

На правах рукописи

Лебедев Дмитрий Юрьевич

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МГНОВЕННОГО
СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ
МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ

Специальность: 05.13.18 – математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Тверь – 2018

Работа выполнена на кафедре общей математики и математической физики математического факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»

Научный руководитель: **Цветков Илья Викторович**,
доктор технических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Виницкий Сергей Ильич**,
доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник Лаборатории
теоретической физики имени Н. Н.
Боголюбова Объединенного института
ядерных исследований

Дегтярев Александр Борисович,
доктор технических наук, доцент,
профессор кафедры компьютерного
моделирования и многопроцессорных
систем ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение
«Федеральный исследовательский центр
Институт прикладной математики им. М.В.
Келдыша Российской академии наук»

Защита состоится « 1 » июня 2018 г. в 14:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 720.001.04 в Лаборатории информационных
технологий Объединенного института ядерных исследований,
расположенного по адресу: Московская область, г. Дубна, ул. Жолио-Кюри, д.
6.

Автореферат разослан « 16 » апреля 2018 г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте
Объединенного института ядерных исследований
(http://www.info.jinr.ru/announce_disser.htm).

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор физико-математических наук,

профессор



Иванченко Иосиф Моисеевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Особенности функционирования сердечно - сосудистой системы на основе наблюдения за значениями ритма сердца привлекают исследователей уже более 50 лет. Характеристики сердечного ритма при его математической обработке оказались весьма значимы в диагностических и прогностических целях. Первые данные, полученные Р.М. Баевским [1], позволили определить характерные варианты нормы и патологии. В последующем метод исследования сердечного ритма получил свое развитие в разработанной методике анализа вариабельности сердечного ритма, для чего чаще применяются временной и спектральный математический анализы RR-интервалов [2].

Методы временной области считаются наиболее простыми в применении и включают в себя такие показатели, как среднее значение, мода, стандартное отклонение и т.д. [3]. Заметим, что в структуре сердечного ритма присутствуют периодические и непериодические составляющие. Поэтому более подходящими для исследования такого рода процессов является использование методов частотной области, которые основаны на спектральном разложении ряда интервалов. В полученном спектре различают очень низкочастотные компоненты (ОНЧ), низкочастотные (НЧ) и высокочастотные колебания (ВЧ), отношение НЧ/ВЧ и т.д. Однако по сравнению с разложением сигналов на ряды Фурье, вейвлет-анализ позволяет с более высокой точностью представлять локальные особенности сигналов. Результаты применения данных методов позволили классифицировать патологии сердечно-сосудистой системы пациентов [4, 5].

Методы нелинейного анализа дополняют методы временной и частотной областей и отражают нелинейный характер изменений показателей сердечного ритма. Большая часть методов основана на вычислении фрактальной размерности, энтропии, оценке показателей символьной динамики, построении фазового портрета, нахождении экспоненты Ляпунова. Эта группа методов получила бурное развитие благодаря таким авторам, как Т.Н. Mäkikallio [6], L. Glass [7], A. Garfinkel [8], A.L. Ritzenberg [9], A.L. Goldberger [10], A. Babloyantz

[11] и многим другим. Несмотря на то, что эти методы показали себя мощными средствами исследования различных комплексных систем, с их помощью не удалось получить крупных достижений по их использованию при обработке медико-биологических данных [2].

Активно развивающиеся методы машинного обучения являются хорошим потенциалом для обработки больших массивов данных холтеровского мониторирования (ХМ). Наиболее существенные результаты из данного класса методов показывают подходы с использованием гибридных моделей, основанных на комбинации методов частотной области и нелинейного анализа [12, 13]. Искусственные нейронные сети занимают значимое место в теории машинного обучения и позволяют решать задачи распознавания аритмий с достаточно высокой точностью [17, 18].

Математические модели для описания определенных аспектов функционирования сердечно-сосудистой системы предложены в работах [19-26].

Нельзя исключить тот факт, что ритм сердечной деятельности несет в себе целый ряд нераскрытых механизмов, что может являться предпосылкой к его дальнейшему изучению. Так, в работах Успенского В.М. [14] показано, что в кардиосигналах заложены программы нормы и различных заболеваний внутренних органов. Многообразие различных неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на внезапную сердечную смерть, которые выражаются не только структурными и функциональными изменениями в сердце, но и различными поведенческими аспектами, не позволяет современным принципам построения диагностических и прогностических систем в полной мере подойти к решению указанной проблемы, поскольку существующие математические модели и подходы недостаточно точно описывают именно критические процессы и переход к ним.

Цель работы. Целью диссертационной работы является разработка и применение математических моделей и программного обеспечения для выявления свойств динамики мгновенного сердечного ритма (МСР) с использованием больших массивов данных, полученных в результате ХМ. Эти

модели будут построены на основе модели мультифрактальной динамики (МФД) [15] с учетом основных свойств и специфики динамики МСР. Одним из основных требований, предъявляемых к разрабатываемым в данной работе математическим моделям, является качественное и количественное описание наблюдаемого на опыте эффекта скачков МСР, которые с математической точки зрения представляют собой катастрофы.

Основой применения модели МФД является доказательство фрактальности (самоподобия) МСР. Будут приведены весомые аргументы, указывающие на достаточно высокую степень самоподобия МСР.

В рамках проведенного исследования предполагается вычислить исходные параметры разрабатываемых математических моделей на основании данных ХМ, получить системы уравнений, описывающие динамику МСР, реализовать комплекс программ для решения систем этих уравнений с целью нахождения неизвестных параметров моделей.

Разработанный программный комплекс для ЭВМ реализует математические методы и алгоритмы, описанные в диссертации. Программный комплекс реализован с использованием языка программирования Delphi, языка программирования для статистической обработки данных и работы с графикой R, а также системы компьютерной математики Maple. Он имеет модульную архитектуру и позволяет проводить предобработку исходных RR-интервалов, строить функцию МСР и график изменения средней скорости МСР, дает возможность исследовать динамику поведения функции МСР на интервале, получать численные параметры модели МФД, выполнять построение скаттерограмм (диаграмм рассеяния) и исследовать их с помощью фрактального анализа, а также визуализировать результаты.

Основные задачи. Для достижения цели диссертационной работы решаются следующие задачи:

- 1) Создание и реализация комплекса программ для построения функции МСР;
- 2) Выявление свойства самоподобия функции МСР и скаттерограммы МСР на основе опытных данных;

3) Расчет и анализ параметров МСР в модели МФД для различных пациентов;

4) Исследование катастроф (скачков) МСР в модели МФД.

Объектом исследования является динамика такого показателя функционирования сердечно-сосудистой системы, как МСР.

Предметом исследования являются системы уравнений математических моделей МСР и комплексы программ для их численного решения.

Научная новизна полученных результатов.

В ходе выполнения диссертационного исследования были впервые рассмотрены и решены следующие задачи:

1) На основании опытных данных показан самоподобный характер кривых МСР с погрешностью до 5%. Показано самоподобие скаттерограмм МСР с погрешностью не выше 1%;

2) Получены системы уравнений, описывающие поведение МСР, решение которых определяет параметры построенной модели МФД;

3) Выявлен критерий возникновения скачков МСР, связанный с поведением его фрактальной размерности и на его основе показано, что скачки имеют бифуркационную природу. На конкретных примерах показана возможность использования фрактальной размерности МСР в качестве флага катастрофы МСР;

4) Составлен и реализован алгоритм вычисления фрактальной размерности скаттерограмм МСР, основанный на использовании фрактальных решеток в R^2 и на порядок улучшающий точность вычислений этого параметра. Продемонстрирована эффективность визуализации различных форм нарушений сердечного ритма на основе использования цветных трехмерных скаттерограмм МСР.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанные в диссертации методы анализа динамики МСР дополняют и развивают современную математическую теорию анализа нарушений ритма сердца.

Полученные в работе новые результаты, закономерности и разработанные методы, а также вычислительные алгоритмы позволят улучшить качество

диагностики и профилактики нарушений ритма сердца. Применение разработанной модели МФД для описания динамики МСР позволяет проводить ее мониторинг с целью прогнозирования бифуркационных явлений, для которых характерно наличие скачков средней скорости изменения МСР. Проведенное исследование показывает перспективность использования фрактальных свойств МСР в качестве маркера состояний сердечно-сосудистой системы. В частности, построенная модель МФД может быть положена в основу разработки критериев для своевременного имплантирования кардиовертера-дефибриллятора, систем экспресс-анализа нарушений сердечного ритма. Развиваемые в данной работе методы анализа скаттерограмм направлены на повышение точности классификации различных форм нарушений ритма сердца.

Положения и результаты, выносимые на защиту.

1) Реализация разработанного комплекса программ для построения функции МСР;

2) Построение на основе модели МФД математических моделей МСР;

3) На основании анализа опытных данных обнаружены и исследованы особенности скачков МСР. Показано, что в рамках построенной математической модели скачки МСР представляют собой катастрофы, флагом которых может служить значение фрактальной размерности МСР. Сформулирован критерий возникновения скачков МСР;

4) Показан самоподобный (фрактальный) характер функции МСР и скаттерограммы МСР по данным ХМ.

Апробация и реализация основных результатов работы.

Основные результаты работы докладывались и обсуждались в 2014-2018 годах на ежегодной 60-й межвузовской научной конференции студентов в ТГМА в рамках медико-биологической сессии (Тверь, 2014 г), международной конференции «Современные проблемы прикладной математики и информатики» (Дубна, 2014 г), научном семинаре НОЦ математического моделирования сложных систем и процессов (Тверь, 2016 г), научных семинарах ОИЯИ ЛИТ (Дубна, 2016 г), научном семинаре Института математических проблем биологии (Пушино, 2018 г).

Исследования по теме диссертации получили финансовую поддержку фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по программе УМНИК по направлению «Информационные технологии»: «Разработка программного обеспечения для анализа МСР в рамках модели МФД».

Апробация результатов, полученных в диссертации в рамках исследования динамики МСР, была произведена в ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

Достоверность результатов обеспечивается:

1) Использованием модели МФД, успешность применения которой для описания динамики МСР подтверждена соответствием рассчитанных параметров этой модели и клиническими особенностями состояния исследуемых пациентов;

2) Использованием реальных экспериментальных данных по МСР, полученных в результате ХМ пациентов ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер»;

3) Применением разработанного программного комплекса с использованием широко известных средств разработки программ (Delphi, Maple и R) и успешно прошедшего функциональное тестирование по методике модульного тестирования и позволяющего изучать свойства системы в рамках модели МФД.

Личный вклад автора.

Автором работы совместно с научным руководителем проводились выбор темы, планирование работы, постановка задач, разработка вычислительных алгоритмов и обсуждение результатов. Научный консультант доктор медицинских наук, профессор Иванов Александр Петрович участвовал в обсуждении результатов и их интерпретации.

Автором самостоятельно проведен отбор данных, их первичная обработка, изучена специфика свойств МСР, осуществлен выбор переменных и параметров разрабатываемых математических моделей МФД, проведена их адаптация для описания динамики МСР, поскольку предложенная модель в работе [15] была проработана только для анализа социально-экономических систем. Получены

системы уравнений, описывающие поведение динамики МСР. Также реализованы основные программные модули, проведены вычислительные эксперименты при исследовании МСР и анализ характеристик МСР, включая визуализацию результатов, а также их оформление в виде публикаций и научных докладов. Кроме того, автором поставлена задача вычисления более точного значения фрактальной размерности путем нормировки результатов ее вычисления на фрактал с переменной фрактальной размерностью. Предложен метод визуализации большого массива данных ХМ с использованием цветных 3D скаттерограмм.

Публикации автора. Основные результаты диссертации опубликованы в 8 работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях. Из них 3 входят в перечень Scopus. На модули программного комплекса получены 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ в федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы, приложения и изложена на 111 страницах. Список литературы состоит из 97 наименований.

Содержание работы.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель исследования и научные задачи, изложены положения, выносимые на защиту, их новизна, обоснованность и достоверность, представлены сведения о публикациях, апробации и реализации основных результатов диссертации. Дана общая характеристика работы и проведен обзор литературы по теме исследования. Введено понятие МСР, которое представляет собой обобщение понятия сердечного ритма, используемого в медицинской практике [16]. Если усреднить МСР по промежутку времени в одну минуту, то получим значение сердечного ритма.

В главе 1 приведены общие сведения о ХМ, фракталах, самоподобии вариаций МСР и способах расчета фрактальной размерности кривых МСР и скаттерограмм МСР. Термин «скаттерограмма» нашел широкое применение в научных работах, посвященных анализу биомедицинских сигналов. Он является

созвучным переводом английского слова «scatterplot» (диаграмма рассеяния). Отражены вопросы предварительной обработки данных и приведены доводы в пользу использования модели МФД. Обсуждается вопрос об использовании данных, полученных в результате проведения ХМ – классического метода, с помощью которого в практической кардиологии осуществляется выявление нарушений в работе сердечно-сосудистой системы. Стоит отметить, что этот способ позволяет изучать большой массив RR-интервалов с точностью ± 1 мс. Данный факт обуславливает целесообразность выбора в рамках настоящего исследования в качестве исходных данных результатов ХМ. В данной работе для расчета фрактальной размерности кривой МСР используется способ, основанный на степенной зависимости длины фрактальной кривой от масштаба измерения. Вычисление фрактальной размерности D скаттерограммы МСР осуществлялось клеточным методом. Описан алгоритм нормировки результатов вычислений по эталонным кривым и множествам, направленный на получение более точного результирующего значения фрактальной размерности D .

В главе 2 строятся математические модели МСР на базе модели МФД, основы которой излагаются в этой главе. На первом этапе моделирования произведен выбор переменных и параметров математической модели. Получены уравнения, описывающие кусочно-линейный тренд МСР. Предложена классификация типов его динамики в зависимости от значения фрактальной размерности D кривой сердечного ритма.

Для реализации поставленных задач в первую очередь подробно опишем основную характеристику разрабатываемых математических моделей – функцию МСР $y(t)$.

Пусть i – номер текущего RR-интервала $i = 1, \dots, n$, где n – число сердечных сокращений за время наблюдения T . Тогда значение МСР на i -м интервале:

$$y_i = 60/T_{RR_i}. \quad (1)$$

Пикку R -зубца соответствует момент времени t_i . Тогда $T_{RR_i} = t_{i+1} - t_i$. Значения времени t_i измеряются в секундах, а мгновенный ритм y_i в минутах⁻¹. На промежутке времени $t_i \leq t \leq t_{i+1}$ кривая сердечного ритма $y(t)$ дается формулой:

$$y(t) = y_i + (y_{i+1} - y_i) \frac{t - t_i}{t_{i+1} - t_i} \quad (2)$$

С помощью (2) легко построить функцию на всем промежутке времени $t_1 \leq t \leq t_n$. Перспективы дальнейшего развития данного научного направления могут заключаться в том, что к построенной таким образом функции можно будет применять соответствующий математический аппарат, т.е. работать с такими понятиями, как скорость функции, фазовое пространство и т.д. Поскольку при усреднении y_i по временному промежутку в одну минуту мы получим используемое кардиологами значение стандартного сердечного ритма, то такой подход более нагляден и прост в интерпретации и дает адекватное описание динамики RR-интервалов в силу того, что RR-интервалы – это дискретная последовательность, которую нельзя сделать непрерывной, если учитывать ее смысловую составляющую. Анализ поведения конкретных кривых $y(t)$, показывает, что они близки к мультифрактальным. Это будет продемонстрировано в главе 3. Таким образом, промежуток времени наблюдения $T = t_n - t_1$ можно разбить на N промежутков, на каждом из которых кривая $y(t)$ имеет определенное значение D . На каждом из этих участков фрактальную кривую аппроксимируем линейной функцией. Обозначим через X тангенс угла наклона графика этой линии тренда.

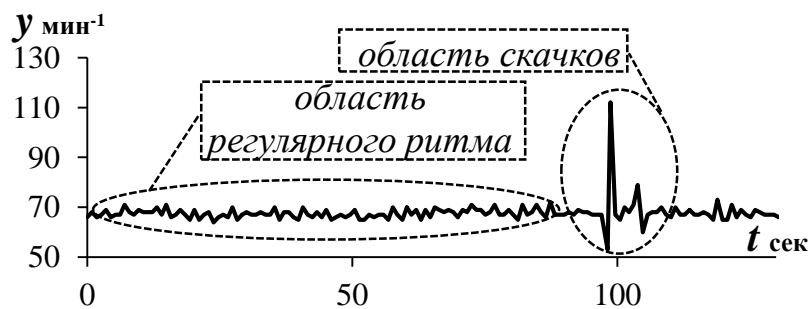


Рис.1. Пример кривой МСП $y(t)$ с двумя областями (областью регулярного ритма и областью скачков).

В общем случае анализ кривой МСП можно проводить как на небольших участках, так и в целом на протяжении всего времени наблюдения. Для анализа на небольших участках (порядка 1-2 минут) будем пользоваться разрабатываемыми математическими моделями, построенными на основе модели МФД. Из рисунка 1 видно, что кривая МСП имеет сложный характер и

ее можно качественно разделить на две области: область регулярного ритма и область скачков. Приведем основы математической модели для регулярного случая, когда скорость изменения МСР составляет $1-3 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$.

Математической модель для регулярного случая.

Согласно модели МФД [15] динамику мультифрактального процесса на интервале T_k можно разделить на две составляющие, используя понятие линейного тренда:

$$y_k(t) = X_k(D_k) (t - t_k) + \tilde{y}_k(t), \quad (3)$$

где $\tilde{y}_k(t)$ – быстрые осцилляции относительно линейного тренда.

Фрактальная размерность D_k определяется функцией $\tilde{y}_k(t)$.

Поскольку кривая $y_k(t)$ мультифрактальна, то из свойства самоподобия следует, что основная характеристика тренда $X_k(D_k)$ будет определяться основным параметром кривой осцилляций относительно тренда $\tilde{y}_k(t)$, а именно, ее фрактальной размерностью D_k на соответствующем временном промежутке T_k .

В модели МФД $X_k(D_k)$ в (3) определяется уравнением:

$$A(D_k) X_k + B_0 X_k^3 = \eta \quad (4)$$

Параметр η описывает эффективное влияние внешних факторов на МСР. Коэффициент нелинейности B_0 – величину скачка МСР.

Для функции $A(D_k)$ в модели МФД [15] предложено следующее аналитическое представление:

$$A(D_k) = \begin{cases} (D_0 - D_k)^{-1} & \text{при } 1 \leq D_k \leq D_0 \\ (D_0 - D_{0k})^{-1} (D_0 - D_k)^{-1} (D_k - D_{0k}) & \text{при } D_0 \leq D_k \leq 2 \end{cases} \quad (5)$$

В случае $|D_k - D_{0k}| \gg \eta^2 (D_k - D_0)^2$, $D_k - 1 \ll D_0$ и $D_k < D_0$ решение уравнения (4) имеет простой вид:

$$X_k = \eta (D_0 - D_k) \quad (6)$$

Если выполняется условие ($D_0 < D_k$), то вместо (6) имеем:

$$X_k = \eta \frac{D_0 - D_{0k}}{D_k - D_{0k}} (D_0 - D_k) \quad (7)$$

Применение математической теории катастроф при анализе кризисных явлений динамики МСР позволит глубже понять природу данного процесса. Важность точки бифуркации D_b связана с возможностью перехода исследуемой

системы в этой точке из одного состояния в другое скачком без изменения величины D . В данном случае выполняются все признаки катастрофы в точке D_b и данный вид катастроф естественно называть бифуркационными катастрофами. В точке D_b происходит быстрый скачок сердечного ритма, как с его понижением, так и с его повышением, т.е. скорость изменения МСР по абсолютной величине составляет более $10 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$. Это состояние соответствует процессу аритмии.

Классификация типов МСР в зависимости от значений D и знака B_k можно наглядно представить в виде таблицы 1.

Таблица 1. Классификация типов МСР.

$Sign B_k$	I	II	III	IV
+1	$1 < D < D_{0-}$	$D_{0-} < D < D_{0+}$	$D_{0+} < D < D_b$	$D_b < D < 2$
-1	$1 < D < D_{0-}$	$D_{0-} < D < D_{0+}$	$D_b < D < 2$	$D_{0+} < D < D_b$

В области I процессы имеют монотонный характер. В них происходит быстрый монотонный рост или убывание параметров системы. В области II процессы имеют осцилляционный характер. Области III и IV естественно называть областями катастроф.

В главе 3 проведен анализ динамики МСР на основе построенных математических моделей по реальным данным пациентов Тверского областного кардиологического диспансера.

По данным ХМ и с помощью разработанного комплекса программ построены графики МСР, его кусочно-линейного тренда и отклонений от него для трех выбранных временных интервалов, а также найдены параметры модели на интервале и трех промежутках ($k = 3$). Пример одного из анализируемых временных интервалов представлен на рисунке 2.

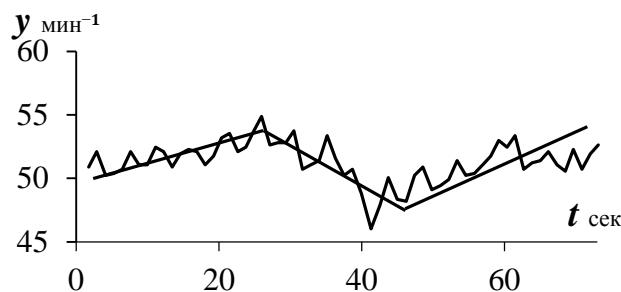


Рис.2. Пример кривой МСР $y(t)$ с кусочно-линейным трендом (область регулярного ритма).

На рисунке 2 скорости изменения МСР имеют размерности $\text{мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$. Динамика МСР относится к процессам II (осцилляционного) типа.

На основе конкретных данных показано самоподобие МСР с погрешностью менее 5%. Если кривая строго фрактальна, то зависимость её длины L_k от масштаба δ имеет строго степенной характер $L_k = L_0 \delta^{1-D_k}$. В дважды логарифмических координатах эта зависимость строго линейна. Реальные графики следуют ей только приближенно. Результаты вычисления $L(\delta)$ для трех промежутков выбранного интервала представлены на рисунке 3.

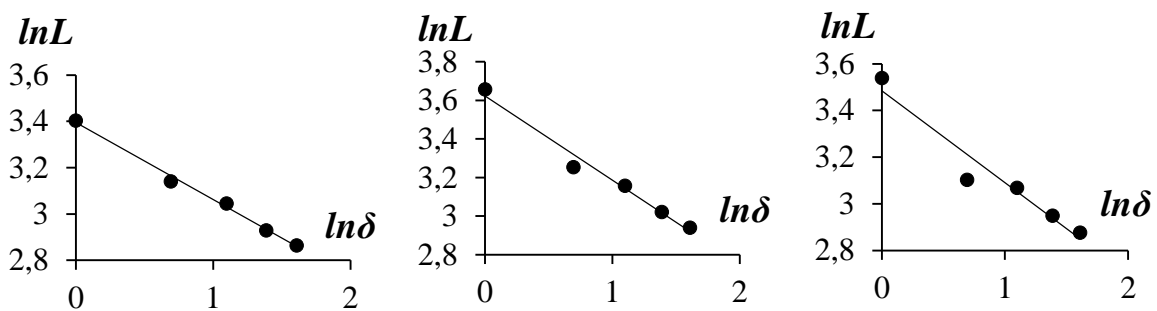


Рис.3. Зависимость L от δ в дважды логарифмических осях.

Таблица 2. Результаты расчетов параметров модели МФД.

k	1	2	3
T_k сек	23	24	24
X_k $\text{мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$	0.094	-0.230	0.081
D_k	1.436	1.152	1.375
D_0	1.335		
η $\text{мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$	-1.252		
R_k мин^{-1}	3.500	8.840	4.248
Δ_k мин^{-1}	1.270	3.150	2.060
y_0 мин^{-1}	51.307		
h	0.101	-0.183	0.04

В таблице 2 k – номер участка; R_k – величина размаха (разность максимального и минимального значения y_k); Δ_k – максимальное отклонение y_k от тренда; y_0 – среднее значение y_k на всем интервале времени. Минимизация функции $\Lambda = \sum_{i=1}^3 (X_i - \eta(D_0 - D_i))^2$ позволяет найти параметры МФД η и D_0 .

Все три значения фрактальной размерности оказались существенно меньше гауссовского значения 1.500, что указывает на достаточно

детерминированный характер МСР на выбранном временном промежутке. Параметр η имеет значение $-1.252 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$, что указывает на превалирование факторов, направленных на понижение МСР. Абсолютное значение этого параметра оказалось порядка единицы, что указывает на умеренную интенсивность влияния этих факторов. Этот факт свидетельствует о приеме данным пациентом существенной дозы лекарственных препаратов, снижающих частоту сердечного ритма. Величина отклонения МСР от кусочно-линейного тренда Δ_k в среднем оказалась равной 2.16 мин^{-1} , что демонстрирует стабильный характер сердечного ритма. Достаточно низкое значение среднего ритма $y_0 = 51.307 \text{ мин}^{-1}$ указывает на брадикардию.

Результаты анализа трех различных временных интервалов показывают, что все параметры модели имеют достаточно близкие значения. Значения фрактальных размерностей лежат в интервале $D_k > D_0$, $1.317 \leq D_k \leq 1.436$ и $D_k < D_0$, $1.145 \leq D_k \leq 1.269$. Скорости изменения МСР сравнимы со скоростями его убывания.

Коэффициент η принимает значения $-1.252 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$, $-1.420 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$ и $2.923 \text{ мин}^{-1}\text{сек}^{-1}$. Знак «минус» указывает на то, что внешние факторы, влияющие на МСР, действуют на первом и втором временных интервалах на его понижение, а «плюс» на третьем – на повышение. Смена знака коэффициента η на третьем временном интервале говорит о том, что внешние факторы, влияющие на МСР, существенно сменили свою направленность и интенсивность.

Равновесные значения D_0 во всех трех случаях достаточно близки $D_0 = 1.335; 1.294; 1.347$. Среднее значение D_0 для рассмотренных интервалов оказалось равным 1.325 , что указывает на достаточно сильное уменьшение степени хаотичности ритма по сравнению с гауссовским случайным процессом. Параметр D_0 вполне может быть выбран в качестве одной из важных характеристик состояния сердечно-сосудистой системы.

Максимальное значение D на всех трёх временных интервалах не превышает гауссовского значения 1.500 . Это значение далеко от значения $D_{0k} = 1.650 - 1.750$ [6], полученного на основании анализа в рамках МФД кризисных

экономических процессов, что хорошо подтверждается анализом МСР на всех трёх промежутках времени. На них МСР относится с процессами I и II типа. Для достижения точки бифуркации $D_b \approx D_{0k}$ нужен скачок значения D_k МСР из наблюдаемого интервала значений $1.145 \leq D_k \leq 1.436$ на величину порядка 0.200-0.350 в точку D_b . Поскольку величина D описывает степень хаотичности системы, то данный скачок соответствует увеличению степени хаотичности ритма, т.е. сложности, непредсказуемости поведения кривой МСР.

Проведенный анализ динамики рассчитанных параметров построенной математической модели в целом соответствует клиническому состоянию исследуемого пациента и показывает перспективность применения данного подхода для выявления новых маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых эпизодов.

Недостатком используемого метода расчета является точность порядка 20%, поскольку используется линейное приближение (6) уравнений модели по параметру h и важный параметр модели D_{0k} не вычисляется. В следующей главе будет использоваться система уравнений, в которой параметр D_{0k} уже будет вычисляться.

В главе 4 построена математическая модель, описывающая скачки МСР и на ее основе проведен анализ данных ХМ. В ней скачки МСР представляют собой катастрофы, флагом которых служит значение фрактальной размерности МСР. Скачки МСР в построенной модели имеют место тогда, когда фрактальная размерность МСР D достигает точки бифуркации D_b .

Математическая модель скачков МСР.

Для области регулярного ритма использовалось линейное приближение (6) уравнений математической модели, построенной в главе 2 по параметру h , поэтому введем в (8) размерный коэффициент K , который возьмем равным 10^3 мин⁻¹сек⁻¹. Таким образом, вычисленные параметры модели будут безразмерными. Приведем основные уравнения модели для нелинейного случая.

Динамика МСР на интересующем интервале T_i (в дальнейшем индекс i будем опускать) имеет вид:

$$y(t) = \bar{y}(t) + \tilde{y}(t) = KX(D)(t - t_0) + \tilde{y}(t) \quad (8)$$

Точка бифуркации D_b является важной и определяется из условия:

$$A(D_b) = \sqrt[3]{27/4} B_0^{1/3} \eta^{2/3}, \quad D_b = D_b(D_0, D_k, B_0, \eta) \quad (9)$$

Вблизи точки D_b поведение функции $X(D)$ может носить скачкообразный характер, а величина скачка функции X имеет порядок $\sqrt[3]{\eta/B_0}$.

Значение X_p для одиночных скачков МСР будем оценивать согласно соотношению:

$$X_p = \frac{y_p - y_0}{\tau_p/2}, \quad (10)$$

где y_p – значение МСР в точке максимума, y_0 – значение МСР в начале пика и τ_p – ширина пика.

Тогда параметры модели определяются из системы уравнений:

$$\begin{aligned} X_i - A^{-1}(D_i, D_0, D_k)\eta &= 0, \quad i = 1, 2, 3, \\ B_0 &= 4\eta X_p^{-3}, \\ D_b &= (X_p D_k + 3\eta D_0(D_k - D_0))(X_p + 3\eta(D_k - D_0))^{-1} \end{aligned} \quad (11)$$

Для численного решения системы уравнений (11) приведем ее к более удобному виду. Для этого введем функцию $A_1(D)$ согласно соотношению:

$$A_1(D) = \theta(D_0 - D)(D_0 - D_k) + \theta(D - D_0)(D - D_k), \quad (12)$$

где $\theta(x)$ - функция Хевисайда, равная 1 при $x \geq 0$ и 0 при $x < 0$.

При численном решении будем использовать следующее аналитическое представление $\theta(x)$:

$$\theta(x) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{x}{\varepsilon}}}, \quad \varepsilon \ll 1 \quad (13)$$

$$\text{Тогда } A_1(D_b, D_0, D_k) = \frac{D_0 - D_k}{1 + e^{-\frac{D_b - D_0}{\varepsilon}}} + \frac{D_b - D_k}{1 + e^{-\frac{D_0 - D_b}{\varepsilon}}}.$$

Приведем один временной интервал, на котором наблюдались скачки МСР и краткий анализ динамики кривой МСР на нем.

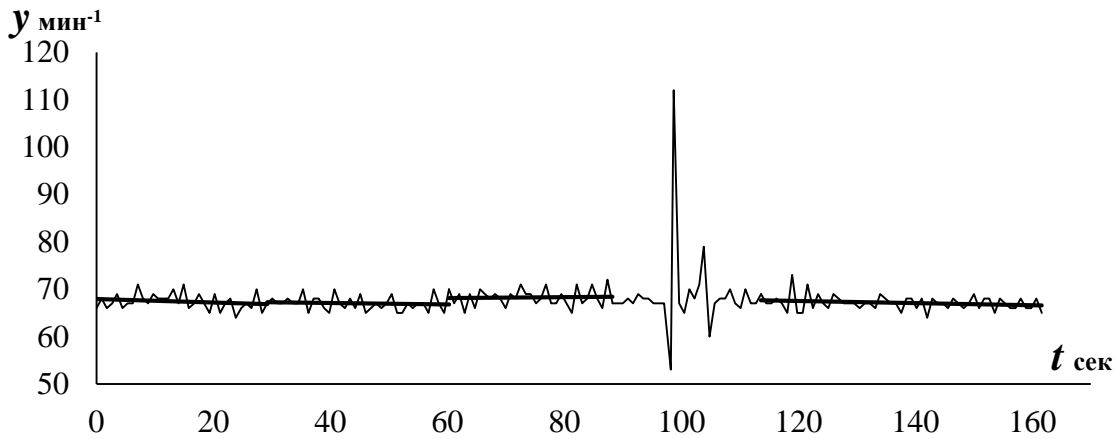


Рис.4. Кривая МСР с кусочно-линейным трендом (область скачков)

Данные наблюдений МСР и результаты расчетов параметров построенной модели приводятся в таблице 3.

Таблица 3. Параметры построенной модели МФД.

i	1	2	3	P	4
D_i	1.746	1.908	1.634		1.769
X_i	$-0.034 \cdot 10^{-3}$	$-0.037 \cdot 10^{-3}$	$0.007 \cdot 10^{-3}$		
X_p				$82 \cdot 10^{-3}$	
τ_p				1.420 сек.	
D_0	1.628				
D_k	1.656				
η_0	$-1 \cdot 10^{-3}$				
D_b	1.655				
B_0	-7.254				
$\delta\eta_1$	$0.100 \cdot 10^{-3}$				
$\delta\eta_2$	$0.160 \cdot 10^{-3}$				
$\delta\eta_3$	$0.030 \cdot 10^{-3}$				

На данном временном интервале фрактальная размерность МСР изменяется в интервале $1.634 \leq D \leq 1.908$. Данные значения D значительно превышают гауссовское значение 1.500, что указывает на высокую степень хаотичности МСР на исследуемом временном промежутке. Причем на втором временном участке фрактальная размерность МСР достигает значения 1.908, что очень близко к предельно возможному значению 2. Вышеуказанному интервалу принадлежит значение фрактальной размерности в точке бифуркации D_b . Данный факт

указывает на то, что фрактальная размерность МСР является флагом катастрофы МСР, в которой возникают скачки МСР. Отметим близость значений параметров модели D_b и D_0 – их разность составляет 0.027. Достаточно фрактальной размерности вырасти на эту величину, и будет возможен переход от равновесного значения, при котором скорость изменения МСР равна нулю до возникновения скачков. При этом очевидна неустойчивость характера МСР на данном временном интервале относительно возникновения скачков. Несмотря на то, что значения X_i малы, близость D_b и D_0 является наиболее существенным фактором возникновения скачков МСР.

На всех трех интервалах знак параметра η оказался отрицательным, что говорит о действии внешних факторов в сторону замедления МСР. Действительно, X_1 и $X_2 < 0$, а $X_3 > 0$, но по абсолютной величине оказывается на порядок меньше, чем X_1 и X_2 .

Коэффициент нелинейности B_0 в уравнении (6) равен -7.254. Отрицательный знак этого коэффициента свидетельствует о том, что точка бифуркации имеет меньшее значение фрактальной размерности D_b , чем значение в критической точке D_k . При этом сравнительно небольшое абсолютное значение коэффициента B_0 обуславливает достаточно значительный скачок МСР.

Наглядно результаты расчетов представлены на рисунке 5, на котором отображена зависимость $X(D)$. Точки отображают расчётные данные в области вблизи скачков МСР.

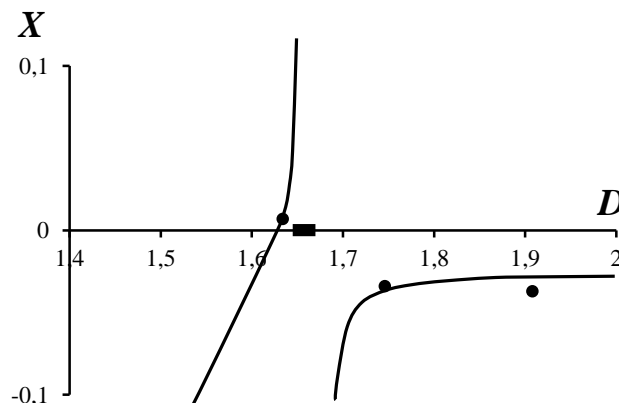


Рис.5. График функции $X(D)$.

Прямоугольником выделена область значений D , в которой возможны скачки МСР.

В результате анализа шести временных интервалов видим, что диапазон изменений фрактальной размерности МСР оказался достаточно большим от 1.214 до 1.936, что указывает на высокую степень вариативности характера МСР. Равновесные значения фрактальной размерности D_0 находятся в диапазоне 1.290 – 1.636.

Значения параметра η заключены в интервале $-1 * 10^{-3} < \eta < 5.800 * 10^{-3}$. Причем на пяти интервалах $-1 * 10^{-3} < \eta < 0.900 * 10^{-3}$ и лишь в одном случае η оказывается большим $5.800 * 10^{-3}$.

Сдвиг точки бифуркации от критической точки для всех интервалов не превышает 0.025. Верхний порог значений $D_k = 1.784$ лежит значительно выше гауссовского значения фрактальной размерности $D = 1.500$, а нижний $D_k = 1.324$ оказывается значительно ниже его. Тем самым экспериментально показано, что у МСР катастрофы (скачки) могут иметь место при значительно меньшем значении фрактальной размерности, чем гауссовское значение 1.500.

Что касается связи вычисленных в рамках модели МФД значений D_b с возникновением скачков, то на основе анализа данных наблюдаются следующие закономерности: в пяти случаях выполнено неравенство $D_{i_{min}} < D_b < D_{i_{max}}$ и лишь в одном случае имеет место превышение D_b величины $D_{i_{max}}$ всего лишь на очень малое значение 0.007.

Значения параметра B_0 , определяющие величину скачка X_p , оказались крайне вариативными (от -7453.401 до 50.761).

Клинический анализ данного пациента позволил отнести его к группе риска внезапной сердечной смерти 4а по классификации Ryan (риск высокий). Основной диагноз – артериальная гипертензия, причиной чего следует считать увеличение массы (гипертрофию) левого желудочка.

В целом значения параметров МСР модели МФД соответствуют данному диагнозу. Так, высокие значения D , достигающие 1.936, указывают на высокую степень хаотичности МСР, которая согласуется с диагнозом. Это следует и из характера поведения графика функции h . Средняя частота скачков МСР 67.500 час⁻¹ согласуется с большой частотой желудочковых мономорфных экстрасистол и наджелудочковых экстрасистол, а также с регистрацией парных

и групповых эктопических сокращений. Высокая степень риска внезапной сердечной смерти может быть вполне обоснована очень малой разностью параметров D_b и D_0 .

На основе анализа 72-х реальных суточных данных можно говорить о том, что фрактальная размерность МСР D перед скачком достигает близкого к вычисленному в модели значению D_b в точке бифуркации. В результате применения построенной математической модели МФД удалось сделать 76% успешных краткосрочных прогнозов на данных контрольной выборки.

В главе 5 предложено анализировать вариабельность сердечного ритма на всем интервале наблюдения с помощью оценки показателей скаттерограмм МСР, сочетающих в себе количественный и качественный подходы. Количественный анализ включает в себя показатели фрактальной размерности по множеству точек двумерной скаттерограммы. Составлен и реализован новый алгоритм вычисления фрактальной размерности D скаттерограмм МСР. В его основе лежит использование нормировочной функции, построенной по данным измерений фрактальных размерностей различных фрактальных решеток с известной переменной фрактальной размерностью в R^2 клеточным методом. Для визуализации различных форм нарушений ритма сердца предложен более информативный по сравнению с двумерными скаттерограммами метод визуализации массива суточных данных ХМ на основе цветных трехмерных скаттерограмм.

Двумерная скаттерограмма МСР представляет собой множество точек на плоскости с декартовыми координатами (y_i, y_{i+1}) , где y_i – значение МСР на i -м интервале, согласно соотношению (1).

На основе построенного метода определена фрактальная размерность скаттерограмм двух конкретных пациентов с различной симптоматикой $D_1 = 1.326$ и $D_2 = 1.113$. Данный результат указывает на существенное различие значений фрактальной размерности скаттерограмм МСР пациентов и отражает различные механизмы патологического процесса в сердце, что требует дальнейшего более детального изучения.

Также показано, что величина уклонения множества точек исследуемых скаттерограмм от самоподобных фрактальных множеств составила менее одного процента. Данное свойство позволяет рассматривать скаттерограмму МСР, как фрактальное множество и, соответственно, применять к его изучению методы фрактального анализа. Данное свойство было подтверждено на исследовании нескольких десятков скаттерограмм.

Применен более информативный по сравнению с 2D скаттерограммой метод визуализации большого массива данных ХМ 3D скаттерограммы в цветном представлении, который лучше демонстрирует характер аритмий при их анализе. Третья декартова ось содержит значения параметра повторяемости $n = n(y_i, y_{i+1})$.

Для визуализации множества точек 3D скаттерограммы было использовано их цветное представление. Точки со значениями $n \leq 3$ окрашены в синий цвет, $4 \leq n \leq 20$ – в желтый, а $n \geq 21$ – в красный.

Для детального анализа отобрано несколько реальных реализаций ХМ, представляющих различные формы нарушений сердечного ритма. В целом отмечено, что в 3D варианте скаттерограмма имеет форму конуса, основание которого напоминает двухмерную скаттерограмму с просветлением в центре. В результате компьютерного моделирования было показано, что различные аритмии существенно изменяют визуальную картину.

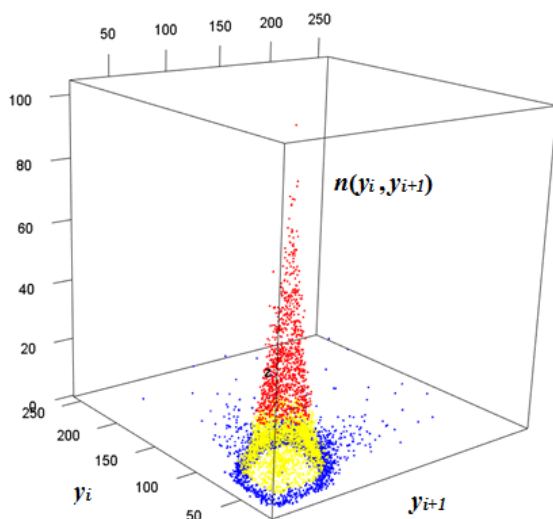


Рис. 6. 3D скаттерограмма с брадиформой фибрилляции предсердий

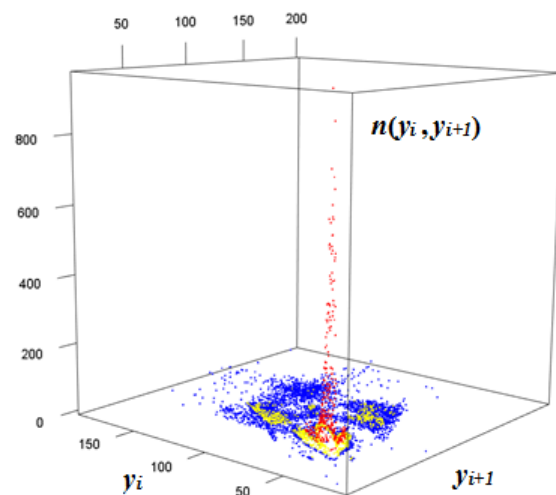


Рис.7. 3D скаттерограмма с суправентрикулярной экстрасистолией.

Так, на рисунке 6 видно, что широкий овал в основании сопровождается выраженным конусом. Данный вариант может интерпретироваться склонностью

к монотонному ритму и характеризовать выраженную органическую патологию сердца. В свою очередь, на рисунке 7 овал в основании скаттерограммы характеризуется «размытостью» с узким выраженным конусом. Напротив, скаттерограммы пациентов без нарушений сердечного ритма имеют в основании эллипс с просветлением в центре с единичными выбросами по краям, создающими неровность наружного контура что, вероятно, объясняется единичными экстрасистолами, обычно регистрирующимися у большинства пациентов.

Полученные изображения скаттерограмм могут рассматриваются с позиции детерминированного хаоса, который имеет свои особенности при различных формах нарушений ритма сердца. Их использование лучше демонстрирует характер аритмий при анализе данных ХМ по сравнению с классическим 2D подходом. Дальнейшие исследования позволят более детально изучать особенности формирования патологических очагов автоматизма в миокарде и существенно улучшить качество диагностики аритмий.

Основные результаты. В диссертационной работе получены следующие основные результаты:

1. На основании опытных данных построена функция МСР $y(t)$ и показан ее фрактальный (самоподобный) характер с погрешностью не более 5%. Также показана фрактальность (самоподобие) скаттерограммы МСР с крайне низкой погрешностью менее 0,01%;

2. Получены основные уравнения, определяющие динамику линейного тренда МСР в рамках построенных в данной работе математических моделей и вычислены их параметры для интересующего ряда временных интервалов;

3. На основании анализа опытных данных обнаружены и исследованы особенности скачков МСР. Показано, что в рамках построенной математической модели скачки МСР представляют собой катастрофы, флагом которых может служить значение фрактальной размерности МСР. Сформулирован критерий возникновения скачков МСР;

4. Составлен и реализован алгоритм вычисления фрактальной размерности скаттерограмм МСР с использованием нормировки результатов вычислений по

фрактальным решеткам в R^2 , который позволяет существенно увеличить точность измерения фрактальных размерностей скаттерограмм МСР;

5. Продемонстрирована эффективность визуализации различных форм нарушений сердечного ритма на основе использования цветных 3D скаттерограмм МСР.

Публикации автора по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях

1. А.Н.Кудинов, Д.Ю.Лебедев, В.П.Цветков, И.В.Цветков. Математическая модель мультифрактальной динамики и анализ сердечных ритмов. // Математическое моделирование. 2014. Т. 26. №10. С. 127-136.

2. Иванов А.П., Кудинов А.Н., Лебедев Д.Ю., Цветков В.П., Цветков И.В. Анализ мгновенного сердечного ритма в модели мультифрактальной динамики на основе холтеровского мониторинга // Математическое моделирование. 2015. Т. 27, № 4. С. 16–30.

3. Иванов А.П., Кудинов А.Н., Лебедев Д.Ю., Михеев С.А., Цветков В.П., Цветков И.В. Бифуркационные катастрофы мгновенного сердечного ритма в модели мультифрактальной динамики // Вестник ТвГУ. Серия: Прикладная математика. 2016. № 1. С. 63–73.

4. Кудинов А.Н., Лебедев Д.Ю., Иванов А.П., Рыжиков В.Н., Цветков В.П., Цветков И.В. Самоподобие скаттерограммы мгновенного сердечного ритма // Вестник Тверского Государственного Университета. Серия: Прикладная математика, №3. 2014.

5. Кудинов А.Н., Лебедев Д.Ю., Рыжиков В.Н., Цветков В.П., Цветков И.В., Иванов А.П. Самоподобие и фрактальная размерность скаттерограммы мгновенного сердечного ритма // Научные технологии. 2015. Т. 16, №5. С. 57–63.

6. Иванов А. П., Лебедев Д. Ю., Цветков В. П., Кудинов А. Н., Цветков И. В. Возможности визуальной оценки аритмий при холтеровском мониторинге ЭКГ: место трехмерной скаттерографии в анализе вариабельности ритма сердца. Трансляционная медицина. 2015; 2 (6): 5–10.

7. Иванов А.П., Кудинов А.Н., Лебедев Д.Ю., Михеев С.А., Цветков В.П., Цветков И.В. Катастрофы мгновенного сердечного ритма в модели мультифрактальной динамики и по данным холтеровского мониторирования // Математическое моделирование. 2017. Т.29, № 5. С. 73-84.

Прочие публикации автора по теме диссертации

1. Лебедев Д.Ю., Иванов А.П., Рыжиков В.Н., Цветков В.П. Фрактальные свойства скаттерограммы мгновенного сердечного ритма. // Тезисы докладов международной молодежной конференции «Современные проблемы прикладной математики и информатики». (Дубна, 25-29 августа 2014 г). – Дубна: ОИЯИ, 2014. С. 89-92.

Список цитируемой литературы

1. Р.М. Баевский. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979, 205 с.

2. Вариабельность сердечного ритма. Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии - 1999. - №11. - С. 53-78.

3. Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе // М: Наука, 1984 - 222 стр.

4. Stefan Thurner, Markus C. Feurstein, and Malvin C. Teich Multiresolution Wavelet Analysis of Heartbeat Intervals Discriminates Healthy Patients from Those with Cardiac Pathology Phys. Rev. Lett. 80, 1544.

5. R. Carranza, D. Andina. Medical Wavelet-Neural Diagnostics in Chagastic Cardiopaties. — Politechnical University of Madrid, 2000.

6. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. J Am Coll Cardiol. 2001 Apr;37(5):1395-402.

7. Glass L, Mackey M.C. From clocks to chaos: the rhythms of life. In Princeton University Press 1988 Princeton, NJ:Princeton University Press

8. Garfinkel A. A mathematics for physiology. Am. J. Physiol.245, R455–R466

9. Ritzenberg A.L, Adam D.R, Cohen R.J. 1984. Period multupling—evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. *Nature*. 307, 159–161.
10. Goldberger A.L, West B.J 1987 Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 504, 195–213.
11. Babloyantz A, Destexhe A 1988 Is the normal heart a periodic oscillator?. *Biol. Cybern.* 58, 203–211
12. ZC Lipton, DC Kale, C Elkan, R Wetzell. Learning to Diagnose with LSTM Recurrent Neural Networks. International Conference on Learning Representations (ICLR 2016).
13. Kiranyaz S, Ince T, Gabbouj M. Real-Time Patient-Specific ECG Classification by 1-D Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016 Mar;63(3):664-75.
14. Успенский В.М. Информационная функция сердца. // Клиническая медицина, — 2008. – Т. 86. — №5. – С.4-13.
15. A.N.Kudinov, V.P.Tsvetkov and I.V.Tsvetkov. Catastrophes in the Multi-Fractal Dynamics of Social-Economic Systems. *Russian Journal of Mathematical Physics*, Vol. 18, No. 2, 2011, pp.149-155. с. 20.
16. Физиология человека / Под ред. Г. И. Косицкого.— Ф50 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 1985, 544 с, ил.
17. Аль-Хулейди Н.А. Распознавание аритмий с помощью искусственных нейронных сетей. Аль-Хулейди Н.А., Исаков Р.В., Сушкова Л.Т. // Биомедицинская радиоэлектроника. № 6., 2012г., С. 28-34.
18. Д.С. Григорьев, В.Г. Спицын. Применение нейронной сети дискретного вейвлет-преобразования для анализа и классификации электрокардиограмм. // Известия Томского политехнического университета, 2012, Т.321, №5, С. 57-61.
19. Vinet A, Chialvo D.R, Jalife J 1990 Irregular dynamics of excitation in biologic and mathematical models of cardiac cells. *Ann. N Y Acad. Sci.* 601, 281–298.
20. Christini D.J, Bennett F.M, Lutchen K.R, Ahmed H.M, Hausdorff J.M, Oriol N 1995 Application of linear and nonlinear time series modeling to heart rate dynamics analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 42, 411–415.

21. Amaral L.A, Goldberger A.L, Ivanov P.C, Stanley H.E 1999 Modeling heart rate variability by stochastic feedback. *Comput. Phys. Commun.* 121–122, 126–128.
22. Gomes M.E, Souza A.V, Guimaraes H.N, Aguirre L.A 2000 Investigation of determinism in heart rate variability. *Chaos.* 10, 398–410.
23. Lin D.C, Hughson R.L 2001 Modeling heart rate variability in healthy humans: a turbulence analogy. *Phys. Rev. Lett.* 86, 1650–1653.
24. Tulppo M.P, Kiviniemi A.M, Hautala A.J, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio T.H, Huikuri H.V 2005 Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation.* 112, 314–319.
25. Baselli G, Porta A, Pagani M 2006 Coupling arterial windkessel with peripheral vasomotion: modeling the effects on low-frequency oscillations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53, 53–64.
26. Khoo M.C 2008 Modeling of autonomic control in sleep-disordered breathing. *Cardiovasc. Eng.* 8, 30–41.
27. M. Soliński, J. Gierałtowski, J. Żebrowski, Modeling heart rate variability including the effect of sleep stages, *Chaos* 26, 023101 (2016).