

На правах рукописи

Якушенко Евгений Сергеевич

**МЕТОДЫ АНАЛИЗА МНОГОСУТОЧНЫХ ЗАПИСЕЙ ЭКГ ДЛЯ СИСТЕМ
ХОЛТЕРОВСКОГО КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ**

Специальность:

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Санкт-Петербург
2013

Работа выполнена на кафедре биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И.Ульянова (Ленина)

Научный руководитель –
доктор технических наук, Калининченко Александр Николаевич.

Официальные оппоненты:
доктор технических наук, профессор Цветков Эрик Иванович, профессор кафедры информационно-измерительных систем и технологий Санкт-Петербургского электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина).

кандидат технических наук, Кривожижина Оксана Владимировна, доцент кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития России, (ГБОУ ВПО СЗГМУ).

Защита диссертации состоится “19” декабря 2013 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.238.09 Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета “ЛЭТИ” им. В.И. Ульянова (Ленина) по адресу: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И.Ульянова (Ленина).

Автореферат разослан “ _____ ” _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д212.238.09

Садыкова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из наиболее опасных и распространенных болезней XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2008 году во всем мире от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев преждевременной смерти. По данным Росстата в 2009 году в России от ССЗ не стало около 1,3 миллиона человек, что составляет 57% от общего числа случаев смерти. По оценкам ВОЗ, к 2030 году от ССЗ ежегодно будут умирать около 25 миллионов человек, то есть основной причиной смертности по-прежнему будут болезни сердца. Поэтому кардиология, занимающаяся изучением и борьбой с ССЗ, занимает особое место в современной медицине.

Одним из наиболее ценных с диагностической точки зрения методов кардиологии является холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Исследование методом ХМ представляет собой непрерывную регистрацию ЭКГ в течение суток при обычном ритме жизни человека.

В настоящее время появились холтеровские кардиомониторы, способные регистрировать сигнал ЭКГ в течение недель, месяца и более. Благодаря этому были получены продолжительные записи ЭКГ, которых до недавнего времени не существовало. Поэтому становятся востребованными методы для эффективного анализа многосуточных записей ХМ.

Одной из задач, связанных с применением метода многосуточного ХМ, является оценка динамики изменения показателей состояния пациента, необходимая для подбора и контроля терапии. Эта оценка заключается в сопоставлении результатов анализа на заданных фрагментах записи, соответствующих периодам до начала терапии и во время лечения с применением определенных препаратов, и обнаружении значимых изменений показателей состояния пациента между сопоставляемыми фрагментами.

Анализ имеющихся литературных источников показывает, что на сегодняшний день не выработаны единые общепринятые подходы к решению этой задачи и методики подбора, контроля и оценки эффективности терапии. Кроме того, анализ достаточно большого объема информации для оценки динамики, как правило, выполняется врачом вручную, что требует значительных временных затрат. Поэтому в клинической практике кардиолога, применяющего метод многосуточного ХМ ЭКГ, существует потребность в программно-алгоритмическом обеспечении, которое позволило бы автоматизировать процедуру оценки динамики изменения показателей состояния пациента.

Для решения этой задачи был предложен метод, основанный на применении статистических критериев. Выявление значимых с математической точки зрения изменений сравниваемых показателей дает возможность кардиологу принимать во внимание только те изменения, которые вызваны не естественной вариабельностью значений показателей, а некоторым физиологическим фактором или внешним воздействием, а также позволяет снизить вероятность пропуска значимых изменений.

Другой важной задачей, для решения которой может применяться метод многосуточного ХМ, является выявление желудочковых нарушений ритма сердца,

порождаемых ишемией миокарда, которые являются одним из факторов повышенного риска внезапной смерти пациента. Обнаружение ишемических аритмий на ранних этапах обследования позволяет своевременно сформировать врачебную тактику лечения, направленную на профилактику фатальных событий. В данный момент времени практически нет сведений о существующих технических методах поиска аритмий, порождаемых ишемией миокарда. Для решения этой задачи был предложен автоматический метод, позволяющий выявлять с использованием статистических критериев взаимосвязь между эпизодами ишемии миокарда и нарушениями ритма сердца, что позволит значительно уменьшить количество ошибок, связанных с пропуском этого нарушения.

Целью диссертационной работы является разработка методов статистической оценки динамики показателей состояния пациента и выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда, по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи исследования**:

1. Разработка формального описания результатов многосуточного холтеровского кардиомониторирования, позволяющего использовать эти результаты в качестве входных данных для метода автоматической оценки динамики показателей состояния пациента.

2. Разработка алгоритма автоматической оценки динамики изменения показателей состояния пациента по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования, который основан на обнаружении статистически значимых изменений этих показателей.

3. Разработка алгоритма автоматического обнаружения аритмий, порождаемых ишемией миокарда, на основании выявления статистической взаимосвязи между нарушениями ритма сердца и эпизодами ишемии миокарда по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования.

4. Реализация разработанных методов в виде программно-алгоритмического обеспечения.

Объектом исследования является система автоматического анализа записей многосуточного холтеровского мониторинга.

Предметом исследования является анализ и экспериментальная оценка методов, которые основаны на применении статистических критериев и предназначены для обнаружения значимых изменений показателей состояния пациента и выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда.

Методы исследования. Для решения поставленных теоретических задач в диссертационной работе использовались методы математической статистики.

Моделирование алгоритмов было выполнено с использованием программного пакета математического моделирования MATLAB 2012b. Экспериментальные исследования были проведены на наборах реальных записей сигналов, полученных в медицинских учреждениях. Реализация алгоритмов была осуществлена при помощи интегрированной среды разработки программного обеспечения Microsoft Visual Studio 2012, с использованием платформы .NET 4.0 на языке C++/CLI.

Новые научные результаты. В процессе проведения исследования получены следующие новые научные результаты:

- Выполнена формализация входных данных для статистического анализа результатов многосуточного холтеровского кардиомониторирования. Научная новизна заключается в том, что в результате формализации была создана структура входных данных, которая дала возможность автоматизировать процедуры оценки динамики показателей состояния пациента и выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда.
- Разработан новый метод, предназначенный для автоматического обнаружения значимых изменений показателей состояния пациента по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования. Научная новизна заключается в обосновании выбора специализированного набора статистических критериев, использование которого позволяет достичь максимального совпадения результатов работы метода с экспертным мнением при оценке динамики изменения результатов анализа ЧСС, ритмов и аритмий.
- Разработан новый метод, позволяющий автоматизировать процедуру идентификации аритмий, порождаемых ишемией миокарда. Научная новизна заключается в том, что предложенный метод обеспечивает возможность выявления статистической взаимосвязи между эпизодами ишемии миокарда и эпизодами нарушений ритма сердца, как фактора, позволяющего идентифицировать ишемические аритмии, а также в обосновании выбора специализированного набора статистических критериев, использование которого обеспечивает максимальное количество совпадений с экспертным мнением.

Практическую ценность работы представляют следующие результаты, полученные в диссертационной работе:

1. Структура данных, позволяющая использовать результаты многосуточного холтеровского кардиомониторирования в качестве входной информации для метода автоматической оценки динамики показателей состояния пациента.
2. Алгоритм автоматической оценки динамики результатов анализа ЧСС, ритмов и аритмий, основанный на обнаружении статистически значимых изменений показателей состояния пациента и предназначенный для использования в комплексах многосуточного холтеровского кардиомониторирования.
3. Алгоритм автоматической идентификации аритмий, порождаемых ишемией миокарда, основанный на выявлении статистической взаимосвязи между эпизодами ишемии и нарушениями ритма сердца и предназначенный для использования в системах автоматического анализа записей многосуточного холтеровского кардиомониторирования.
4. Программно-алгоритмическое обеспечение, реализующее разработанные алгоритмы, предназначенное как для использования в системах анализа многосуточных записей холтеровского мониторинга, так и для решения исследовательских задач.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее высокие значения показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений показателей состояния пациента по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования обеспечиваются при применении медианного критерия с использованием точного критерия Фишера для результатов анализа ЧСС (при уровне значимости $\alpha = 0,038$), точного критерия Фишера для результатов анализа ритмов ($\alpha = 0,097$), критерия Колмогорова-Смирнова совместно с медианным критерием для результатов анализа аритмий ($\alpha = 0,057$).

2. Наилучшие значения чувствительности и специфичности метода выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда, обеспечиваются при применении точного критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,07$.

Внедрение результатов работы. Результаты диссертационной работы использовались при выполнении научно-исследовательской работы на кафедре БТС СПбГЭТУ «ЛЭТИ» по проекту РФФИ 10-07-00496 «Информационные технологии и система для распознавания психофизиологических состояний оператора на основе автоматического анализа биомедицинских сигналов» (2010-2012 гг.), при выполнении государственного заказа на выполнение научно-исследовательской работы «Разработка действующего образца носимых датчиков аппаратно-программного комплекса удаленного неинвазивного автономного детектирования кардиособытий и характеристик вихревых потоков в дыхательных путях» контракт № «0372100049612000397-ОК» (от 31 июля 2012 года).

Результаты диссертационной работы были использованы при создании программно-аппаратных комплексов холтеровского мониторинга «Кардиотехника-04» и «Кардиотехника-07» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург), а также они были внедрены в учебный процесс СПбГЭТУ «ЛЭТИ» в форме материала для лекций и лабораторных работ по дисциплинам: «Методы обработки биомедицинских сигналов и данных», «Компьютерные технологии в медико-биологических исследованиях».

Апробация работы.

Основные научные и практические результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях и симпозиумах: X Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (КАРДИОСТИМ 2012); ежегодных научно-технических конференциях профессорско-преподавательского состава СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (2012 – 2013 гг.), научно-технической конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова (2012 – 2013 гг.); научных семинарах кафедр «Биотехнических систем» и «Информационно-измерительных систем и технологий» СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

Публикации.

Основные результаты диссертации опубликованы в 13 работах, среди которых 3 публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК, 4 публикации в трудах международных и российских научно-технических конференций и симпозиумов, методические указания для проведения лабораторных работ, а также 5 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы, включающего 54 наименования, списка условных обозначений и аббревиатур. Основная часть работы изложена на 180 страницах машинописного текста. Работа содержит 98 рисунков и 16 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, изложены научные положения, выносимые автором на защиту. Приведено краткое содержание диссертации по главам.

В первой главе анализируется современное техническое состояние метода холтеровского кардиомониторирования, рассматриваются основные тенденции его развития, приводится обзор существующих программно-аппаратных комплексов. Было показано, что в настоящее время с появлением новых приборов, способных регистрировать продолжительный сигнал ЭКГ, начал быстро развиваться метод многосуточного ХМ, применяемый для решения таких задач, как оценка динамики показателей состояния пациента для контроля и подбора терапии и выявление аритмий, порождаемых ишемией миокарда.

Приводится краткий обзор методов автоматической оценки динамики показателей состояния пациента по данным многосуточного ХМ. Анализ существующих решений показал, что в настоящее время основным является автоматический метод, основанный на применении медицинских количественных критериев и правил, но он обладает рядом недостатков, в частности метод основан на не общепринятых критериях, не учитывает естественную вариабельность показателей и зависимость между средним количеством и изменением суточного числа нарушений, необходимым для признания значимости изменения и др. Также в литературе описываются подходы, основанные на применении статистических критериев, однако они к настоящему времени не доведены до алгоритмов, готовых к практическому использованию.

В данной главе рассматривается состояние проблемы автоматического определения нарушений ритма сердца, порождаемых ишемией миокарда. Показано, что на сегодняшний день методы определения ишемических аритмий практически не автоматизированы.

Отмечена необходимость исследования и разработки новых методов обработки записей многосуточного ХМ, основанных на применении методов математической статистики. На основании проведенного анализа определяются цель и задачи исследования.

Вторая глава посвящена формализации входных данных для статистического анализа результатов многосуточного ХМ. Основой для процедуры формализации служили экспертные оценки квалифицированных специалистов в области кардиологии. В результате выполнения формализации была создана структура входных данных, которая дала возможность автоматизировать процедуры оценки динамики показателей состояния пациента и выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда. Показано,

что до настоящего момента не была решена проблема формализации входных данных для разрабатываемых методов.

В ходе исследования рабочего процесса врача-кардиолога, применяющего в своей практике метод многосуточного ХМ, был выполнен анализ диагностических показателей, используемых врачом для оценки динамики состояния пациента. По результатам анализа выделены группы наиболее значимых признаков, определяющих функциональное состояние пациента.

Сформулированы основные требования к структуре входных данных. Требование избыточности данных, заключается в том, чтобы исключить любое дублирование информации с целью минимизации занимаемого объема памяти.

Требование достаточности данных заключается в том, что структура данных должна обеспечивать выполнение процедуры сравнения показателей состояния пациента и оценки их динамики с применением методов математической статистики на любых заданных фрагментах. Необходимость повторного обращения к исходным записям при изменении настроек должна быть исключена. Для обеспечения выполнения этого требования были изучены алгоритмы анализа ЧСС, ритмов, аритмий, ишемии миокарда, и описан промежуточный уровень данных, позволяющий производить расчеты сравниваемых показателей для заданных фрагментов записи.

Также сформулировано требование независимости структуры входных данных от понятий, сущностей и алгоритмов, используемых в конкретных системах автоматической обработки записей ХМ. Такой подход дает возможность сравнения результатов анализа записей ХМ, полученных программами обработки ЭКГ разных версий и даже разных производителей.

Описаны основные блоки структуры входных данных:

- Для оценки динамики результатов анализа ЧСС требуется хранить минутный тренд ЧСС, временные границы периодов бодрствования и сна, возраста пациента, информацию о двигательной активности пациента в виде тренда, показывающего, в какие минуты наблюдалось движение, а в какие нет.
- Для оценки динамики результатов анализа ритмов, необходимо для каждого ритма хранить его название и идентифицирующий код, информацию о времени начала и продолжительности всех эпизодов ритма.
- Для сравнения результатов анализа аритмий требуется для каждой аритмии хранить её название, идентифицирующий код и код ритма, на котором она регистрируется. Если эпизоды данного нарушения ритма сердца являются одиночными (состоят из одного QRS-комплекса), то необходимо хранить только минутный тренд QRS-комплексов. Если эпизоды аритмии состоят из нескольких QRS-комплексов (напр., группы или пароксизмы) либо являются паузами, тогда дополнительно требуется информация о каждом эпизоде аритмии отдельно, представляющая собой время начала эпизода, его длительность и количество QRS-комплексов.

Также в данной главе разработан новый алгоритм, позволяющий выполнять группировку аритмий в соответствии с установленным врачом списком признаков, что позволяет далее рассматривать каждую сформированную группу как одно нарушение, а

также сопоставлять между собой аритмии, относящиеся к двум обследованиям и характеризующиеся различными признаками, но потенциально являющиеся одним и тем же нарушением. Алгоритм основан на анализе списка характеристик всех представленных в наборе нарушений, и дальнейшем группировании аритмий на основе предложенных в работе признаков несовместимости.

Результатом этой главы является формализация входных данных в виде, пригодном для дальнейшего анализа. Также был осуществлен вариант реализации структуры входной информации в виде схемы XML документа.

Третья глава посвящена разработке алгоритма автоматической оценки динамики изменения показателей состояния пациента по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования, который основан на обнаружении статистически значимых изменений. В основу алгоритма были положены статистические критерии для проверки гипотез о наличии значимых изменений показателей результатов анализа ЧСС, ритмов и аритмий. В данной главе определяется то, применение каких статистических критериев, для каких показателей и при каких настройках позволяет обеспечить наилучшую эффективность алгоритма с точки зрения чувствительности и специфичности.

Было выяснено, что в клинической практике при сравнении показателя, представленного как множество значений, требуется оценка изменения среднего значения и изменения эмпирической функции распределения показателя. Был выполнен сравнительный анализ статистических критериев для проверки гипотез и предложены два варианта процедуры обнаружения статистически значимых изменений (рисунок 1).

Сначала для каждого из исследуемых разделов анализа ХМ были выбраны сопоставляемые показатели. Затем была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения этих показателей с помощью критерия Лиллиефорса при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

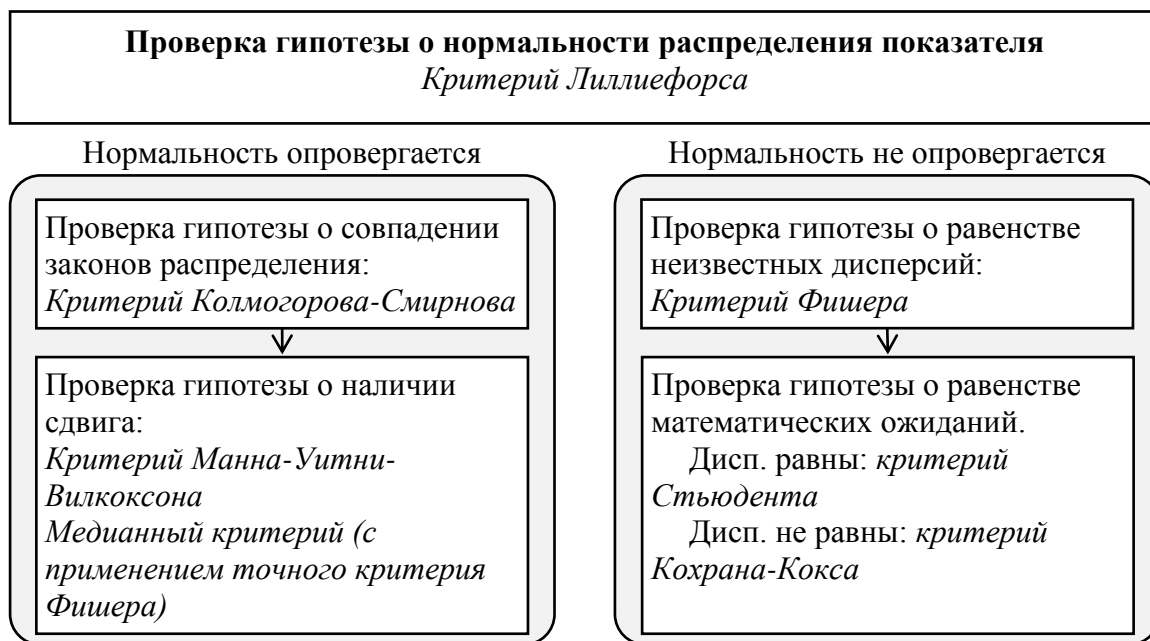


Рисунок 1 - Иллюстрация процедуры автоматического обнаружения статистически значимых изменений показателей результатов анализа записей ХМ

Если предположение о нормальности распределения исследуемого показателя не опровергалось, то исследовался алгоритм, основанный на статистических критериях нормального распределения. Он заключается в следующем: выполняется проверка гипотезы о равенстве дисперсий с помощью соответствующего критерия Фишера. В зависимости от равенства дисперсий для проверки гипотезы о наличии значимого изменения математического ожидания применяется соответствующая модификация критерия Стьюдента.

Если предположение о нормальности распределения исследуемого показателя опровергалось, то исследовался алгоритм, основанный на применении непараметрических критериев. Он заключается в следующем: выполняется проверка гипотезы о совпадении законов распределения двух выборок с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, осуществляется проверка гипотезы сдвига, для которой предложены критерий Манна-Уитни-Вилкоксона и медианный критерий (модификация с применением точного критерия Фишера).

Для оценки эффективности метода был сформирован набор из 20 записей многосуточного ХМ, которые были обработаны и проанализированы независимым экспертом в области кардиологии. Оценивалась посуточная динамика. Выполнено 131 сопоставление фрагментов: 524 сопоставления для ЧСС (отдельно сон, бодрствование, движение, покой); 131 сопоставление для ритмов; 1878 сопоставлений для аритмий. Исследовано применение критериев как по отдельности, так и их совместное применение.

Для обнаружения значимых изменений ЧСС в качестве сравниваемого показателя была принята «ЧСС, рассчитанная на определенном интервале времени» и выраженная в уд./мин. Предположение о нормальности распределения этого показателя было опровергнуто, поэтому исследован алгоритм, основанный на непараметрических критериях. В таблице 1 представлены наилучшие значения показателей эффективности применения статистических критериев (%) и соответствующие значения уровня значимости α и интервала расчета показателя Td (мин.).

Таблица 1. Результат применения статистических критериев для обнаружения значимых изменений ЧСС

Критерий	Показатели эффективности		Настройки	
	Se	P	α	Td
Колмогорова-Смирнова	95,7	80,1	0,043	30
Манна-Уитни-Вилкоксона	89,1	90,1	0,008	36
Медианный критерий	95,7	89,6	0,038	30
Совместное применение критериев				
Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни-Вилкоксона	89,1	84,7	0,007	34
Колмогорова-Смирнова и медианный критерий	95,7	80,3	0,024	30

Показано, что наилучшие значения показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений ЧСС достигаются при применении медианного критерия (с использованием точного критерия Фишера) при уровне значимости $\alpha = 0,038$ и интервале расчета показателя $Td = 30$ минут. При этом чувствительность метода составила $Se = 95,7 \%$, а специфичность – $P = 89,6 \%$. Значения показателей эффективности метода при различных значениях α и Td проиллюстрированы на рисунке 2.

Медианный критерий основан на расчете медианы объединенного ряда наблюдений и подсчете для каждой из двух выборок количества элементов, значения которых превышают и не превышают медиану. В результате образуется таблица сопряженности 2×2 , к которой применяется точный критерий Фишера, основанный на расчете вероятностей всех возможных вариантов заполнения таблицы сопряженности при данной численности групп, при этом вероятность случайного получения любого набора значений таблицы определяется формулой (1):

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}, \quad (1)$$

где a, b, c, d – значения ячеек таблицы сопряженности.

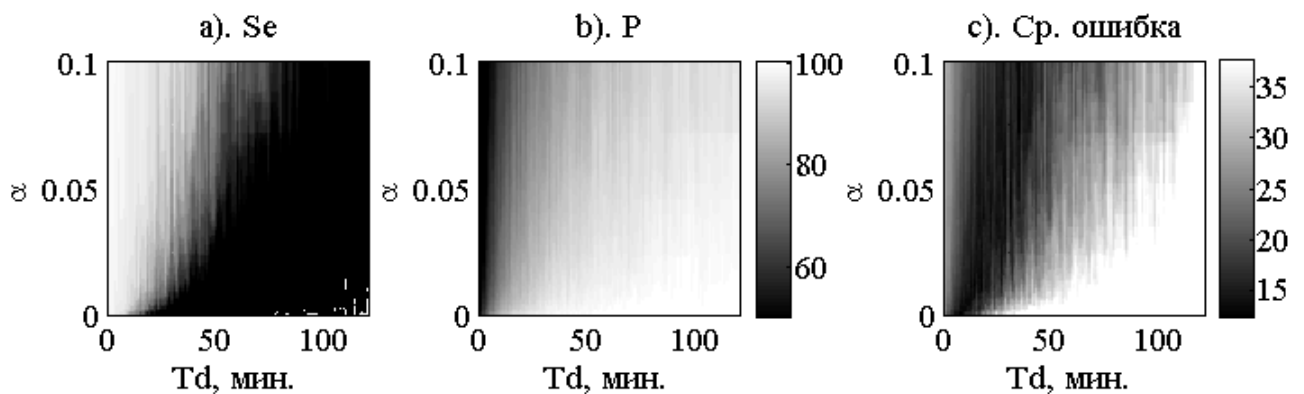


Рисунок 2 - Графики значений показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений ЧСС в зависимости от уровня значимости α и интервала расчета показателя Td : а) чувствительности Se , %; б) специфичности P , %, в) средней ошибки

При сравнении результатов анализа ритмов в качестве сравниваемого показателя была выбрана «Доля времени наблюдения ритма». Каждый сравниваемый фрагмент представляется всего одним значением этого показателя, поэтому для оценки значимости изменения ритмов был применен следующий подход. Составляется таблица сопряженности 2×2 (таблица 2). Столбцы таблицы соответствуют сравниваемым фрагментам, первая строка таблицы содержит значения доли времени наблюдения ритма от продолжительности всего фрагмента, вторая строка содержит значения доли времени, в течение которого ритм не наблюдался.

К этой таблице были применены соответствующие статистические критерии. Показано, что наилучшие значения показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений ритмов достигаются при применении точного критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,097$ и делении исследуемого фрагмента записи на $N = 760$

долей. При этом чувствительность метода составила $Se = 100\%$, а специфичность – $P = 87,8\%$. Значения показателей эффективности метода при различных значениях α и N проиллюстрированы на рисунке 3.

Таблица 2. Таблица сопряженности для показателя «Доля времени наблюдения ритма»

	Фрагм. 1	Фрагм. 2
Доля времени наблюдения	a	b
Доля времени не наблюдения	c	d

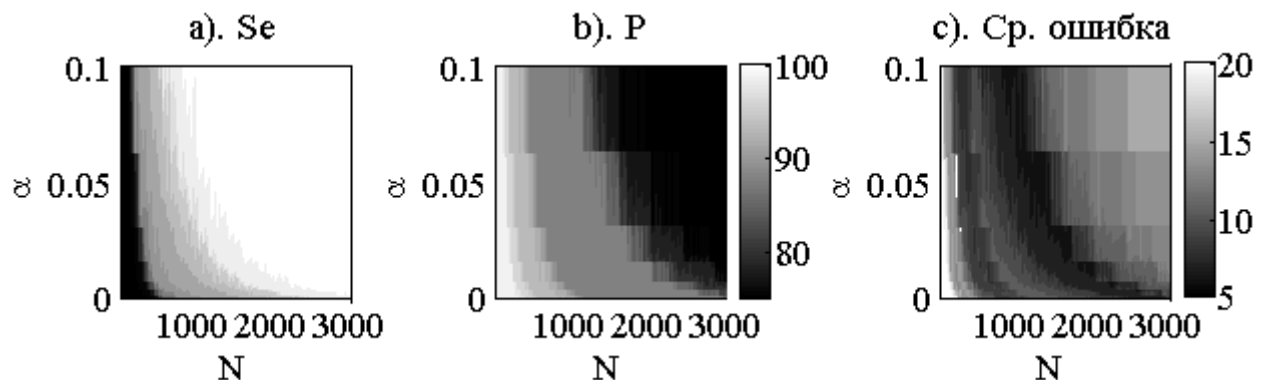


Рисунок 3 - Графики значений показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений ритмов в зависимости от уровня значимости α и количества долей N , на которые делился фрагмент записи: а) чувствительности Se , %; б) специфичности P , %; в) средней ошибки

Для обнаружения значимых изменений аритмий выбран показатель «Количество QRS-комплексов аритмии, зарегистрированных в определенный интервал времени». Предположение о нормальности распределения этого показателя было опровергнуто, поэтому был исследован метод, основанный на непараметрических критериях. В таблице 3 представлены наилучшие значения показателей эффективности применения статистических критериев (%) и соответствующие значения уровня значимости α и интервала расчета показателя Td (мин.).

Таблица 3. Результат применения статистических критериев для обнаружения значимых изменений аритмий

Критерий	Показатели эффективности		Настройки	
	Se	P	α	Td
Колмогорова-Смирнова	42,8	97,9	0,098	29
Манна-Уитни-Вилкоксона	74	89,5	0,075	6
Медианный критерий	93,4	95	0,057	1
Совместное применение критериев				
Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни-Вилкоксона	78,7	88,6	0,075	6
Колмогорова-Смирнова и медианный критерий	93,5	95	0,057	1

Показано, что наилучшие значения показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений результатов анализа аритмий достигаются при совместном применении медианного критерия (с использованием точного критерия Фишера) и критерия Колмогорова-Смирнова при уровне значимости $\alpha = 0,057$ и интервале расчета показателя $Td = 1$ мин. При этом чувствительность метода составила $Se = 93,5 \%$, а специфичность – $P = 95\%$. Значения показателей эффективности метода при различных значениях α и Td проиллюстрированы на рисунке 4.

В основе критерия Колмогорова-Смирнова лежит статистика D_{n_1, n_2} , которая представляет собой наибольшее отклонение между двумя эмпирическими функциями распределения вероятностей. Распределение статистики D_{n_1, n_2} определяется формулой (2):

$$\lim_{n_1, n_2 \rightarrow \infty} P \left(\sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} D_{n_1, n_2} \leq t \right) = K(t) = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} (-1)^j e^{-2j^2 t^2}, \quad (2)$$

где p – вероятность, n_1 и n_2 – объемы двух выборок, $K(t)$ – распределение Колмогорова, t – значение статистики.

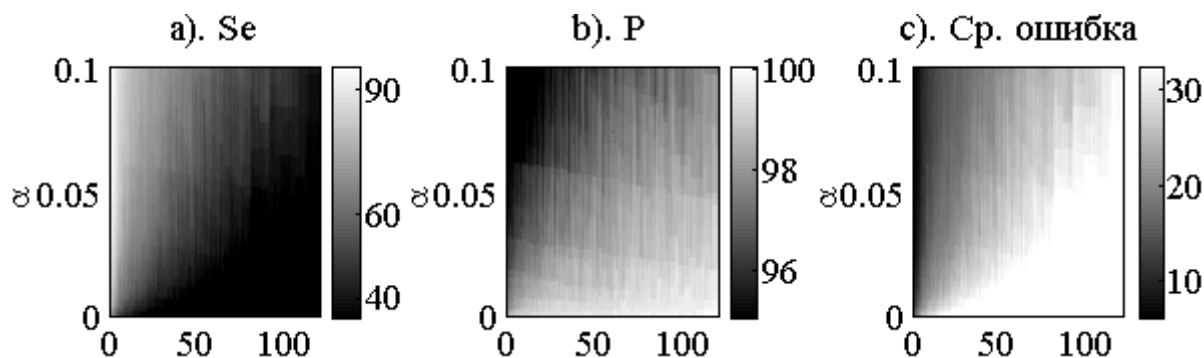


Рисунок 4 - Графики значений показателей эффективности метода обнаружения значимых изменений аритмий в зависимости от уровня значимости α и интервала расчета показателя Td : а) чувствительности Se , %; б) специфичности P , %; в) средней ошибки

Также было показано, что дополнительно требуется применение клинических критериев, что позволит обнаруживать те значимые с медицинской точки зрения изменения, которые не являются статистически значимыми.

В итоге схема метода автоматической оценки динамики состояния пациента приняла вид, изображенный на рисунке 5. Осуществляется непрерывная регистрация ЭКГ в течение длительного времени (нескольких суток), через каждые сутки фрагменты записи передаются через интернет на компьютер врача, где они анализируются. Затем формируются входные данные для метода оценки динамики, выполняется попарное сравнение фрагментов с целью обнаружения значимых изменений показателей, и формируется заключение о динамике состояния пациента.

Четвертая глава посвящена разработке алгоритма автоматического выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда, по данным многосуточного ХМ ЭКГ. В основе метода лежит применение статистических критериев, что позволяет определить

статистическую взаимосвязь между эпизодами ишемии миокарда и нарушениями ритма сердца, как фактора, позволяющего идентифицировать ишемические аритмии.

Для нахождения связи между аритмиями и эпизодами ишемии рассматривались следующие показатели: «Количество QRS-комплексов аритмии в определенном интервале времени» и качественный параметр «Характер QRS-комплекса», показывающий относится ли данный комплекс к классу «норма» или «аномалия» относительно данной аритмии.



Рисунок 5 - Функциональная схема метода автоматической оценки динамики показателей состояния пациента по данным многосуточного ХМ

Выборка значений показателя «Количество эпизодов аритмии в определенном интервале времени» формировалась следующим образом. По результатам обработки записей ЭКГ были рассчитаны 10-секундные тренды аритмий и временные границы эпизодов ишемии. Затем тренд аритмии разбивался на части в соответствии с этими границами. Были сформированы 2 выборки. Первая выборка содержала значения

фрагментов тренда аритмии, соответствующих областям времени, где обнаружены эпизоды ишемического смещения ST-сегмента, вторая – где не обнаружены.

Для исследования этого показателя были применены статистические критерии для проверки следующих гипотез. Проверка гипотезы о совпадении законов распределения была осуществлена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова; проверка гипотезы сдвига была осуществлена с использованием критерия Манна-Уитни-Вилкоксона и медианного критерия (модификация с применением точного критерия Фишера).

Для исследования показателя «Характер QRS» выборка его значений была поделена на две группы двумя разными способами – отражает ли данный QRS-комплекс данную аритмию или не отражает (первый признак), QRS-комплекс лежит в пределах эпизодов ишемии или вне их (второй признак). По результатам деления значений показателя на группы составлялась таблица сопряженности размерностью 2x2 (таблица 4), показывающая количество QRS, характеризующихся определенным набором признаков. Для определения связи между признаками по таблице сопряженности были исследованы следующие статистические критерии: критерий сравнения долей, критерий Хи-квадрат для таблицы сопряженности, точный критерий Фишера (односторонний).

Таблица 4. Таблица сопряженности для показателя «характер QRS»

	Аритмия	Не аритмия
Ишемия	a	b
Не ишемия	c	d

В ходе исследования было установлено, что большинство критериев позволяют выявить связь между аритмиями и эпизодами ишемии практически во всех случаях. Но наилучший результат был получен с использованием точного критерия Фишера для показателя «Характер QRS» при уровне значимости $\alpha = 0,07$. При этом чувствительность метода составила $Se = 100\%$, а специфичность – $P = 92,6\%$. Значения показателей эффективности метода при различных значениях α проиллюстрированы на рисунке 6. Функциональная схема метода автоматического выявления ишемических аритмий представлена на рисунке 7.

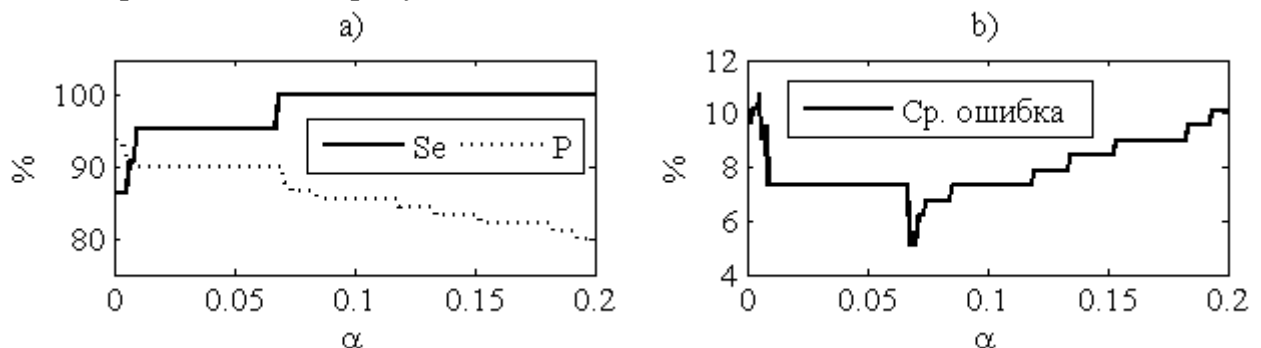


Рисунок 6 - Графики значений показателей эффективности метода выявления ишемических аритмий в зависимости от значения уровня значимости α : а) график зависимости чувствительности Se и специфичности P от α ; б) – график зависимости средней ошибки от α

В итоге суть метода заключается в следующем: кардиомонитор регистрирует сигнал ЭКГ, затем выполняются предварительная обработка, выделение и классификация QRS-комплексов, выделение эпизодов аритмий, обнаружение T-волны, ST-сегмента и эпизодов ишемии. После этого формируются входные данные, и выполняется поиск ишемических аритмий. Затем формируется заключение обо всех обнаруженных ишемических аритмиях.

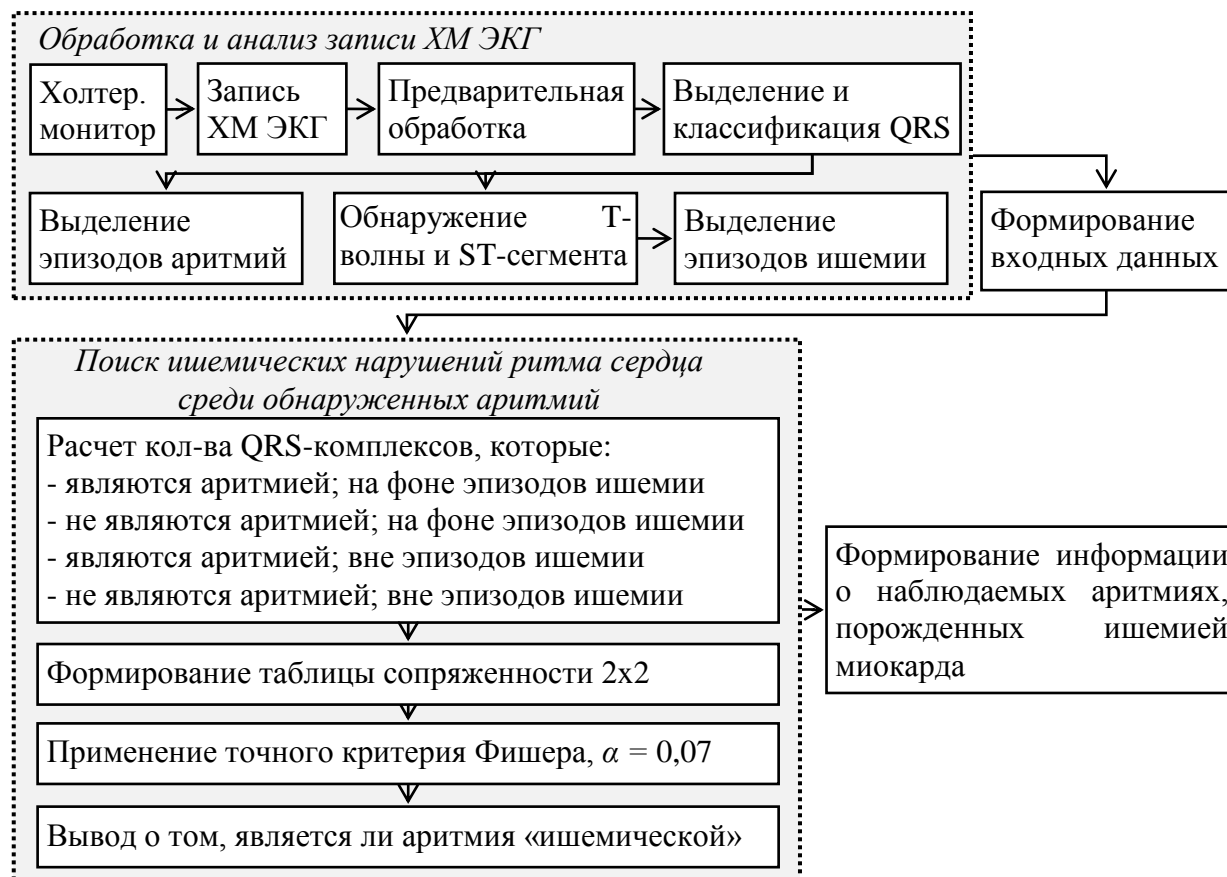


Рисунок 7 - Функциональная схема метода автоматического выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда

Пятая глава посвящена реализации разработанных методов в виде программно-алгоритмического обеспечения. Приведено описание программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-07» (ЗАО «Инкарт», г. Санкт-Петербург), в состав которого внедрена разработанная программа. Представлено подробное описание разработанных способов представления информации с использованием современных мультимедийных возможностей. Описаны особенности программной реализации статистических критериев.

В заключении приводится обобщение основных научных и практических результатов диссертационной работы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Выполнена формализация входных данных для статистического анализа результатов многосуточного холтеровского кардиомониторирования. В результате формализации была создана структура входных данных, которая дала возможность автоматизировать процедуры оценки динамики показателей состояния пациента и выявления аритмий, порождаемых ишемией миокарда.

2. Разработан алгоритм автоматической оценки динамики изменения показателей состояния пациента по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования, который основан на обнаружении статистически значимых изменений этих показателей.

3. Разработан алгоритм автоматического обнаружения аритмий, порождаемых ишемией миокарда, на основании выявления статистической взаимосвязи между нарушениями ритма сердца и эпизодами ишемии миокарда по данным многосуточного холтеровского кардиомониторирования.

4. Создано программно-алгоритмическое обеспечение, реализующее разработанные алгоритмы, и предназначенное как для использования в автоматизированных системах анализа записей многосуточного холтеровского мониторирования ЭКГ, так и для решения исследовательских задач.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, включенных в перечень ВАК:

1. Якушенко Е. С. Исследование метода обнаружения периодов ночного сна при холтеровском кардиомониторировании [Текст] // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (Известия Государственного электротехнического университета). – 2012. – №8. – С. 107-112.

2. Якушенко Е. С. Исследование метода обнаружения связи между аритмиями и эпизодами ишемии при холтеровском кардиомониторировании [Текст] // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ» (Известия Государственного электротехнического университета). – 2012. – №1. – С. 81-85.

3. Якушенко Е. С. Программа моделирования ЭКГ в среде LabVIEW [Текст] // Биотехносфера. – 2012. – №3-4. – С. 64-67.

Свидетельства о государственной регистрации программ:

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "KTStudio:Динамика" № 2012616026, 02.07.2012.

5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Программа для обнаружения ишемических аритмий" № 2012616025, 02.07.2012.

6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Программа для определения границ ночного сна пациента" № 2012616024, 02.07.2012.

7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Генератор электрокардиограммы" № 2012616023, 02.07.2012.

8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Программа для выводов сигналов ЭКГ через цифро-аналоговый преобразователь" № 2012616021, 02.07.2012.

Публикации в других изданиях:

9. Якушенко Е. С. Применение статистических критериев для обнаружения ишемических нарушений ритма сердца [Текст] // Вестник аритмологии. – 2012. – с. 131.

10. Якушенко Е.С. Определение периодов ночного сна с использованием статистических критериев при холтеровском кардиомониторировании [Текст] // Сборник трудов 67-й научно-технической конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова.– СПб., – 2012. – С. 298 - 299.

11. Якушенко Е. С. Применение методов математической статистики для определения ишемических желудочковых нарушений ритма [Текст] // Сборник трудов 67-й научно-технической конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова.– СПб., – 2012. – С. 297 – 298.

12. Якушенко Е. С. Метод автоматического определения динамики состояния пациента по данным многосуточного мониторирования ЭКГ [Текст] // Сборник трудов 68-й научно-технической конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова.– СПб., – 2012. — СПб. – , 2013. – С. 356 – 357.

Методические указания:

13. Якушенко Е. С. Программирование алгоритмов анализа биомедицинских сигналов в среде LabVIEW: Методические указания к лабораторным работам / Сост.: Якушенко Е. С., Саламонова И. С., Калиниченко А. Н., Немирко А. П. С-Пб: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2012. 56 с.