходу к нулю или из нуля ($\Delta \tilde{x}_i \times \Delta \tilde{x}_{i-1} \leqslant 0$). Пусть m_{frac} — число таких точек перегиба в интервалограмме. Тогда:

$$PIP = \frac{m_{frac}}{m - 2} \times 100. \tag{A.35}$$

IALS (англ. аббрв. от Inverse of the Average Length of the Segments) — инверсия средней длины сегментов ускорения/замедления. Назовем сегментом ускорения/замедления интервалограммы длины n такой сегмент Δ RR-интервалов $\Delta \tilde{\mathbf{x}}_n(i) = (\Delta \tilde{x}_{i+1},...,\Delta \tilde{x}_{i+n})$, если все его значения имеет одинаковый знак (ускорение и замедление соответствует значениям > 0 и < 0 соответственно). При этом предшествующий и последующий интервалы

 $\Delta \tilde{x}_i$ и $\Delta \tilde{x}_{i+n+1}$ имеют обратный знак или равны нулю. Пусть $(n_1,...,n_l)$ — последовательность длин сегментов ускорения/замедления. Тогда:

$$IALS = \left(\sum_{i=1}^{l} \frac{n_i}{l}\right)^{-1}.$$
 (A.36)

PSS (англ. аббрв. от Percent of Short Segments) — процент коротких сегментов ускорения/замедления. Пусть l_{short} — количество коротких сегментов ускорения/замедления, чьи длины $n_i < 3$. Тогда:

$$PSS = \frac{l_{short}}{l} \times 100. \tag{A.37}$$

PAS (англ. аббрв. от Percent of Alternation Segments) — процент сегментов чередования. Сегментом чередования назовем такой сегмент $\Delta \tilde{\mathbf{x}}_t(i) = (\Delta \tilde{x}_{i+1},...,\Delta \tilde{x}_{i+t})$ длиной $t \geqslant 4$, если в нём чередуется знак $(\Delta \tilde{x}_j \times \Delta \tilde{x}_{j-1} < 0)$ для j = i + 2,..., i + t). Пусть m_{alt} — количество Δ RR-интервалов, входящих в сегменты чередования. Тогда:

$$PAS = \frac{m_{alt}}{m-1} \times 100. \tag{A.38}$$

Спектральная плотность мощности интервалограммы

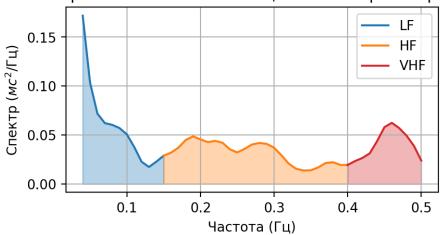


Рисунок А.4 — Пример функции плотности спектра интервалограммы с выделенными диапазонами частот LF, HF и VHF.

А.9 Индексы частотного домена

LF, **HF**, **VHF** — спектральная плотность мощности в диапазонах низких, высоких и очень высоких частот. Пусть $\mathcal{S}(\omega)$ — функция плотности спектра

мощности интервалограммы, найденная с помощью быстрого преобразования Фурье (Рис. А.4). Тогда индексы LF, HF и VHF соответствуют спектральной плотности мощности в диапазонах частот 0.04-0.15 Гц, 0.15-0.4 Гц и 0.4-0.5 Гц:

$$LF = \int_{0.04}^{0.15} \mathcal{S}(\omega) d\omega, \quad HF = \int_{0.15}^{0.4} \mathcal{S}(\omega) d\omega, \quad VHF = \int_{0.4}^{0.5} \mathcal{S}(\omega) d\omega \qquad (A.39)$$

LFn, **HFn** — спектральные плотности мощности в диапазонах низких и высоких частот нормированные на всю мощность. Пусть $\mathcal{P} = \int_0^{+\infty} \mathcal{S}(\omega) d\omega$ — мощность спектра всего сигнала. Тогда:

$$LFn = \frac{LF}{\mathcal{P}}, \quad HFn = \frac{HF}{\mathcal{P}}$$
 (A.40)

 ${f LF/HF}$ — соотношение мощности низких и высоких частот. Формула очевидна.

Приложение Б

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2024618859

POCCHIÜCKASI DELLEPAULIS

