

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кузнецова Наталья Олеговна

**Определение диастолической дисфункции левого желудочка посредством
спектрального анализа ЭКГ с помощью одноканального ЭКГ монитора**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Копылов Филипп Юрьевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Определение диастолической функции левого желудочка	13
1.2 ХСН с сохранной фракцией выброса.....	17
1.3 Телемедицинские технологии.....	19
1.4 Искусственный интеллект и технологии машинного обучения	20
1.5 Связь параметров 12-канальной ЭКГ и ДД ЛЖ.....	24
1.5.1 Связь между зубцом Р и ДД ЛЖ	25
1.5.2 Связь между фрагментированным QRS комплексом и ДД ЛЖ.....	28
1.5.3 Связь ДД ЛЖ с неспецифическими изменениями сегмента ST-T.....	29
1.5.4 Связь интервала QR, QT с ДД ЛЖ	30
1.5.5 Связь ГЛЖ, определенной по ЭКГ, с ДД ЛЖ	32
1.5.6 Вейвлет-преобразование (ВП)	33
1.6 Заключение	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Дизайн исследования	40
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	43
2.3 Общеклиническое обследование пациентов	44
2.4 Эхокардиографическое обследование	44
2.5 Анализ одноканальной электрокардиограммы	46
2.6 Статистическая обработка данных	49
2.6.1 Машинное обучение	51
2.6.2 Построение моделей МО	51
2.6.3 Отбор оптимальных предикторов	54
2.6.4 Алгоритмы, использованные в работе	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	58
3.1 Клинические характеристики пациентов	58

3.1.1 Клиническая характеристика всех включенных в исследование пациентов	58
3.1.2 Клинические характеристики пациентов в группе апробации	60
3.2 Межгрупповой анализ среди пациентов с ДД ЛЖ и без нее	61
3.2.1 Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов с ДДЛЖ любой степени и без ДД	61
3.2.2 Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов со значимой ДД ЛЖ и без ДД	63
3.3 Создание алгоритмов машинного обучения для определения ДД ЛЖ любой степени	66
3.3.1 Построение модели «Регрессия Лассо» для определения ДД ЛЖ любой степени	67
3.3.2 Построение модели «Случайный лес» для определения ДД ЛЖ любой степени	68
3.3.3 Построение модели метод опорных векторов для определения ДД ЛЖ любой степени	69
3.3.4 Построение модели «Многослойный перцептрон» для определения ДД ЛЖ любой степени	70
3.3.5 Построение модели «Дерево решений» для определения ДД ЛЖ любой степени	71
3.4 Создание алгоритмов машинного обучения для определения значимой ДД ЛЖ	73
3.4.1 Построение модели «Регрессия Лассо» для определения значимой ДД ЛЖ	73
3.4.2 Построение модели «Случайный лес» для определения значимой ДД ЛЖ	74
3.4.3 Построение модели метод опорных векторов для определения значимой ДД ЛЖ	75
3.4.4 Построение модели «Многослойный перцептрон»	

для определения значимой ДД ЛЖ	76
3.4.5 Построение модели «Дерево решений» для определения значимой ДД ЛЖ	77
3.5 Апробация моделей для определения значимой ДД ЛЖ	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	81
4.1 Ограничения исследования	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95
ПРИЛОЖЕНИЕ А	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Диастолическая дисфункция (ДД) миокарда левого желудочка (ЛЖ) лежит в основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) [12]. Долгосрочный регистр ESC сообщает о распространенности данной патологии в амбулаторных условиях в 16% [20]. Среди всех госпитализированных пациентов с ХСН около 50% имеют сохранную или умеренно сниженную ФВ.

По данным обсервационных исследований, выживаемость в течение 5 лет при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) составляет 50%, при этом риск госпитализаций после выписки из стационара в течение первых 6 месяцев превышает 50% [12,97].

Учитывая, что многие пациенты с ДД ЛЖ долгое время бессимптомны, своевременная диагностика данной патологии отсутствует, чаще выявляется на поздних стадиях. Кроме того, ДД является предиктором неблагоприятного прогноза ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ), усугубляя её течение [25,57].

Декомпенсация ХСН приводит к повторным госпитализациям, а зачастую и к смертельному исходу.

Следовательно, ранее выявление ДД, профилактика декомпенсации и создание системы мониторинга пациентов является одной из основных задач кардиологического медицинского сообщества [16].

Специфичность жалоб при ХСН (одышка, отеки, шумы в сердце и др.) невысока и составляет всего 48-55% [5,22]. Для проведения скрининга малосимптомной ХСН требуется использование дорогостоящих лабораторных и ультразвуковых методов. Согласно клиническим рекомендациям, определение диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводится при проведении эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) [80]. Создание простого,

удобного, независящего от медицинского персонала, одновременно с этим дешевого и эффективного метода определения и контроля ДД ЛЖ является актуальной задачей.

Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование телемедицинских технологий. Телеметрический мониторинг нарушений ритма сердца и артериального давления используются в кардиологии уже в течение многих лет. Тем не менее, широкое применение подобных технологий еще не достигнуто. При этом наибольшая польза от телекардиологических приложений заключается в длительном лечении пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [104].

Широкое распространение телемедицинских технологий позволит проводить скрининг и обеспечить высококачественную помощь большому количеству пациентов, которым в настоящее время она недоступна. Это позволит улучшить качество жизни населения, снизить смертность, частоту госпитализаций и заболеваемость. Например, использование технологий телемедицины для контроля течения ХСН позволило снизить риск госпитализации на 20%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 8%, а также общей смертности на 11% [2].

Внедрение элементов искусственного интеллекта, в частности, машинного обучения и глубокого обучения, в телемедицинские приложения значительно облегчит и упростит задачу врачей, улучшит маршрутизацию пациентов при их обращении в больницу и снизит нагрузку на первичное звено здравоохранения.

Наиболее доступным методом в кардиологии является электрокардиограмма (ЭКГ). Большинство современных телемедицинских приборов позволяют регистрировать ЭКГ без участия медицинского работника, не привязаны ко времени и месту, удобны для самостоятельного использования.

Следует признать, что выявление ДД ЛЖ по данным ЭКГ не получило общего признания. В последнее время опубликованы работы, основной целью которых было выявление связи ДД ЛЖ с определенными изменениями 12-

канальной ЭКГ. Результаты подтверждают возможность и потенциальную эффективность подобного подхода [6,21,47,53,65,87,88,94,100].

В нашем проспективном, одноцентровом, нерандомизированном, наблюдательном исследовании были выявлены параметры одноканальной ЭКГ, имеющие достоверную корреляцию с наличием ДД ЛЖ любой степени, а также значимой 2-3 степени ДД ЛЖ. Были разработаны модели машинного обучения (МО) для выявления ДД ЛЖ любой степени, а также отдельно значимой ДД ЛЖ 2-3 степени по данным спектрального анализа одноканальной ЭКГ. Проведена апробация алгоритма выявления значимой ДД ЛЖ.

Степень её разработанности

В ходе проведения работы обследовано 497 пациентов – обучающая выборка, а также 200 пациентов тестовой выборки в возрасте от 18 до 90 лет. Выводы, практические рекомендации, приведенные в диссертации, основываются на достаточном количестве данных. Протокол соответствовал целям и задачам данного исследования. Полученные результаты являются научно-обоснованными.

Цель исследования

Разработать многофакторные модели машинного обучения для определения диастолической дисфункции левого желудочка по одноканальной записи электрокардиограммы.

Задачи исследования

1. Определить параметры одноканальной ЭКГ, коррелирующие с наличием диастолической дисфункцией левого желудочка различной степени.

2. Разработать многофакторные модели выявления диастолической дисфункции левого желудочка различной степени с применением элементов машинного обучения.

3. Выбрать оптимальную модель машинного обучения для анализа ЭКГ с целью выявления диастолической дисфункции левого желудочка.

4. Провести апробацию разработанного алгоритма на тестовой выборке пациентов. Определить его диагностическую точность и ограничения.

Научная новизна

1. Впервые проведен вейвлет-анализ одноканальной электрокардиограммы и определены параметры, имеющие корреляцию с наличием любой степени и значимой диастолической дисфункции левого желудочка.

2. Впервые разработаны многофакторные модели машинного обучения для определения наличия диастолической дисфункции левого желудочка любой степени на основании параметров одноканальной электрокардиограммы, полученных при спектральном анализе, и клинических данных пациентов.

3. Впервые разработаны многофакторные модели машинного обучения для определения значимой диастолической дисфункции левого желудочка (2-3 степени) на основании параметров одноканальной электрокардиограммы, полученных при спектральном анализе, и клинических данных пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная диагностическая методика может использоваться в качестве скринингового метода определения наличия диастолической дисфункции левого желудочка в любых медицинских и немедицинских учреждениях с целью

выявления пациентов, которым необходимо проведение комплексного кардиологического обследования; а также может использоваться для дистанционного контроля диастолической функции левого желудочка у пациентов с различными заболеваниями, в том числе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап заключался в проведении спектрального анализа одноканальной ЭКГ и выявлении параметров, имеющих достоверную корреляцию с диастолической дисфункцией левого желудочка любой степени и отдельно диастолической дисфункцией левого желудочка 2-3 степени. Также были разработаны многофакторные модели машинного обучения для определения как диастолической дисфункции левого желудочка любой степени, так и значимой диастолической дисфункции левого желудочка (2-3 степени) по клиническим данным и характеристикам, полученным при спектральном анализе одноканальной ЭКГ 497 пациентов.

На втором этапе проводилась апробация модели на 217 участниках. В модели были учтены параметры ЭКГ, имеющие наибольшую чувствительность и специфичность в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка по данным статистического анализа первого этапа.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметрами одноканальной электрокардиограммы, коррелирующими с наличием диастолической дисфункции левого желудочка, являются- QTс- скорректированный интервал QT, Tpeak - время от расчетной точки до пика зубца T, Toffs - время от расчетной точки до точки максимальной

крутизны нисходящего колена зубца T, QRSfi - время от расчетной точки до конца комплекса QRS.

2. Диастолическая дисфункция левого желудочка может быть достоверно выявлена при спектральном анализе данных одноканальной электрокардиограммы с помощью методов машинного обучения: регрессия Лассо, классификатор «Случайный лес», метод опорных векторов и «Дерево решений».

3. При апробации разработанного нами алгоритма выявления значимой диастолической дисфункции диагностическая точность составила 96,5%. У 7,8% пациентов определить диастолическую дисфункцию по данным одноканальной ЭКГ не представляется возможным.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам паспорта кардиологии – 13,15.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Проведена проверка достоверности первичной документации (базы данных, историй болезни, копий выписок из историй болезни, протоколов эхокардиографического обследования).

Апробация диссертации состоялась 25 ноября 2022 года на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный

Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования «Определение диастолической дисфункции левого желудочка посредством спектрального анализа ЭКГ с помощью одноканального ЭКГ монитора» внедрены в лечебно-диагностический процесс Клиники управления здоровьем при Университетской Клинической Больнице №1 и образовательный процесс на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в постановке цели работы, задач исследования, разработке дизайна. Автором самостоятельно проводился набор пациентов, обработка данных анамнеза, осмотр и анализ имеющихся лабораторно-инструментальных показателей. Автором самостоятельно проводилась регистрация одноканальной ЭКГ. Автору принадлежит основная роль в проведении межгруппового сравнения параметров ЭКГ у пациентов с диастолической дисфункцией и без нее, участие в создании алгоритмов машинного обучения для определения диастолической дисфункции. Самостоятельно проводился анализ полученных результатов, выбор наиболее оптимального метода машинного обучения для выявления диастолической дисфункции. Проведена работа по донесению результатов исследования до

медицинского сообщества посредством выступлений на международных и отечественных конференциях, публикаций в российских и зарубежных журналах.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференции), зарегистрирован 1 патент.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы и приложения.

Диссертация написана на русском языке в объеме 110 страниц, проиллюстрирована 13 таблицами и 19 рисунками. В списке литературы указано 105 источника: 19 отечественных и 86 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение диастолической функции левого желудочка

Диастолическая функция левого желудочка – это способность ЛЖ к адекватному наполнению для обеспечения соответствующего ударного объема без повышения определенных пределов давления.

В связи с наличием «промежуточной ДД» (при выявлении 2х из 4х параметров ДД ЛЖ по ЭХОКГ [80]) точную распространенность ДД ЛЖ в популяции оценить не представляется возможным. М. Fischer et al. оценили распространенность ДД ЛЖ с помощью эхокардиографии в стратифицированной по возрасту европейской популяционной выборке (MONICA Augsburg, n = 1274, от 25 до 75 лет, в среднем 51 ± 14 лет) [78]. Распространенность варьировала в зависимости от возраста: от 2,8% у лиц в возрасте 25–35 лет до 15,8% у лиц старше 65 лет ($p < 0,01$). Общая распространенность составила 11,1%.

В другом исследовании на случайной выборке пациентов (n=539; 50,5% женщин; средний возраст 52,5 года) общая распространенность ДД ЛЖ, определенной по ЭХОКГ, составила 27,3% [57]. В этих двух исследованиях проводилась оценка наличия ДД ЛЖ в общем, без учета симптомов, то есть, не проводилась оценка ХСН [103].

Бессимптомная легкая форма ДД ЛЖ выявляется у 21%, а умеренная или тяжелая ДД обнаруживается у 7% населения [5]. Исследование Tsang и др. показало, что наличие и тяжесть ДД ЛЖ были независимо связаны с повышенным риском неклапанной фибрилляции предсердий (ФП): нарушение расслабления, псевдонормальное и рестриктивное диастолическое наполнение были связаны с ОР 3,33 (95% ДИ, 1,50–7,40; $p = 0,003$), 4,84 (95% ДИ, 2,05–11,40; $p < 0,001$) и 5,26 (95% ДИ, От 2,30 до 12,03; $p < 0,001$), соответственно [60]. Также ДД средней и тяжелой степени связана с повышенным риском симптоматической сердечной недостаточности и смертности [4,5].

ДД обычно снижается раньше или же развивается одновременно с началом систолической дисфункции [68]. Для предотвращения необратимых структурных изменений, систолической дисфункции ЛЖ, развития неклапанной ФП важна ранняя диагностика ДД ЛЖ [46].

ХСНсФВ (она же диастолическая сердечная недостаточность) - это клинический синдром, который характеризуется симптомами и признаками сердечной недостаточности, нормальной или умеренно-сниженной фракцией выброса и нарушением диастолической функции. С концептуальной точки зрения ХСНсФВ возникает в том случае, когда полость ЛЖ не может принять адекватный объем крови во время диастолического наполнения, при этом диастолическое давление и объемы достаточны для поддержания нормального ударного объема [105]. Эти изменения вызваны нарушением расслабления ЛЖ и/или повышением жесткости стенки ЛЖ.

Однако, необходимо помнить, что ДД ЛЖ не является синонимом ХСНсФВ, а выявление ДД не всегда свидетельствует о наличии ХСН [4]. Например, снижение ДФ ЛЖ в норме наблюдается у пациентов старше 50 лет.

Специфичность жалоб при ХСН довольно низкая и составляет всего 48-55%. Например, одышка при ХСН имеет чувствительность 66% и специфичность 52%, в то время как специфичность пароксизмальной ночной одышки и ортопноэ составляют 76% и 85% при достаточно низкой чувствительности [99].

Причинами ДД ЛЖ является не только кардиальная патология, но и ряд других состояний, которые могут сопровождаться признаками диастолической сердечной недостаточности, что может оставаться вне диагностического поиска (таблица 1) [46]. Наиболее важными факторами развития ДД ЛЖ являются артериальная гипертензия (АГ) (50-90% пациентов), ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), степень выраженности атеросклероза коронарных артерий и сахарный диабет (СД) [5,14,69].

Таблица 1- Причины диастолической дисфункции миокарда левого желудочка

Кардиальные	Внесердечные
Клапанные пороки сердца	Возраст старше 60 лет
Миокардит, перикардит	Сахарный диабет
Ишемическая болезнь сердца	Дисфункция щитовидной железы
Нарушения сердечного ритма	Болезни накопления (амилоидоз)
Кардиомиопатии	Кардиотоксическое действие препаратов (химиотерапия, противотуберкулёзное лечение и т.д.)
Артериальная гипертензия	Лучевая терапия органов грудной клетки
Гипертрофия миокарда левого желудочка	Длительные занятия спортом
Повышенное периферическое сопротивление сосудов	Повышение массы тела (индекс массы тела >35)
	Системные заболевания

«Золотым стандартом» определения ДФ ЛЖ является инвазивная оценка гемодинамики, однако рутинным методом неинвазивной оценки является ЭХОКГ. Это основной метод визуализации для оценки ДФ ЛЖ в практическом применении. Диагностическое и прогностическое значение исследования было показано во множестве исследований. Заключение о наличии ДД даётся на основании современных рекомендаций [5,11,54,80]. Для определения ДФ ЛЖ необходимо оценить скоростные показатели трансмитрального кровотока в раннюю и позднюю фазы диастолического наполнения (Е и А, см/сек) и также их соотношение (Е/А), проведение тканевого доплерографического исследования кольца митрального клапана, оценка объема левого предсердия, скорость регургитации на трикуспидальном клапане. При этом тканевое доплерографическое исследование требует дополнительного времени и ряда технических особенностей, в том числе высокой частоты смены кадров, установки точного угла сканирования, при этом обладает внутри- и межисследовательской вариабельностью и требует высокой квалификации специалиста [6,52,55]. Дополнительными параметрами являются: время изоволюмического расслабления миокарда (IVRT), время первой фазы

диастолического расслабления (DT), скорость в легочных венах, проба Вальсальвы.

Очень важным является определение ДД ЛЖ по расширенному протоколу. Например, в многоцентровом исследовании The CHARME Echocardiographic Substudy (CHARMES) оценка наличия и тяжести ДД проводилась без учета тканевой доплерографии [56]. Из 312 пациентов у $\frac{1}{3}$ больных ХСНсФВ диастолическая дисфункция ЛЖ не была обнаружена.

Преимуществами ЭХОКГ является безопасность, безболезненность, широкая доступность, относительно невысокая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения, а также возможность одновременной оценки анатомии и функции сердца [70,96]. При этом, ЭХОКГ – метод довольно субъективный, и в большой степени зависит от опыта и уровня клинической подготовки исследователя.

Важно отметить, что ДД ЛЖ на ранних стадиях в большинстве случаев вовсе не сопровождается клиническими проявлениями [65]. Это приводит к необходимости проведения скрининга пациентов с применением дорогостоящих лабораторных методов и ЭХОКГ, что создает определенные трудности в организации медицинской помощи и является экономически необоснованным. Одной из наиболее актуальных задач является создание простого и эффективного скринингового метода для обследования большого количества людей.

Ранняя диагностика ХСН, своевременное начало лечения позволят снизить риск смертности на 11%, смертности от ССЗ на 8%, госпитализации на 20% [2]. Достижение таких результатов возможно при проведении скрининга и контроля прогрессирования ХСН с использованием телемедицинских технологий.

1.2 ХСН с сохранной фракцией выброса

Распространенность ХСН во взрослой популяции составляет 1-2%. Учитывая, что в исследование включаются пациенты с диагностированной ХСН, истинная распространенность, вероятно, выше [20]. Риск развития ХСН увеличивается с возрастом: у лиц <55 лет распространенность около 1%, в то время как у пациентов >70 лет риск составляет >10% [2,20]. В России согласно данным эпидемиологических исследований распространенность ХСН составляет 7%. При этом у пациентов в возрасте 20-29 лет составляет 0,3%, а у лиц > 90 лет увеличивается до 70% [12].

Около половины пациентов с ХСН имеют сохранную ФВ. Считается, что ДД миокарда ЛЖ лежит в основе развития ХСНсФВ [12]. По сведениям российского эпидемиологического исследования ЭПОХА количество больных ХСНсФВ с 2005 по 2017г увеличилось на 21,5%, что составляет 53% от всех больных ХСН [5,15,17]. Распространенность продолжает увеличиваться с частотой 1% в год по отношению к ХСН с низкой ФВ, чаще встречаясь у пожилых женщин [12,46].

Несмотря на большое количество исследований у пациентов с ХСНсФВ, международным медицинским сообществом до сих пор не разработана единая позиция относительно диагностических критериев [15]. Американская ассоциация кардиологов указывает, что диагностика ХСНсФВ должна основываться на типичных симптомах и признаках ХСН при нормальном значении ФВ ЛЖ. По данным эхокардиографического исследования у таких пациентов не должно быть значимых клапанных аномалий и других факторов, провоцирующих ХСН [23]. Для диагностики ХСНсФВ в Европейском обществе кардиологов, наряду с симптомами и признаками ХСН, говорят о наличии у пациентов ДД ЛЖ, нормальной или же умеренно сниженной ФВ ЛЖ, определенных по ЭХОКГ [20].

ХСНсФВ характеризуется высокой заболеваемостью и достаточно высокой смертностью. После госпитализации 5-летняя выживаемость пациентов

составляет 35% [98]. При этом отмечается, что смертность, связанная с ХСНсФВ, выше, чем в такой же возрастной контрольной группе пациентов, но все же ниже, чем у пациентов с ХСНнФВ [44]. Объяснением является меньшее бремя сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе: в 49% основной причиной смерти не являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,94, $p = 0,014$) [44].

При этом в 2х исследованиях показано, что абсолютные показатели госпитальной летальности при ХСН с разной фракцией выброса, значительно не различаются: 2,5%- 3,9% для ХСНсФВ, 2,3% при ХСН с умеренно-сниженной ФВ и 2,7%-2,9% для ХСНнФВ. Кроме того, пациенты с ХСНсФВ в этих исследованиях имели значительно большую продолжительность пребывания в стационаре [72,97].

Пациенты с ХСНсФВ имеют более высокую частоту повторных госпитализаций: 24,3% в связи с декомпенсацией ХСН в течение 1 года. При сравнении с пациентами с ХСНнФВ вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней по любой причине составляет 20,5% vs 19,7%, и через 1 год - 62,5% vs 59,6% ($P < 0.001$) [73].

Для уменьшения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности было использовано множество различных подходов. В том числе проводился дистанционный мониторинг, который показал определенные преимущества, позволяя проводить частые плановые оценки состояния пациента, или оценку состояния по инициативе пациента, а также гибкость для оценки симптомов и различных признаков [93].

Социальная значимость ХСН определяется высокими финансовыми затратами. Согласно данным фармако-экономических исследований, на лечение пациентов с ХСН в Европейских странах и США затрачивается около 2-3 % от бюджета здравоохранения. Данный показатель превышает суммарные расходы на лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и с онкологическими

заболеваниями вместе взятых. При этом на стационарное лечение больных ХСН тратится 70–80 % этих средств [13].

Большинство одобренных методов лечения ХСНнФВ оказались неэффективными в отношении ХСНсФВ, что свидетельствует о существенных различиях в патофизиологии этих состояний. Диагностика ДФ очень важна для ранней выявления, последующего наблюдения, лечения и оценки прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью [39,48].

1.3 Телемедицинские технологии

Телемедицинских технологий для контроля ДД ЛЖ не существует.

Однако несколько лет назад началось внедрение телемедицины для контроля за течением ХСН. Было высказано предположение, что использование инструментов телемониторинга улучшит контроль над течением ХСН, что позволит предотвратить декомпенсацию, а также сэкономит временные и экономические ресурсы по сравнению с общепринятой помощью [41,101].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2021 г. рекомендуется телемониторинг за пациентами с ХСН с рекомендацией степени Пб, уровня доказательности В [20].

Ограничения использования телемедицины

Одним из основных недостатков телемедицины может быть то, что пациенты должны уметь пользоваться современными технологиями. Это в первую очередь относится к пожилым пациентам. Тем не менее, проведенный недавний мета-анализ показывает, что пожилые пациенты со средним возрастом 70 лет и старше могут быстро адаптироваться к телездравоохранению, считают

его использование приемлемой частью своего распорядка и могут поддерживать хорошую приверженность к лечению в течение как минимум 12 месяцев [40,92]. Однако это не говорит о том, что данные результаты можно безоговорочно применять ко всем пожилым пациентам.

Еще один недостаток заключается во взаимодействии с системой страхования и страховыми компаниями. Также не до конца понятно, приведет ли стратегия возмещения расходов страховыми компаниями к увеличению структурированного использования телемедицинских технологий, и как организация ухода повлияет на эффективность телемедицины [92].

1.4 Искусственный интеллект и технологии машинного обучения

Методы искусственного интеллекта (ИИ), такие как глубокое обучение, МО или когнитивный компьютер, могут играть решающую роль в раннем выявлении и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, а также в прогнозировании результатов и оценке прогноза. Кроме этого, использование искусственного интеллекта поможет врачам принимать более обоснованные клинические решения, что повысит качество и эффективность оказания медицинской помощи [28,31,66].

Машинное обучение - это один из методов ИИ, характерной чертой которого является обучение за счёт использования решений множества похожих задач, а не прямое решение одной задачи. [30]. Традиционная статистика остается высоко эффективной при анализе простого набора данных и для оценки причинно-следственных связей. Однако во многих областях клинической медицины появляется необходимость в прогнозировании и принятии быстрых решений, что эффективно только при использовании МО [29,32,62]. В частности, способность МО анализировать неструктурированные данные расширяют исследовательские возможности в области сердечно-сосудистых заболеваний.

В частности, МО и анализ больших баз данных используются в кардиологии, например, для прогнозирования индивидуальных для каждого человека факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, для поддержки принятия клинических решений, а также в области медицины с использованием геномной информации [26,30].

Например, в работе Samad et al. машинное обучение использовалось для прогнозирования выживаемости после ЭХОКГ у 171 510 пациентов [76]. Были использованы клинические и эхокардиографические переменные для построения модели «Случайный лес». Модели машинного обучения достигли более высокую точность прогноза (все $AUC > 0,82$) по сравнению с обычными оценками клинического риска ($AUC = 0,61-0,79$), при этом модели нелинейного случайного леса превосходили логистическую регрессию ($p < 0,01$). Таким образом, МО может быть эффективно использовано для прогноза выживаемости пациентов, основываясь только на данных ЭХОКГ. Дальнейшая разработка данной методики очень перспективна. Может применяться как в любом стационарном отделении, так и на амбулаторном приеме, когда приходят пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а у врача ограничено время приема. Помощь в определении прогноза по ЭХОКГ позволит, во-первых, обратить внимание врача на определенные параметры, которые в силу ограниченности времени или недостатка знаний ЭХОКГ могут быть упущены, во-вторых, рекомендовать пациенту наиболее правильное лечение, что повысит выживаемость.

В относительно небольшом исследовании (156 пациентов) использовались скоростные параметры, полученные при ЭХОКГ, для построения алгоритма машинного обучения для дифференцировки пациентов с ХСНсФВ и здоровых пациентов [63]. Были показаны хорошие результаты: корреляция с диагнозом - 72,6%; (95% доверительный интервал, 58,1–87,0); МО идентифицировало 6% здоровых пациентов как ХСНсФВ. Учитывая, что постановка диагноза ХСНсФВ вызывает большую трудность у многих врачей, создание алгоритма МО позволит в какой-то мере решить данную проблему. Также скрининг на наличие ДД ЛЖ

проводился с помощью кластерной модели МО [74]. Изолированная ДД была выявлена у 559 из 866 пациентов в 2 различных группах, что показало умеренное соответствие с общепринятой классификацией (каппа = 0,41, $p < 0,001$).

В опубликованных исследованиях чаще всего использовались простые модели МО. Однако встречаются работы, где для определения ХСН применялся другой подраздел МО в искусственном интеллекте- глубокие нейронные сети. Была разработана модель глубокой нейронной сети (DeerNN) для определения фенотипических групп высокого и низкого риска среди пациентов с ХСНсФВ [45]. Было проведено несколько под-исследований с суммарным количеством пациентов - 1242. Модель была разработана для использования набора эхокардиографических переменных, которые в настоящее время рекомендуются для оценки ДД ЛЖ и имеют хорошо известную прогностическую роль при сердечно-сосудистых заболеваниях [80]. В обучающей группе ($n= 990$) модель DeerNN показала высокую точность путем перекрестной проверки (AUROC - 0,988, точность 92,1%). При внутренней валидации ($n=252$) модель оставалась с такой же высокой диагностической точностью (AUROC- 0,997, точность 96,0%). Классификатор DeerNN является общедоступным. Позволяет характеризовать тяжесть диастолической дисфункции и определять конкретную подгруппу пациентов с ХСНсФВ. При этом необходимо проведение дальнейших исследований для улучшения нейронной сети с привлечением дополнительных ЭХОКГ параметров. Кроме этого, повысить точность классификатора DeerNN возможно при внедрении в сеть различных биомаркеров, например, отражающих воспаление, эндотелиальную дисфункцию и др. Данное исследование перспективно и позволит разделять пациентов с ХСНсФВ на подгруппы высокого и низкого риска, а также является важным с точки зрения интеграции ИИ в практическую деятельность врачей.

Помимо ЭХОКГ, алгоритмы МО успешно применяются при анализе данных компьютерной томографии, магнитно-резонансной терапии, а также ядерной кардиологии. Использование МО автоматизирует большое количество задач, что

даст больше времени на взаимодействие с пациентом. Это значительно ускорит и расширит рабочий процесс, что в конечном итоге, улучшит медицинскую помощь [95].

Таким образом, использование МО является довольно эффективным способом мониторинга уже имеющейся ХСН. При этом, одной из важных задач кардиологии является предотвращение развития ХСН, в том числе диагностика состояний, предшествующих ее развитию, и раннее своевременное начало лечения. Для предотвращения развития ХСНсФВ необходимо своевременно определить наличие ДД. Проведение скринингового исследования приведет к раннему выявлению субклинической ДД ЛЖ и поможет улучшить лечение сопутствующих заболеваний.

Наиболее доступным, удобным, простым скрининговым методом диагностики является электрокардиограмма. Современные телемедицинские технологии позволяют проводить регистрацию ЭКГ в любое время и в любом месте без участия медицинского персонала.

Использование ЭКГ в качестве скринингового метода уже применялось для выявления бессимптомной дисфункции ЛЖ. Используя данные 12-канальной ЭКГ и ЭХОКГ 44 959 пациентов в клинике Майо, была обучена сверточная нейронная сеть на основе данных только ЭКГ для выявления пациентов с желудочковой дисфункцией, определяемой как фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$. При тестировании на независимой выборке из 52 870 пациентов полученной модели значения площади под кривой составили 0,93, чувствительность - 86,3%, специфичность - 85,7%, при этом точность составила 85,7%, соответственно. Таким образом, применение ИИ при анализе ЭКГ — повсеместно распространенному недорогому исследованию — позволяет использовать её в качестве инструмента скрининга для обследования населения [86].

1.5 Связь параметров 12-канальной ЭКГ и ДД ЛЖ

Попытки выявить связь между диастолической дисфункцией ЛЖ и данными ЭКГ стали проводиться относительно недавно. Проведен ряд научных работ, показавших корреляцию изменений ЭКГ и наличия ДД ЛЖ. Небольшие изменения в электрическом состоянии миокарда могут привести к нарушениям расслабления миокарда, что непросто обнаружить на поверхностной ЭКГ. Поэтому рутинное использование ЭКГ в качестве диагностического инструмента для выявления ДД ЛЖ не является общепризнанным, однако крайне востребовано. Поскольку электрическая активность сердца очень динамична, незначительные изменения в частотном спектре поверхностной ЭКГ лучше определяются с помощью методов обработки сигналов, а их анализ может быть получен с помощью методов машинного обучения [87].

Проведение ЭХОКГ до сих пор имеет определенные клинические и экономические ограничения в некоторых клиниках и выполнение этого исследования всем пациентам не является рутинной практикой. Кроме этого, качество выполнения ЭХОКГ исследования зависит от квалификации и опыта врача функциональной диагностики.

Подтверждение корреляции между ДД ЛЖ и определенными параметрами ЭКГ позволит выявлять заболевание с помощью регистрации рутинной ЭКГ или портативных ЭКГ-мониторов. За последнее время активно внедряются в практику различные портативные устройства, способные регистрировать каналы ЭКГ и выявлять нарушения сердечного ритма, а также определять практически все временные параметры ЭКГ, которые, как раз, ассоциируются с нарушением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ.

1.5.1 Связь между зубцом Р и ДД ЛЖ

В одной из научных работ при анализе 12-канальной ЭКГ были выявлены 4 параметра зубца Р, достоверно коррелировавших с индексом объема левого предсердия и ДД ЛЖ [88]. В исследовании приняли участие 270 человек. Такими параметрами зубца Р являются: скорректированная максимальная длительность Р-волны (PWdur MaxC), скорректированная дисперсия Р-волны (PWdisperC), скорректированная площадь Р-волны (PWareaC) и скорректированная средняя длительность Р-волны (meanPWdurC). Дисперсия Р-волн рассчитывалась по формуле как разница между максимальной продолжительностью Р-волны и минимальной длительностью Р-волны. Площадь Р-волны была определена как амплитуда \times 1/2 длительности от II отведения. Продолжительность средняя Р-волны рассчитывалась по среднему значению для всех 12 отведений. Была проведена поправка на возраст, пол, сахарный диабет, гипертензию, ишемическую болезнь сердца, индекс массы тела и диастолическое артериальное давление; проведена корректировка всех показателей по частоте сердечных сокращений. Наличие ДД ЛЖ было определено с достаточно высокой диагностической точностью (таблица 2).

Таблица 2 - Определение диастолической дисфункции левого желудочка по параметрам зубца Р на ЭКГ с применением множественной линейной регрессии

Параметр зубца Р на ЭКГ	Отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал)
PWdurMaxC	1,03 (1,01–1,04)
PWdisperC	1,02 (1,04–1,04)
meanPWdurC	1,04 (1,02–1,07)
PWareaC	1,01 (1,00–1,02)

Учитывая, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) может изменить зубец Р, был проведен анализ подгрупп после исключения 45 пациентов с ИБС: все 4 параметра зубца Р коррелировали с ДД ЛЖ (ОШ \geq 1.01, $P \leq$ 0.012).

Настоящее исследование показало, что параметры зубца Р (PWdurMaxC, PWdisperC, meanPWdurC и PWareaC) были независимо связаны с ДД ЛЖ.

В ряде исследований показано, что ДД ЛЖ независимо связана с максимальной продолжительностью Р-волны, а также с дисперсией Р-волны [27,37].

В небольшой работе (133 пациента: 73 пациента с ДД ЛЖ и 60 без ДД ЛЖ) была проведена попытка выявить связь параметров Р волны на 12-канальной ЭКГ со стадиями ДД ЛЖ [94]. Дисперсия Р-волны увеличивалась при повышении степени тяжести ДД, однако статистической значимости достигнуто не было ($P < 0,05$). При этом удалось обнаружить достоверное различие по данным ЭКГ между пациентами с различными причинами ДД: дисперсия зубца Р составляла 53 ± 8 мс при ишемической болезни сердца, 52 ± 9 мс при гипертрофии миокарда левого желудочка ($p > 0,05$). Количество пациентов было относительно небольшим, что требует подтверждения полученных данных в более крупных исследованиях.

Еще одним потенциальным маркером ДД ЛЖ является аномальная конечная сила зубца Р в отведении V1 (PTF-V1) 12-канальной ЭКГ [82]. Аномальная PTF-V 1 определялась как продолжительность (мс) нисходящего отклонения зубца Р в отведении V1, умноженная на абсолютную величину его амплитуды (мкВ), ≥ 4000 мкВ·мс. В окончательный анализ включены данные ЭКГ 431 участника в возрасте от 55 до 80 лет с гипертонической болезнью в течение 3х лет. При однофакторном логистическом регрессионном анализе у пациентов с аномальным PTF-V 1 вероятность нарушения ДФ была в 1,63–1,82 раза выше. В многомерном логистическом регрессионном анализе с поправкой на расу, частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), определенную по Корнельскому произведению, аномальный уровень PTF-V1 оставался связанным со значительно повышенными шансами нарушения соотношения Е/А митрального клапана (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,04–2,32, $p = 0,032$) и тенденцией к ослаблению связи с другими

диастолическими параметрами. Таким образом, результаты данного исследования показывают, что у пациентов с гипертонической болезнью, аномальный исходный PTF-V1 связан со повышенным риском нарушения ДФ, определенной по соотношению E/A митрального клапана, и потенциально является предиктором ДД. В работе выявлена связь только с одним ЭХОКГ параметром ДД ЛЖ, кроме этого участниками являются пациенты с умеренной или тяжелой артериальной гипертензией, что не позволяет экстраполировать данные на общую популяцию. Еще одним ограничением является возраст участников.

Также были изучены различные параметры 12-канальной ЭКГ покоя и физической нагрузки, для оценки возможности предсказать по ним ДД ЛЖ [53]. В исследование было последовательно включено 140 пациентов (96 мужчин и 44 женщины). В когорту пациентов вошли 135 человек с истинно отрицательным стресс-тестом и 5 пациентов (1 мужчина и 4 женщины) с ложноположительным стресс-тестом. Стресс-тест с физической нагрузкой был проведен для выявления «признака горба» (отклонение сегмента ST вверх). Дисперсия зубца Р была значительно выше у пациентов с ДД ЛЖ ($R = 0,69$, $p < 0,0005$). При значении дисперсии зубца Р около 0,045мс была выявлена самая высокая чувствительность (чувствительность 98% при специфичности 64%). QTc при значении 0,395мс имело наилучшую специфичность (чувствительность 81% и специфичность 79%) в выявлении ДД. Корреляции между интервалом QT и ДД, а также интервалом TrTe и ДД выявлено не было. «Знак горба» чаще встречался у пациентов с диастолической дисфункцией, чем у пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ ($R = 0,544$, $p < 0,0005$). Значимую корреляцию между дисперсией зубца Р и ДД можно объяснить так: ДД ЛЖ в гипертрофическом или ишемическом ЛЖ приводит к увеличению в нем конечного диастолического давления и, соответственно, размеров левого предсердия (ЛП). Увеличение размеров ЛП вследствие повышения внутрипредсердного давления изменяет геометрию фибрилл предсердий. В сочетании с негомогенным фиброзом стенки левого предсердия прерывается проведение синусовых импульсов [53].

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, проведенными Gunduz et al., Namdar et al. и Wilcox et al. [21,94,100].

Отсутствие значимой корреляции между интервалом TrTe на ЭКГ в покое и диастолической дисфункцией ($p = 0,726$) согласуются с результатами Namdar et al [21]. Однако не согласуется с результатами исследования Sauer et al., демонстрирующим наличие связи между удлинением интервала TrTe (интервал Tpeak-Tend) на 12-канальной ЭКГ и ДД ЛЖ в покое, а также при физической нагрузке ($r=-0,66$, $P < 0,0001$) [47].

1.5.2 Связь между фрагментированным QRS комплексом и ДД ЛЖ

Термин «фрагментированный комплекс QRS» (fQRS) обозначает регистрацию дополнительного зубца R (или зазубрины) в комплексе QRS.

При анализе 12-канальной ЭКГ у 259 пациентов, последовательно госпитализированных в амбулаторную клинику для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, наличие fQRS ассоциировалось с ДД ЛЖ: отличие по времени замедления потока раннего наполнения ЛЖ 177 ± 77 мс против 211 ± 59 мс, $p < 0,001$; по скорости диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (E_m)- 9 ± 4 против 10 ± 4 см/с, $p = 0,008$; по отношению E/E_m , 11 ± 5 против 8 ± 4 , $p < 0,001$. [83].

Данные этого исследования подтверждаются в другой работе у 72 пациентов с гипертонической болезнью [35]. Пациенты были разделены на 2 группы: 32 человека имели fQRS на ЭКГ и 40 – не имело. Две группы были схожи по клиническим характеристикам. ДД считалась тяжелой при наличии 2 или 3 степени, согласно Американским рекомендациям. У пациентов с fQRS на ЭКГ тяжелая диастолическая дисфункция встречается намного чаще ($59,4\%$ против $7,5\%$, $p < 0,001$). Также в этой группе дольше продолжительность артериальной гипертензии ($p < 0,001$). В исследовании подтверждается, что наличие fQRS на

ЭКГ было индикатором тяжелой диастолической дисфункции ($B = 1,954$; отношение шансов = 7; 95% доверительный интервал = 1,4-35,4; $p = 0,018$). В этой работе получены 2 основных вывода: 1). наличие комплексов fQRS на ЭКГ прогнозирует тяжелую диастолическую дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией; 2). При гипертонической болезни ДД более тяжелая.

Причины появления фрагментированного комплекса fQRS различны: ишемия миокарда, интерстициальный фиброз, рубец после инфаркта миокарда. Все это свидетельствует об уже имеющихся тяжелых поражениях сердца, что вызывает неоднородную активацию миокарда при проведении возбуждения. Это ограничивает использования fQRS в качестве диагностического параметра для определения ДД ЛЖ.

1.5.3 Связь ДД ЛЖ с неспецифическими изменениями сегмента ST-T

С марта 2011 года по декабрь 2014 года проводилось большое корейское исследование Kangbuk Samsung Health Study, в которое было включено 74 976 участников [36]. Оценивалась корреляция изолированных незначительных неспецифических отклонений ST-T (NSSTTA) на ЭКГ в 12 отведениях с ДД ЛЖ. Чтобы определить связь NSSTTA с нарушением релаксации ЛЖ и ГЛЖ, была использована модель логистической регрессии для оценки отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). В первой модели, скорректированной по возрасту и полу, отношение шансов нарушения расслабления ЛЖ при сравнении участников с NSSTTA и группы контроля составляло 1,97 (1,72–2,26). Во второй модели проводилась корректировка на большее количество параметров, в том числе статус курения, потребление алкоголя, физическую активность и т.д., отношение шансов (95% доверительный интервал) составил 1,75 (1,51–2,03). В третьей модели при многофакторной корректировке связь была слабее, но все же оставалась значимой - 1,55 (1,33–1,80). Кроме этого, связь между NSSTTA и

нарушением расслабления ЛЖ была сильнее в группе среднего и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем в группе низкого риска, согласно стратификации Framingham Risk Score ($p = 0,02$). Причины такой корреляции неясны. Возможно объяснением может быть наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в группах среднего и высокого риска: перенесенным инфарктом миокарда, ИБС и т.д., а также фиброз миокарда ЛЖ, что препятствует нормальному распространению импульса.

Изолированные незначительные неспецифические нарушения ST-T оказываются одними из наиболее распространенных отклонений на ЭКГ. У бессимптомных лиц данная находка не является патологической, однако в некоторых исследованиях показана связь NSSTTA с повышенным риском сердечно-сосудистых событий или смерти [51, 79].

1.5.4 Связь интервала QR, QT с ДД ЛЖ

В одной из работ была проведена оценка времени активации желудочка (VAT) (т.е. время деполяризации желудочка) как потенциального маркера ДД ЛЖ. В работе Usama Boles et al. участвовало 90 человек с недавно диагностированной гипертонической болезнью [102]. Исследуемый параметр – VAT (время активации желудочков) отражает время деполяризации желудочков, и соответствует интервалу QR (измеряется от начала QRS до пика R) на ЭКГ в 12 отведениях. У пациентов с ДД интервал QR был длиннее ($46,3 \pm 0,4$ против $39,6 \pm 0,3$ мс, $p < 0,01$), была получена достоверная корреляция между VAT и показателями доплерографии: ранней диастолической скоростью e' ($r = -0,53$, $P < 0,0001$), соотношением ранней и поздней диастолических скоростей e'/a' ($r = -0,53$, $P < 0,0001$), отношением E/A ($r = -0,32$, $P = 0,001$), и соотношением E/ e' ($r = 0,44$, $P < 0,0001$). Также в исследовании наблюдалось значительное увеличение дисперсии зубца R с $34,84 \pm 2,52$ у здоровых пациентов до $42,29 \pm 1,91$ ($P = 0,006$)

в группе с ДД ЛЖ. Однако значимой корреляции дисперсии Р-волн с параметрами ЭХОКГ не выявлено.

В еще одной работе была проведена оценка корреляции интервала QT с ДД: удлинение интервала QT было связано с ухудшением ДФ, определяемой скоростью E'. Связь с другими эхокардиографическими параметрами ДД не оценивалась [100]. Khan HS et al. определили чувствительность и специфичность электрокардиографического интервала QTc в прогнозировании ДД: 71,11% и 88,11%, соответственно [58].

Таким образом, интервалы VAR, QT, QTc связаны с развитием ДД ЛЖ. Причины этого могут быть различны: наличие у пациентов сопутствующих заболеваний (гипертонии, сахарного диабета и т.д.), предрасполагающих к развитию ХСН, либо же изменениями в структуре и функции ЛЖ.

Параметры ЭКГ, отражающие реполяризацию желудочков, тоже имеют корреляцию с ДД ЛЖ. К таким показателям относятся: интервал QT, интервал Tpeak-to-Tend (Тре - временной интервал между пиком и окончанием зубца Т) и отношение Тре/QT. Исследование проведено в Китае на 414 здоровых добровольцах в возрасте от 35 до 91 года [34]. Регистрация ЭКГ проводилась в 12 отведениях, при этом все измерения проводились в отведении V5 (таблица 3).

Таблица 3 - Параметры ЭКГ, отражающие реполяризацию желудочков и коррелирующие с диастолической дисфункцией левого желудочка

Параметр ЭКГ	Участники с нормальной ДФ ЛЖ	Участники с ДД ЛЖ
QTc (p < 0,001)	393,59 ± 26,74	403.86 ± 33,56
Тре интервал (p < 0.01),	72.68 ± 12.41	77.26 ± 17.86
Трес интервал (p < 0.001)	76.36 ± 13.53	83.32 ± 21.25
Отношение Тре/QT ratio (p < 0.01)	0.19 ± 0.03	0.20 ± 0.04

Кроме этого, в работе показано, что даже у здоровых людей параметры ЭКГ, отражающие реполяризацию желудочков связаны с нарушением ДФ.

1.5.5 Связь ГЛЖ, определенной по ЭКГ, с ДД ЛЖ

В 2014 году опубликовано исследование, в котором впервые была оценена связь между ГЛЖ, определенной по стандартной 12-канальной ЭКГ, и нарушением диастолической функции, определенной по ЭХОКГ [84]. ГЛЖ на ЭКГ рассчитывалась по Корнельскому произведению: [зубец R в aVL + зубец S в V3 +6 мм у женщин] × продолжительность QRS; а также по Корнельскому вольтажному индексу: зубец R в aVL + зубец S в V3 [18]. Среди 185 участников исследования (56% женщины, средний возраст $54,6 \pm 15,6$) 105 (57%) имели ДД. Пациенты с ФВ ЛЖ <45% не включались. При этом среднее время между ЭКГ и ЭХОКГ составило 105 ± 110 дней, что является определенным недостатком этого исследования. При одномерном логистическом регрессионном анализе было показано, что пациенты, находящиеся в верхнем квартиле по Корнельскому вольтажному индексу ≥ 1595 мм · мс имели в 5 раз больше шансов развития ДД (отношение шансов (ОШ) 5,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,2-11,7, $p < 0,001$). При этом чувствительность для обнаружения ДД составила 36,0%, специфичность 90,0%, положительная прогностическая ценность 82,6%, отрицательная прогностическая ценность 51,8%. Каждое увеличение Корнельского вольтажного индекса на 664 мм · мс было связано с ОШ 1,9 для ДД (95% ДИ 1,3–2,7, $p < 0,001$). При многомерном анализе логистической регрессии самый высокий квартиль Корнельского вольтажного индекса оставался связанным с 5,9-кратным увеличением шансов ДД (95% ДИ 2,3-15,4, $p = 0,001$).

В других исследованиях продемонстрировано, что Корнельское произведение, определенное по традиционной 12-канальной ЭКГ, коррелирует с ДД ЛЖ и является легко применимым ЭКГ-маркером ХСНсФВ [33,42].

Таким образом, в этих работах была продемонстрирована потенциальная возможность использования стандартных критериев ЭКГ для оценки наличия ДД ЛЖ. Необходимы дальнейшие исследования в более крупных и неоднородных популяциях с риском развития ДД.

1.5.6 Вейвлет-преобразование (ВП)

Слово «wavelet» (англ.) произошло от французского термина «ondelette», что переводится как «маленькая (короткая) волна». ВП одномерного сигнала – это его отображение в виде интеграла Фурье или обобщенного ряда по системе базисных функций. Эти данные основываются на показателях материнского (исходного) вейвлета ψ , имеющего определенные свойства вследствие сдвига по времени и изменения временного масштаба [19]. Непрерывное вейвлет-преобразование - это метод частотно-временного анализа в основе которого лежит преобразования Фурье. Преобразование Фурье содержит усредненную по времени информацию и поэтому может скрыть переходные процессы или определенные особенности сигнала. Это ограничение можно частично преодолеть, введя скользящее временное окно фиксированной длины для локализации анализа во времени. ВП позволяет проводить частотно-временное разложение сигнала и выделять отдельные компоненты более эффективно, чем традиционное кратковременное преобразование Фурье [1,24,59]. Более высокое временное разрешение по сравнению с обычными методами анализа сигналов, такими как быстрое преобразование Фурье, является основным преимуществом ВП. Это обеспечивает улучшенный способ анализа сигналов нестационарной формы [71].

В связи с изменением масштаба сигнала при проведении вейвлет-анализа можно определить различия в особенностях показателей на различных шкалах, а с помощью возможности сдвига анализировать результат в необходимых точках на протяжении всего исследуемого интервала [19].

Еще одним важным преимуществом вейвлет-методов является разнообразие доступных вейвлет-функций. В отличие от анализа Фурье, который ограничен одной морфологией признака- синусоидой, при ВП можно выбрать наиболее подходящий для исследуемого сигнала [45].

В одной из опубликованных работ изучалась возможность использования поверхностной 12-канальной ЭКГ в качестве диагностического инструмента для прогнозирования наличия нарушения расслабления сердечной мышцы [87]. В проспективном поперечном исследовании приняли участие 188 амбулаторных пациентов. Каждому было проведено ЭХОКГ исследование одновременно с регистрацией поверхностной 12-канальной ЭКГ с обработкой сигнала (spECG). Обработка сигналов выполнялась с использованием непрерывного вейвлет-преобразования (MyoVista hsECG Informatics, HeartSciences, Southlake, Texas), синхронизированного по времени с традиционным сигналом ЭКГ для вычисления индексов. Были проанализированы следующие параметры: icon, irem2, значение ilo1, значение avrp51, значение v1p21, viemlv/vilm1v, значение v4p21, значение v6p21, значение avrp21, v3dtm, v1rlm, v1rem, iirlm2, значение ip51, значение iip53, значение ip21, avfrlm, значение avfp53, v1drate, v1rem2, idrate, iram, значение iip51, irlm, irem. Далее было использовано машинное обучение для выбора наиболее подходящей комбинации методов МО. Из 8 классификаторов МО, используемых для определения сниженного показателя e' на основе 370 признаков spECG наилучшие результаты показали «Случайный лес» и метод перекрестной проверки Монте-Карло. Площадь под кривой для прогнозирования низкого e' с использованием классификатора «Случайный лес» составила 91% (95% ДИ: 86% - 95%), с чувствительностью и специфичностью 80% и 84%, соответственно. Из 370 признаков важными были всего 257. При этом наиболее значимым показателем при построении классификатора являлся ICON, который представляет собой производную меру энергии, фиксирующей общие показатели кинетики энергии миокарда. Наиболее точную диагностическую эффективность spECG продемонстрировала у лиц ≥ 60 лет, а также у пациентов с ожирением или гипертонией. Помимо этого, прогнозирование низкой скорости ранней диастолической релаксации (e') правильно идентифицировало сопутствующую ишемическую болезнь сердца в 23 случаях из 28 (82%).

При проведении спектрального анализа ЭКГ с использованием этого же 12-канального электрокардиографа MyoVista version 2.0; HeartSciences, Southlake, Texas, было разработано МО для определения бессимптомной дисфункции левого желудочка [67]. Для построения модели «Случайный лес» 398 пациентов были разделены на обучающую выборку – 287 человек (72%), из которых 60% женщин, средний возраст 71 год [от 68 до 74], и валидационную – 111 (28%), из которых 49% женщин, средний возраст 61 год [от 59 до 66 лет]. Наличие ДД ЛЖ в обучающей выборке составило 146 (51%), в тестовой - 25 (23%). Был проведен анализ 643 характеристик ЭКГ, полученных на основе обработки преобразований непрерывной волны. Из них был отобрано 18 параметров. Чувствительность модели «Случайный лес» составила 88%, а специфичность — 70% (AUC: 0,78; [95% ДИ: 0,70–0,86]).

Кроме этого, для построения прогностической модели «Случайный лес», авторы данного исследования, помимо 18 параметров ЭКГ, включили оценку риска ХСНсФВ по шкале ARIC. Чувствительность модели «Случайный лес» с учетом параметров ЭКГ и оценки ARIC составила 85%, специфичность 72% (площадь под кривой -AUC): 0,83; 95% ДИ: от 0,74 до 0,92), $p = 0,32$ для различий между моделями.

Эффективность модели классификатора случайного леса для прогнозирования дисфункции ЛЖ на основании глобальной деформации ЛЖ (GLS) и диастолических нарушений, имела очень низкую чувствительность, непригодную для скрининга, 50% при специфичности 90%.

В исследовании продемонстрировано, что использование модели с наибольшей чувствительностью (только по анализу ЭКГ без учета шкалы риска ARIC) для отбора людей для проведения ЭХОКГ может сократить количество исследований на 45%. При этом 12% случаев ДД ЛЖ будут пропущены. В качестве альтернативы, модель «Случайный лес», включающая анализ ЭКГ и оценку ARIC, показывает снижение исследований ЭХОКГ на 47%, но пропускает 14% случаев ДД ЛЖ.

На основании полученных данных было показано, что существенной разницы между моделями МО, включающими спектральный анализ ЭКГ и оценку риска ХСНсФВ ARIC по сравнению только со спектральным анализом ЭКГ, не было.

Вышеуказанные исследования предоставляют убедительные доказательства того, что использование вейвлет-преобразования и методов МО может помочь выделить особенности ЭКГ, недоступные при обычном анализе врачом. Работа показала потенциальную роль *spECG* в качестве новой стратегии скрининга для выявления пациентов с ДД ЛЖ. Это может быть использовано в популяционных исследованиях для выявления лиц, которым будет рекомендовано проведения полного ЭХОКГ обследования.

Попытка диагностики застойной сердечной недостаточности с использованием комплексного вейвлет-преобразования и статистических функций, извлеченных из 2-х секундных сигналов 12-канальной ЭКГ показала хорошие результаты. Анализировалось небольшое количество пациентов: 58 здоровых и 15 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Точность выявления застойной сердечной недостаточности по ЭКГ достигла 99,86%, чувствительность 99,78% и специфичность 99,94% при анализе 45 параметров. Предлагаемый метод позволяет точно определять пациентов с застойной сердечной недостаточностью, используя всего 2 секунды сигнала ЭКГ [38].

В одной из работ была проведена оценка ДФ ЛЖ с помощью МО на основе электрокардиографических характеристик [65]. Исследование было направлено на разработку моделей МО, которые смогут количественно оценить расслабление миокарда с использованием клинических характеристик и ЭКГ переменных в качестве первого шага в обнаружении ДД. В многоцентровом проспективном исследовании, проводившемся в 4 учреждениях Северной Америки, приняли участие 1202 пациента. Из участников трех учреждений ($n = 814$) сформировали внутреннюю когорту, которая случайным образом была разделена на обучающую и внутреннюю тестовые выборки (80:20). Данные четвертого учреждения

выступали в качестве внешней тестовой выборки ($n = 388$) для оценки эффективности модели. Всем была зарегистрирована обычная ЭКГ в 12 отведениях и одновременно с этим поверхностная 12-канальная ЭКГ с обработкой сигнала (spECG). В тот же день была проведена комплексная 2-хмерная эхокардиография. Данные spECG извлечены посредством обработки сигналов стандартных данных ЭКГ в 12 отведениях с использованием устройства для тестирования ЭКГ с включенной обработкой сигналов (HeartSciences MyoVista Wavelet ECG [wavECG], HeartSciences, Southlake, Texas). Данная технология обрабатывает поверхностную информацию ЭКГ с использованием непрерывного вейвлет-преобразования. Для регрессионных моделей МО были отобраны 18 параметров ЭКГ и 10 клинических характеристик: возраст, пол, артериальное давление, а также наличие сопутствующих заболеваний. Интересно, что из 18 характеристик, выбранных для включения в модель, наибольшее количество из них было получено из обычной традиционной ЭКГ- 44,4%; 38,9% - из ЭКГ с обработкой сигнала и 16,7% составили клинические признаки (таблица 4).

Таблица 4 - Параметры ЭКГ, включенные в модель машинного обучения

Параметры spECG	Параметры традиционной ЭКГ
Непрерывное вейвлет-преобразование T-Wave1 в I	Пиковая амплитуда зубца S в V3
Низкочастотный T-Wave в V4	Пиковая амплитуда зубца T в I
Непрерывное вейвлет-преобразование T-Wave2 в I	Площадь под зубцом T в I
Непрерывное вейвлет-преобразование Rule-2	Продолжительность зубца P в V6
Значение спектра мощности с использованием Фурье 1 в V5	Амплитуда точки на 60 мс позже точки J в I
T-Wave2 в I	Вариабельность частоты сердечных сокращений
T-Wave1 в I	Пиковая отрицательная амплитуда зубца T в V1
	Пиковая отрицательная амплитуда зубца T в aVR

Расчетные значения e' показывают хорошую корреляцию со сниженным e' (определенным на основе рекомендаций) как во внутренней выборке (AUC: 0,83, чувствительность 78%, специфичность 77%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) 73% и положительная прогностическая ценность (ППЦ) 82%), так и во внешней (AUC: 0,84, чувствительность 90%, специфичность 61%, ОПЦ 81% и ППЦ 77%). Кроме того, ДД ЛЖ также предсказывается оценочными значениями e' с AUC: 0,76 (чувствительность 93%, специфичность 51%, ОПЦ 97% и ППЦ 28%) во внутренней выборке и с AUC: 0,80 (чувствительность 67%, специфичность 80%, ОПЦ 91% и ППЦ 46%) во внешней выборке.

Однако у вышеописанного исследования есть определенные недостатки: не учитывались другие параметры ЭХОКГ, кроме e' . Дальнейшая доработка с учетом остальных параметров ЭХОКГ, влияющих на определение ДД (например, объем левого предсердия, тканевая доплерография), сможет повысить качество модели.

Таким образом, это исследование показывает возможность количественной оценки расслабления миокарда на основании параметров ЭКГ и клинических характеристик. Это направление может помочь в ранней диагностике ДД ЛЖ, являясь скрининговым методом, и лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

1.6. Заключение

Все вышеуказанные работы демонстрируют потенциальную возможность определения ДД ЛЖ с помощью анализа 12-канальной ЭКГ. Наиболее перспективным является использование алгоритмов МО. С созданием подобных моделей, основанных на параметрах 12-канальной ЭКГ, клинических данных пациентов, появляется возможность проводить скрининговые обследования большого количества людей, а также дистанционно контролировать пациентов с имеющейся ХСН. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки

клинической применимости, а также экономической эффективности данного подхода для раннего выявления ДД у пациентов разных групп пациентов.

Во всех вышеуказанных исследованиях был проведен анализ 12-канальной ЭКГ. Учитывая современное развитие и интеграцию в повседневную жизнь телемедицинских технологий, важным является создание простого в использовании, портативного, дешевого, независимого от медицинского персонала устройства для скринингового определения и контроля ДД. Современные устройства позволяют регистрировать ЭКГ в одном отведении. Использование одноканальной ЭКГ является новым подходом, расширяющим возможности диагностики, позволяющим снизить нагрузку на медицинский персонал, так как она доступна во внешних устройствах и проста в эксплуатации.

Разработка алгоритмов МО в клиническую практику врачей открывает широкие возможности для внедрения нового персонализированного подхода. Телемедицина, использование новых информационных и коммуникативных технологий становится решающим фактором в создании всеобъемлющей службы здравоохранения, что позволит проводить скрининг лиц, не обращающихся за медицинской помощью, а пожилым людям и пациентам с хроническими заболеваниями получать медицинскую помощь на дому, что снизит количество госпитализаций и улучшит качество жизни.

Результатов исследований с использованием алгоритмов МО для прогнозирования ДД ЛЖ по одноканальной ЭКГ найдено не было. Создание подобной модели явилось целью нашего исследования и может внести вклад в раннюю и своевременную диагностику, вовремя начать лечение и, как следствие, улучшить прогноз при заболеваниях сердца.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой проспективное, нерандомизированное, контролируемое, одноцентровое исследование, состоящее из двух последовательных стадий.

Первый этап заключался в выявлении параметров одноканальной ЭКГ, имеющих достоверную корреляцию с наличием ДД ЛЖ, в частности ДД ЛЖ 2-3 степени (значимой ДД ЛЖ). Также были созданы многофакторные модели МО для определения ДД ЛЖ любой степени, а также значимой ДД ЛЖ по клиническим данным и характеристикам, полученным при спектральном анализе одноканальной ЭКГ 497 пациентов.

На втором этапе проводилась апробация алгоритма на 217 участниках. В модели были учтены параметры ЭКГ, имеющие наибольшую чувствительность и специфичность в выявлении ДД ЛЖ по данным статистического анализа первого этапа.

Оба этапа выполнялись на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование были включены пациенты \geq 18 лет, которые обратились амбулаторно в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета или были госпитализированы в кардиологическое отделение этой же больницы.

Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинской декларацией и утвержден на заседании локальной этической комиссии Сеченовского Университета №10-19 от 17.07.2019. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (ID NCT04474639). От каждого включенного пациента было получено письменное информированное согласие.

Пациентам первого и второго этапов, соответствующим критериям включения, были выполнены: регистрация одноканальной ЭКГ и ЭХОКГ обследование. В качестве стандарта определения ДД ЛЖ было принято проведение ЭХОКГ на основании действующих рекомендаций [5,89], которое выполнялось на аппарате GE VIVID-7.

Регистрация одноканальной ЭКГ проводилась после ЭХОКГ для минимизации влияния физической и эмоциональной нагрузки, времени после приема лекарств. Запись осуществлялась после того, как пациент находился 10 минут в положении сидя, в состоянии покоя. Записывалось I стандартное отведение в течение 3 минут с помощью одноканального электрокардиографа «CardioQVARK».

Портативное устройство представляет собой чехол для телефона с датчиком для регистрации ЭКГ и отражающим датчиком MAX30102 для записи пульсовой волны (рисунок 1). Положительный электрод располагается под пальцами левой руки, отрицательный – под правой. На сегодняшний день данный прибор является зарегистрированным в Российской Федерации одноканальным портативным электрокардиографом (регистрация в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения РФ от 15 февраля 2019г. №РЗН 2019/8124).



Рисунок 1- Одноканальный портативный электрокардиограф «CardioQVARK»

Для проведения вейвлет-преобразования ЭКГ данные всех пациентов (первого и второго этапов) были переданы на обработку в лабораторию компании

CardioQVARK, г.Москва. Специалистам лаборатории не были доступны данные ЭХОКГ исследования.

Повторных визитов не проводилось.

Дизайн научно- исследовательской работы представлен на рисунке 2.

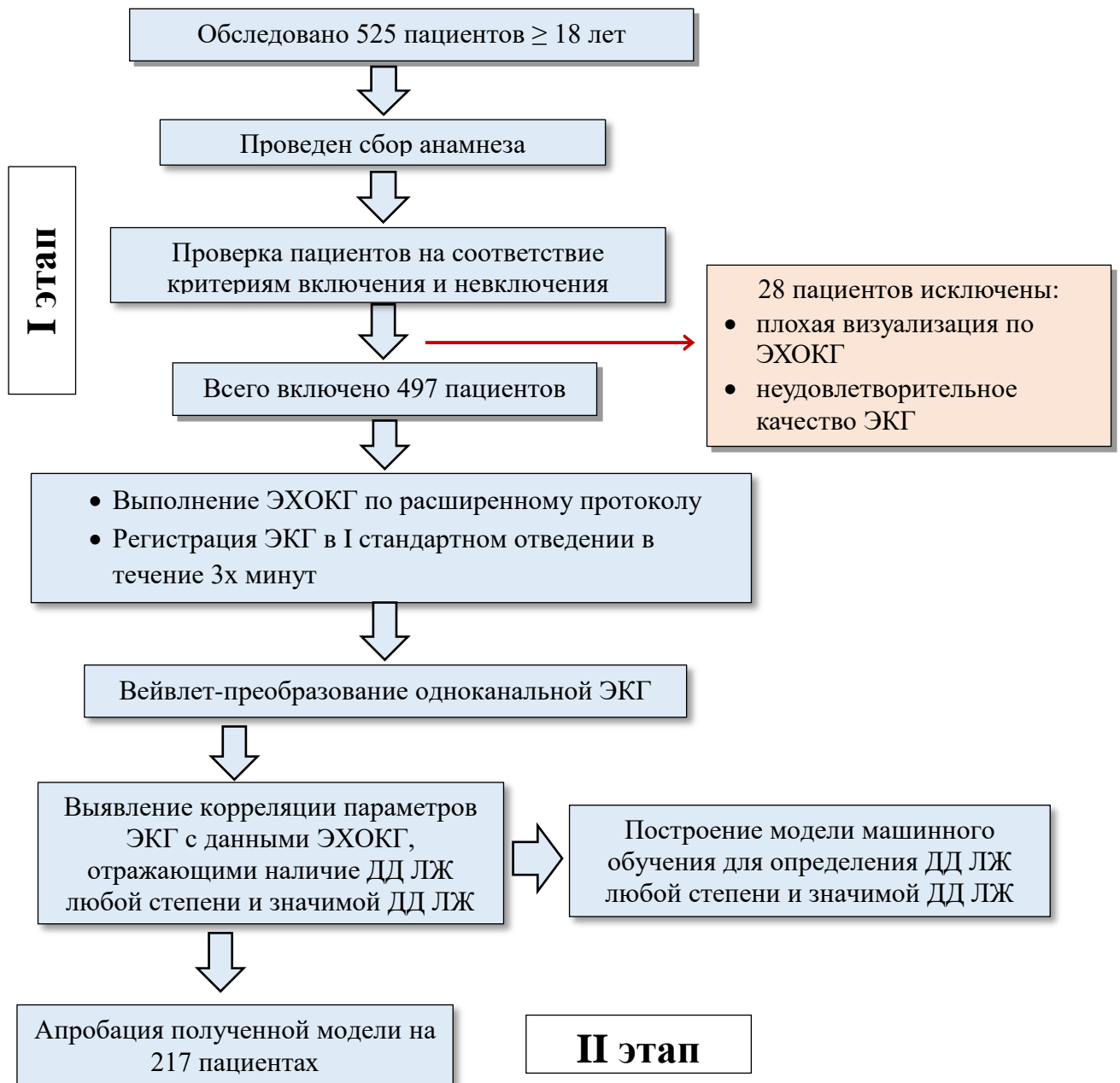


Рисунок 2 - Дизайн научно-исследовательской работы

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

На первом этапе было в исследование набрано 525 пациентов, на втором - 217. Исключались лица, у которых было невозможно достоверно оценить диастолическую функцию при проведении ЭХОКГ и те, у кого было неудовлетворительное качество записи ЭКГ - 28 человек на первом этапе и 17 на втором этапе. В рамках визита на обеих стадиях от каждого пациента были получены данные: возраст, пол, статус курильщика и наличие сахарного диабета.

В окончательный анализ на 1 этапе было включено 497 пациентов, на 2м - 200 человек, соответствующих представленным ниже критериям.

Критерии включения в исследование:

1. Подписание информированного согласия на участие в исследовании;
2. Возраст 18 лет и старше.

Критерии невключения в исследование:

1. Пациенты с ритмом электрокардиостимулятора на момент записи одноканальной ЭКГ или с ресинхронизирующим внутрисердечным устройством, с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, с синдромом WPW;
2. Наличие выраженного митрального стеноза или протезированного митрального клапана;
3. Острый коронарный синдром, острые инфекционные заболевания сердца;
4. Состояния, способные ухудшить качество регистрации ЭКГ (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор).

Критерии исключения:

1. Нежелание человека продолжать участие в данном исследовании;
2. Плохая визуализация сердца при проведении ЭХО-КГ;
3. Выявленный выраженный стеноз митрального клапана;
4. Плохое качество записи ЭКГ на одноканальном ЭКГ мониторе.

Причины ДД у пациентов в нашем исследовании были различными, но это не учитывалось при включении пациентов.

На втором этапе критерии включения, невключения и исключения оставались теми же. Было набрано 217 пациентов, из которых 17 (7,8%) впоследствии были исключены.

2.3 Общеклиническое обследование пациентов

Общеклиническое обследование проводилось при первом контакте с пациентом. Проводилось ознакомление с медицинской документацией (выписки, протоколы обследований и т.д.). Повторные визиты не осуществлялись.

2.4 Эхокардиографическое обследование

Всем пациентам первого и второго этапов проводилось расширенное эхокардиографическое обследование с использованием трансмитрального доплеровского режима (ТМД) и тканевой доплерографии.

Эхокардиографическое обследование на обоих этапах было выполнено двумя независимыми экспертами ЭХОКГ на аппарате GE VIVID-7. Врачи не имели данных о результатах анализа одноканальной ЭКГ. Проводилось обследование в парастернальной, 4х-камерной, 2-х камерной позициях в В-режиме. Всем пациентам были оценены показатели трансмитрального кровотока. Тканевое доплерографическое исследование скорости движения фиброзного кольца митрального клапана было определено в 4-камерной позиции на боковой стенке ЛЖ и на межжелудочковой перегородке. Были оценены скорости трансмитральных потоков в раннюю (Е, см/сек) и позднюю (А, см/сек) фазы диастолического наполнения, а также их соотношение (Е/А). Объем предсердия

пересчитывался на индекс по площади поверхности тела, измерялся по BIPLANE в диастолу предсердия из двух позиций – 2-х и 4-х камерной.

У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ критериями ДД ЛЖ являются:

1. снижение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии ниже 7 см/с на медиальной части и ниже 10 см/с на латеральной части;
2. расширение индексированного объема левого предсердия $> 34 \text{ мл/м}^2$;
3. скорость максимальной регургитации на трикуспидальном клапане $> 2,8 \text{ м/с}$;
4. расчет соотношения скорости кровотока через митральный клапан в первую фазу наполнения ЛЖ (E) и усредненной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, определенной по тканевому доплеру (e') > 14 .

При наличии у пациентов 3х или 4х из 4х критериев мы говорили о достоверном наличии ДД ЛЖ. Если устанавливался лишь 1 критерий, то ДФ считалась сохраненной. При 2х имеющихся критериях мы обращались к дополнительным критериям: давление в ЛП, соотношение E/A и скорость пика E, длительной первой фазы диастолы (DT). Вышеописанный алгоритм не применяется для определения ДФ ЛЖ у пациентов со сниженной ФВ и/или при известной патологии миокарда. Для них изначально определение ДФ ЛЖ проводится с определения соотношения E/A и пика E и далее по описанному ниже алгоритму.

При выявлении достоверной ДД проводилась оценка её степени. При значениях $E/A \leq 0,8$ и $E \leq 50 \text{ см/сек}$ давление в ЛП было расценено как невысокое. Это соответствовало I типу ДД.

При показателе $E/A \geq 2$ давление в ЛП определялось как повышенное, что соответствовало III типу ДД – рестриктивное нарушение.

При соотношении $E/A \leq 0,8$ и $E > 50 \text{ см/сек}$ или $0,8 < E/A < 2$ вновь обращались к критериям 2–4, указанным выше. Если было выявлено ≥ 2 положительных критериев давление в ЛП определялось как повышенное и соответствовало II типу ДД- псевдонормальному. При выявлении ≥ 2 отрицательных критериев давление

в ЛП расценивалось как не повышенное и соответствовало I типу ДД. Во всех остальных ситуациях давление в ЛП, а также тип ДД оставались неопределенными [5,8,80].

При невозможности определить ДД ЛЖ по описанным выше параметрам, мы дополнительно оценивали время изоволюмического расслабления миокарда (IVRT), время первой фазы диастолического расслабления (DT), скорость в легочных венах, и проводили пробу Вальсальвы.

Все измерения проводились в течение ≥ 5 последовательных сердечных циклов в течение как минимум двух дыхательных циклов, и для окончательного анализа использовались средние значения.

2.5 Анализ одноканальной электрокардиограммы

Регистрация ЭКГ осуществлялась с помощью одноканального электрокардиографа CardioQVARK от правого и левого указательных или средних пальцев (I стандартное отведение). Устройство интегрировано в чехол мобильного телефона. Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения РФ от 15 февраля 2019г. №РЗН 2019/8124 как одноканальный портативный электрокардиограф. Частота дискретизации AZP 1000 Гц, частотная характеристика аналогового тракта 0,67-320 Гц, входное сопротивление более 6,5 М.

Нами была выбрана длительность записи, равная 3 минутам. ЭКГ автоматически отправлялась в лабораторию CardioQVARK, где независимыми специалистами проводился механический анализ с проведением спектрального анализа ЭКГ. Работники лаборатории не имели данных о результатах ЭХОКГ.

Алгоритмом CardioQVARK автоматически проводилась оценка качества зарегистрированной ЭКГ, степень надежности вычисления различных групп

параметров, а также ее фильтрация, маркировка сигналов и разметка, а затем были рассчитаны необходимые параметры.

Спектральный анализ ЭКГ представляет собой разложение ЭКГ по спектрам и проведение непрерывного вейвлет-преобразования, которое использовалось для отображения сигнала в частотной области [3,75]. Мы использовали два типа родительских вейвлетов, соответствующие первой и второй производным. Таким образом, можно было определить различные характеристики сигнала, такие как фронты и пики волн. Усредненный комплекс и его вейвлет-преобразования показаны на рисунке 3.

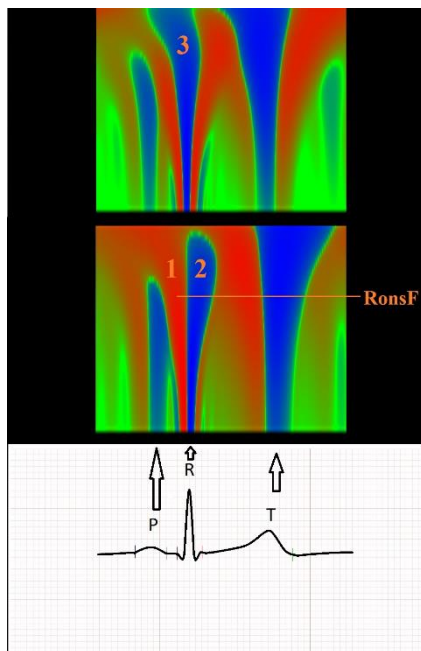


Рисунок 3 - Усредненный комплекс и его вейвлет-преобразование

Вейвлет-преобразование представляет собой разложение ЭКГ на цветовой спектр в зависимости от времени (ось X) и частоты (ось Y). Значение мощности кодируется цветовым градиентом (красный — самая высокая энергия, синий — самая низкая энергия). На рисунке 3 проиллюстрированы два типа вейвлет-преобразования: в верхней части - первая производная, в нижней части рисунка - вторая производная. Области, соответствующие энергиям QRS11energy, QRS12energy, QRS2energy, обозначены цифрами 1, 2 и 3. Также показано

значение частотного параметра энергии переднего и заднего фронтов -RonsF, определяемое как частота максимума. Рисунок 3 позволяет наглядно проиллюстрировать распределение энергии в определенные моменты времени в течение всего сердечного цикла.

Все параметры ЭКГ были рассчитывались для каждого нормального комплекса, затем вычислялся вектор медианных значений.

В исследовании были использованы параметры ЭКГ, представленные в Приложении А.

Все параметры ЭКГ, анализируемые в исследовании, можно условно разделить на следующие группы:

- амплитудные параметры (JA, J80A, TA, PAn, PA1, HFQRS, RA, SA);
- индексы асимметрии (SBeta, Beta);
- спектральные интегралы энергии зубцов R и T (QRSenergy, QRS11, QRS12, QRS2, TEi, Tenergy, TPenergy) - интеграл вычисляется как сумма энергий во всех точках соответствующей области);
- спектральный интеграл задается по сетке частот 2-4 Гц, 4-8 Гц (QRSE1, QRSE2);
- частота максимальной энергии переднего и заднего фронтов зубца R (RonsF, RoffsF);
- длительности между референсными точками (RR, QT/TQ, TrTe, VAT, QTc, QRSw)
- вариабельность ритма (SDNN);
- маркеры времени ЭКГ (PpeakN, PpeakP, Rpeak, Speak, Tpeak, Tons, Toffs, Pst. Pfi, QRSst, QRSfi, Tfi).

Временные интервалы ЭКГ рассчитывались не от начала сердечного цикла, а от точки на изолинии, равной 2/3 длительности интервала R-R от предыдущего зубца R. Таким образом, временные параметры ЭКГ учитывали, как морфологию сердечного цикла, так и изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так

как положение расчетной точки зависит от интервала R-R, то можно минимизировать влияние ЧСС и дисперсии RR интервала на временные параметры всего сердечного цикла, в том числе у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эти переменные учитывают не только морфологию комплекса QRS или зубца T, но также и временные особенности всего цикла. К временным параметрам относятся: маркеры начала или окончания волны (Pfi, QRSst, QRSfi), максимальный наклон волн (Tons, Toffs), а также смещение отрицательного или положительного максимальных значений относительно начала усредненного комплекса (RpeakN, Rpeak, Speak, Tpeak) (рисунок 4).

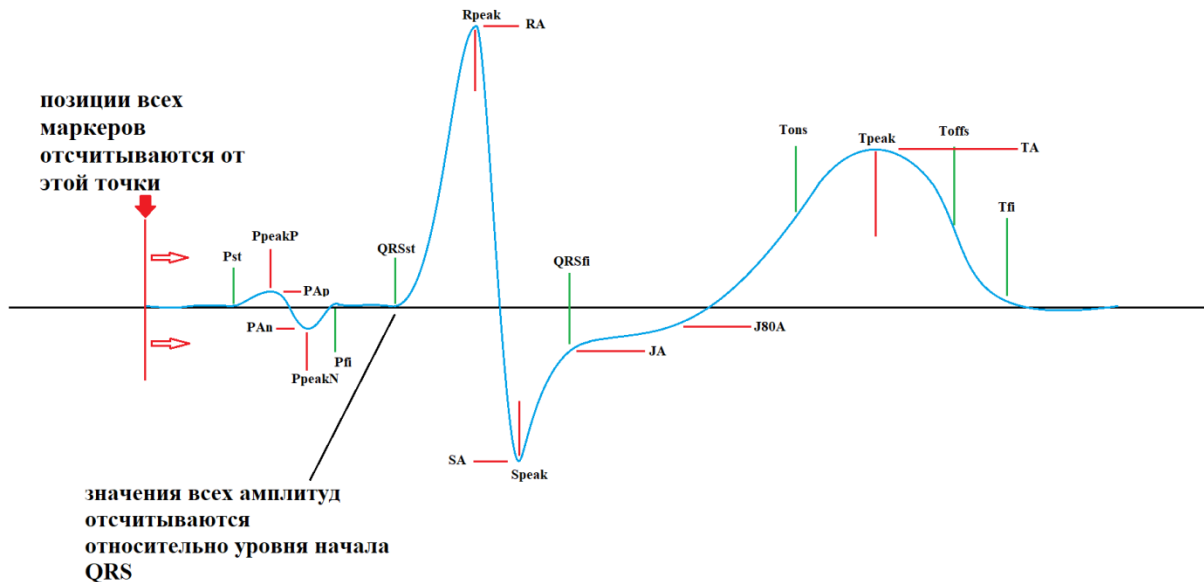


Рисунок 4 - Параметры ЭКГ

2.6 Статистическая обработка данных

На первом этапе проводилась оценка корреляции параметров ЭКГ с ДД ЛЖ. Анализ данных проводился с помощью SPSS версии 25.0 (IBMCorp, Армонк, Нью-Йорк, США).

Данные были представлены как медианы (первый и третий межквантильный размах) для непрерывных переменных и как частоты (%) для категориальных переменных. Средние значения (стандартное отклонение и медиана) использовались для описания нормально и ненормально распределенных количественных переменных. Нормальность распределения определяли с помощью гистограмм. Нормально распределенные значения для независимых выборок сравнивались с применением критерия Стьюдента, в то время как U-критерий Манне-Уитни использовался для ненормально распределенных переменных. Для категориальных переменных были использованы точные критерии хи-квадрат или Фишера. Точность параметров метода измерялась с использованием площади под кривой (AUC). Выполнен ROC анализ искомых предикторов. Во всех данных значение $p < 0,05$ являлось статистически значимым.

Были построены многофакторные математические модели для определения диастолической дисфункции левого желудочка. При их разработке учитывались: показатели ЭКГ (все - вещественные признаки), пол (категориальная переменная), возраст (вещественная переменная), статус курения и наличие сахарного диабета 2 типа (обе переменные категориальные).

Были использованы наиболее известные прототипы моделей машинного обучения: логистическая регрессия (Лассо), случайный лес, дерево решений, метод опорных векторов, многослойный перцептрон [85].

Статистический анализ и моделирование проводились с использованием языков программирования Python V3.8.8 и R V.4.0 [85]. Описательная статистика для непрерывных переменных представлена в виде медианы, минимальных и максимальных значений, 2,5-, 25-, 75-, 97,5-перцентилей. Для категорических переменных были также показаны частоты и абсолютные значения.

2.6.1 Машинное обучение

Машинное обучение представляет собой подмножество искусственного интеллекта, связанное с созданием алгоритмов, которые могут меняться без вмешательства человека для получения необходимого результата.

Глубокое машинное обучение – это в свою очередь подмножество машинного обучения. Алгоритмы создаются и функционируют аналогично МО, однако существует множество уровней этих алгоритмов, каждый из которых обеспечивает различную интерпретацию данных, которые он передает. Благодаря этой структуре компьютер может обучаться с помощью собственной обработки данных. Такая сеть алгоритмов называется искусственными нейронными сетями. Таким образом, глубокое обучение - это использование нейронных сетей с большим количеством нейронов, слоев и взаимосвязей.

В данной работе было использовано простое машинное обучение, без использования нейронных сетей.

2.6.2 Построение моделей МО

Весь процесс создания моделей состоял из этапов:

- подготовки данных,
- обучения нескольких разных алгоритмов моделей,
- оценке прогностических качеств полученных моделей.

Схема процесса создания моделей, которая использовалась в нашей работе для построения алгоритма машинного обучения для обработки параметров одноканальной ЭКГ, представлена на рисунке 5.

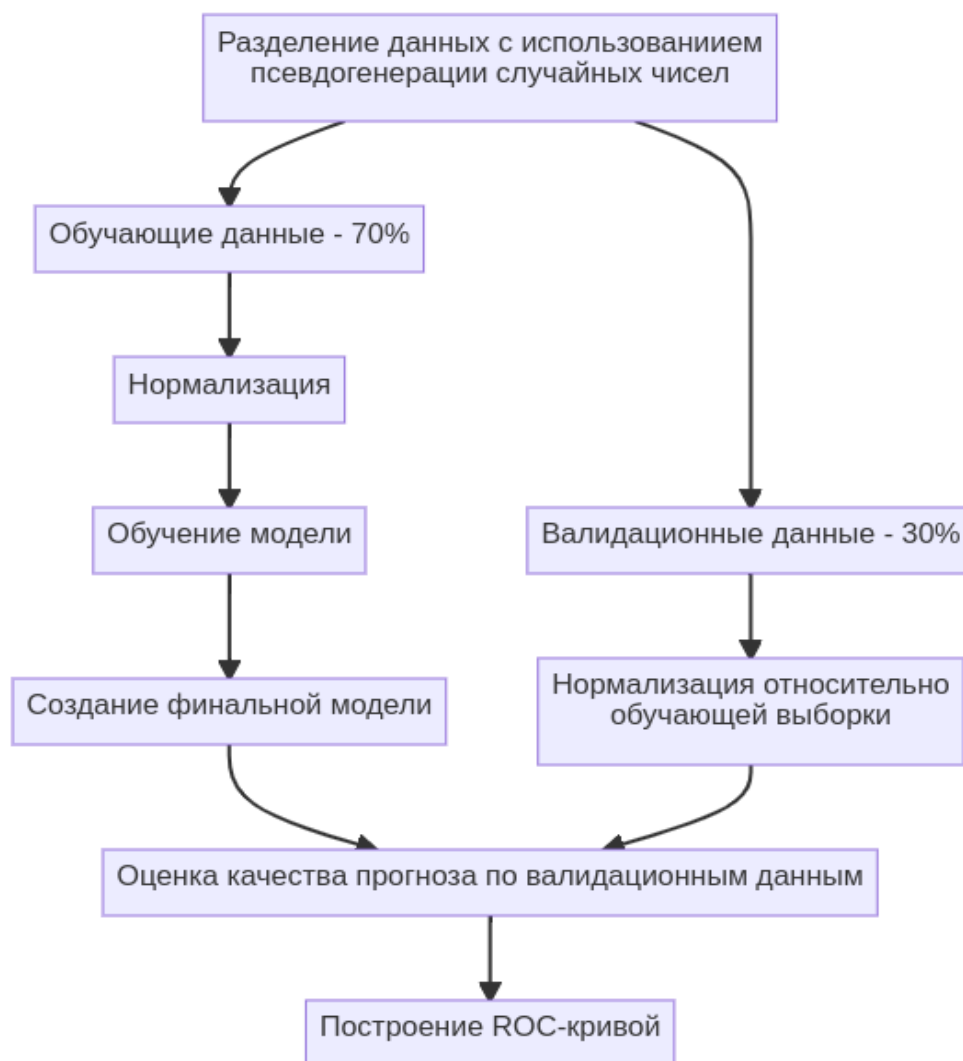


Рисунок 5 - Общая схема процесса создания моделей

Этап подготовки данных

Вся выборка была случайным образом разделена (использован псевдогенератор случайных чисел с параметром 9843587) на обучающую (70% всех данных) и валидационную (оставшиеся 30% всех данных).

Для вещественных признаков обучающей выборки проведена нормализация. Для вещественных признаков тестовой выборки нормализация проводилась относительно обучающей выборки, во избежание потенциальных смещений.

Этап обучения

Обучение реализовывалось по нескольким алгоритмам: регрессия Лассо, «Дерево решений», «Случайный лес», метод опорных векторов, метод «Многослойный перцептрон». Принципиальная схема проведения обучения одина (рисунок 6).

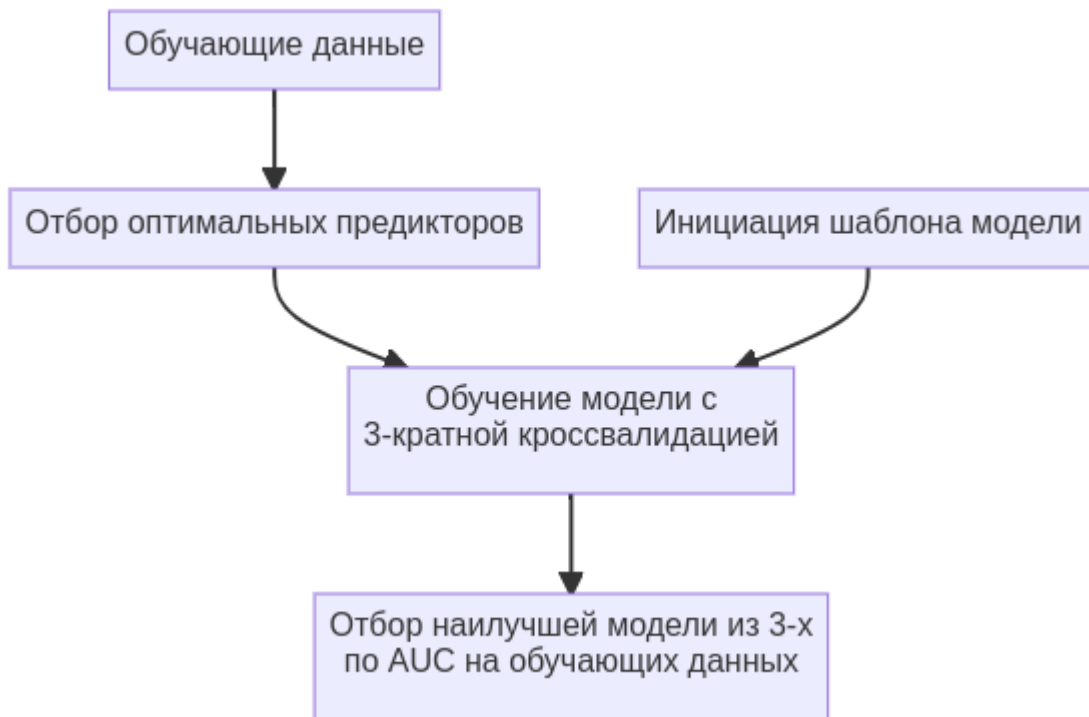


Рисунок 6 - Общая схема процесса обучения модели

Кроссвалидация - процесс разделения обучающей выборки на n -равных фрагментов, каждый из которых по очереди выступал в качестве валидационной выборки, а остальные - в качестве обучающей. По каждому разделению создается своя модель с оценкой ее прогностических качеств по обучающей выборке. Наилучшая модель выбирается в качестве финальной для работы с тестовой выборкой.

Этап оценки прогностических качеств полученных моделей

Каждая модель выдавала прогноз в виде массива с вероятностями наличия исхода (диастолической дисфункции) для каждого пациента. В связи с тем, что исход являлся бинарной переменной, качество прогноза оценивалось с помощью ROC-анализа.

2.6.3 Отбор оптимальных предикторов

Для обучения каждой из этих моделей была проведена пошаговая процедура рекурсивной элиминации с оценкой качества на основании точности с последующим отбором наиболее важных факторов. Рекурсивная элиминация проведена с использованием 3-кратной кросс-валидации обучающей выборки.

Наиболее важные факторы были использованы при обучении модели, остальные были исключены. При обучении каждой модели проводился поиск оптимальных гиперпараметров (с использованием 3-х кратной кросс-валидации) с помощью модуля `optuna` [91]. После определения оптимальных гиперпараметров, обучение модели проводилось на всей группе обучения.

2.6.4 Алгоритмы, использованные в работе

Регрессия Лассо

В качестве эталонной модели была использована логистическая регрессия Lasso [49,50], а для ее построения использовался модуль Python `glmnet_python` [49,81,90,91]. Регрессия Лассо- это один из видов обобщенной линейной модели, который позволяет построить регрессионное уравнение с введением показателя регуляризации в модель и “штрафа” за избыточную сложность модели. В ходе

создании регрессии ряд коэффициентов, наименее влияющих на дисперсию результата, а также сильно коррелирующие с другими предикторами, становятся равными нулю, и, соответственно, из модели исключаются. Таким образом, если использование в модели всех предикторов неизбежно приводит к переобучению (создается идеальная для данной выборки описательная модель, которая, однако, часто совершенно неспособна дать верный прогноз на новых данных) и снижению смещений, в регрессии Лассо снижается дисперсия за счет небольшого увеличения смещения при регуляризации. В итоге, оптимизация модели происходит не только за счет метода наименьших квадратов, но и за счет уменьшения количества предикторов. Слабой стороной данного процесса может стать избыточная регуляризация и недостаточная «обученность» модели.

Модели-кандидаты, сравнивавшиеся с регрессией Лассо

В качестве классификаторов-кандидатов использовались: классификатор «Случайный лес» (RFC), метод опорных векторов, метод «Многослойный перцептрон», «Дерево решений», входящие в состав модуля scikit-learn языка Python [85].

Суть алгоритма (классификатора) случайного леса («Random Forest») состоит в использовании ансамбля многочисленных решающих деревьев. Одно решающее дерево само по себе предоставляет очень низкое качество классификации, но из-за их большого количества результат значительно улучшается.

Метод опорных векторов относится к группе линейных классификаторов. В основе метода опорных векторов лежит гипотеза о том, что исходный набор данных, имеющий количество измерений N можно разделить с помощью одной гиперплоскости, которая пройдет во всех измерениях. Уменьшение ошибки классификации происходит за счет максимизации расстояния между

потенциальными классами на плоскости [43]. Метод хорошо оптимизирован для работы с линейно разделимыми данными (например, “сырые” вещественные данные, полученные с медицинского оборудования).

Перцептрон - это нейрон, который классифицирует набор входных значений в одну из двух групп (обычно 1 или -1). Обычно использует ступенчатую функцию, которая возвращает 1, если сумма входов превышает порог, в противном случае – 0. Перцептрон представляет собой систему из элементов трех разных типов: сенсоров (S-элементы), ассоциативных элементов (А) и реагирующих элементов (R-элементы). При объединении слоев перцептрона, они образуют многослойную архитектуру. Многослойный перцептрон представляет перцептрон, у которого имеется более 1 слоя А- элементов (слой, расположенный между S- и R-элементами). Данный алгоритм широко используются для создания нейронных сетей.

«Дерево решений» представляет собой ациклический направленный граф. В основе алгоритма лежит поиск оптимального порога разделения N-признаков с помощью критерия Gini или IG (information gain). Данные, подлежащие тестированию, сравниваются с узлами признаков в дереве решений, после чего выбирается следующая ветвь сравнения в соответствии с полученным на предыдущем этапе результатом. Это происходит до тех пор, пока конечный узел не будет использован в качестве конечного результата решения (т.н. рекурсия). Деревья решений довольно чувствительны к смещениям выборки, что может значительно снизить их прогностические качества.

Созданные модели рассчитывали вероятность наличия исхода на основании данных тестовой выборки. Выбор модели проводился по наибольшей площади под кривой (AUC) при ROC-анализе результатов. Качество каждой модели оценивалось на тестовом образце по чувствительности (Se), специфичности (Sp), а также площади под кривой (AUC). Все данные: AUC, Se, Sp и 95% доверительные интервалы рассчитывали по методу DeLong.

Нулевая гипотеза утверждала, что AUC наилучшей модели-кандидата была значительно меньше, чем AUC модели, полученной при регрессии Лассо (эталон), или не было существенных различий. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что AUC наилучшей модели-кандидата значительно больше, чем AUC регрессионной модели Лассо (т. е. модель-кандидат дает лучший прогноз с точки зрения значений AUC).

Для каждой модели проводилось сравнение полученных вероятностей ДД с реальными известными значениями ДД для тестовой выборки (определенными по данным ЭХОКГ).

На этапе апробации проводилось верификации разработанного алгоритма выявления ДД ЛЖ по параметрам одноканальной ЭКГ в реальной клинической практике на 217 пациентах с помощью SPSS версии 25.0 (IBM Corp, Армонк, Нью-Йорк, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинические характеристики пациентов

3.1.1 Клиническая характеристика всех включенных в исследование пациентов

В исследование было включено 525 пациента. 28 были исключены в связи с невозможностью оценить ДФ ЛЖ при эхокардиографии из-за плохой визуализации, а также неудовлетворительного качества записи одноканальной ЭКГ (в том числе из-за эссенциального тремора или болезни Паркинсона). Всего в окончательный анализ было включено 497 пациентов, из которых 297 мужчин (59,8%) и 200 женщин (40,2%). Средний возраст составил $57,4 \pm 17,2$ лет (минимальный возраст участников - 18 лет, максимальный – 90 лет). Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Клинические характеристики участников (n = 497)

Характеристика	Количество пациентов (% от n)
Мужской пол	297 (59,8%)
Средний возраст, лет	$57,4 \pm 17,2$
Артериальная гипертензия	315 (63,4%)
1 стадия	40 (8,0%)
2 стадия	143 (28,8%)
3 стадия	132 (26,6%)
Артериальное давление $>140/90$ мм рт.ст. перед проведением ЭХОКГ	59 (11,9%)
Ишемическая болезнь сердца	132 (26,6%)
Перенесенный инфаркт миокарда	93 (18,7%)
Курение в течение ≥ 5 лет до включения	96 (19,3%)
Сахарный диабет	74 (14,9%)
Фибрилляция предсердий в момент регистрации одноканальной ЭКГ	32 (6,4%)

Продолжение Таблицы 5

Хроническая сердечная недостаточность	68 (13,6%)
I функционального класса по NYHA	7 (1,4%)
II функционального класса по NYHA	32 (6,4%)
III функционального класса по NYHA	27 (5,4%)
IV функционального класса по NYHA	2 (0,4%)
Диастолическая дисфункция, определенная по ЭХОКГ	155 (31,2%)
Значимая диастолическая дисфункция (2 и 3 степень)	48 (9,6%)

Среди всех пациентов ДД ЛЖ по ЭХОКГ была выявлена у 155 (31,2%). В исследование были включены пациенты с различными причинами ДД ЛЖ (таблица 6). Однако это не учитывалось при проведении анализа, так как задача заключалась в скрининге самой ДД ЛЖ, а не её причины.

Таблица 6 - Возможные причины диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов исследования (n=155)

Причина ДД ЛЖ	Число пациентов (% от n пациентов с диастолической дисфункцией)
Кардиальные	
Ишемическая болезнь сердца	82 (52,9%)
Нарушения сердечного ритма	24 (15,5%)
Артериальная гипертензия	141 (91,0%)
Некардиальные	
Возраст старше 60 лет	125 (80,6%)
Сахарный диабет 2 типа	42 (27,1%)

Мы не обнаружили достоверной ($p < 0,05$) разницы среди параметров анамнеза, а также комплексных показателей ЭХОКГ между группами пациентов с ДД ЛЖ и без нее.

Кроме того, достоверной связи между отдельными параметрами ЭКГ и причинами диастолической дисфункции у пациентов в нашей выборке не было выявлено.

3.1.2 Клинические характеристики пациентов в группе апробации

При проведении апробации было набрано 217 человек, 17 из которых были исключены (7,8%). Причинами являются: невозможность оценить ДФ вследствие плохой визуализации при ЭХОКГ - 11 (5,1%) пациентов, а также неудовлетворительное качество записи ЭКГ – у 6 (2,8%). В итоговый анализ включены данные 200 пациентов (таблица 7).

Таблица 7 - Основные характеристики пациентов (n=200)

Характеристика	Все пациенты (n = 200)
Средний возраст, лет	53,2±18,1
Мужчины	87 (43,5%)
Артериальная гипертония	
1 стадия	12 (6,0%)
2 стадия	92 (46,0%)
3 стадия	18 (9,0%)
Фибрилляция предсердий на момент исследования	5 (2,5%)
Ишемическая болезнь сердца	68 (34,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	44 (22,0%)
1 функционального класса по NYHA	3 (1,5%)
2 функционального класса по NYHA	33 (16,5%)
3 функционального класса по NYHA	8 (4,0%)
4 функционального класса по NYHA	0 (0%)
Перенесенный инфаркт миокарда	44 (22,0%)
Сахарный диабет 2 типа	11 (5,5%)
Курение в течение ≥5 лет до включения, n (%)	19 (8,5%)
Злоупотребление алкоголем	9 (4,5%)
Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 степени	18 (9,0%)
Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 степени	70 (35,0%)

В группе апробации ДД ЛЖ была выявлена у 88 пациентов, большинство из которых имело ДД 2 степени.

Причины ДД ЛЖ в группе апробации также не учитывались.

3.2 Межгрупповой анализ среди пациентов с ДД ЛЖ и без нее

Достоверные признаки значимой ДД миокарда (3 и более критерия из 4, согласно рекомендациям [76]) из 497 пациентов были выявлены при ЭХОКГ у 48 (9,6%). Межгрупповой анализ не удалось провести у 5,3% пациентов- 28 человек, которые были исключены вследствие невозможности оценить ДФ из-за плохой визуализации при ЭХОКГ и неудовлетворительного качества записи одноканальной ЭКГ.

3.2.1 Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов с ДД ЛЖ любой степени и без ДД

Было проведено межгрупповое сравнение параметров ЭКГ между пациентами, имеющими ДД ЛЖ любой степени и пациентов без ДД. В таблице 8 представлены только те показатели, которые достоверно различались.

Таблица 8 - Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка любой степени и без ДД (n=497)

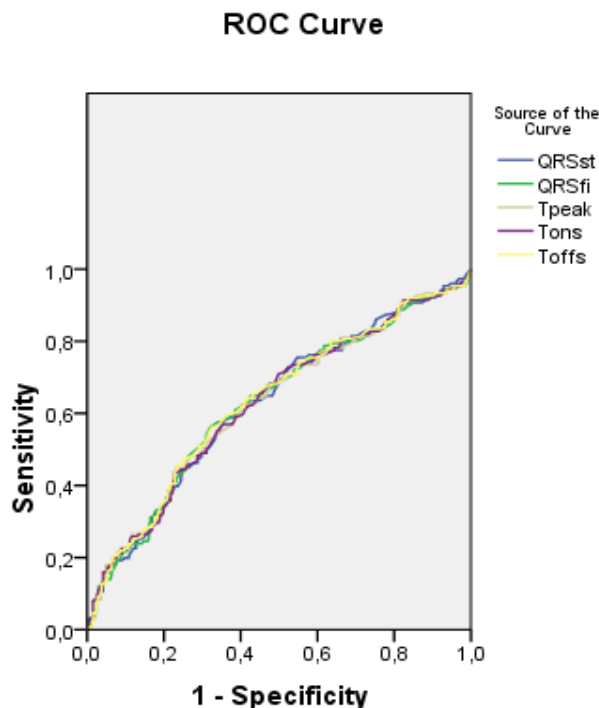
Параметры	Пациенты с ДД ЛЖ (n=155)	Пациенты без ДД ЛЖ (n=342)	P- достоверность
QTc	420,2±56,6	422,3±60,3	0,02
JA	-17,3±45,5	-18,5±45,5	0,01
TA	211,2±133,3	206,8±129,5	0,01
QRS12 energy	703,4±877,0	715,1±874,1	0,01
QRS2 energy	188,3±254,4	203,9±247,3	0,02
QRSE1	22,1±45,4	24,2±46,1	0,01
QRSE2	106,2±123,3	107,1±127,3	0,03
Pfi	288,2±96,5	297,4±97,3	0,02
QRSst	392,1±100,3	382,0±103,1	0,02
QRSfi	655,4±145,9	669,7±147,8	0,001
PpeakN	338,6±93,2	333,7±99,8	0,01

Продолжение Таблицы 8

Rpeak	358,1±109,4	348,2±101,9	0,01
Tpeak	588,8±137,8	588,6±138,4	0,001
Toffs	646,2±122,3	587,7±112,1	0,02
Tons	543,1±136,5	541,2±134,4	0,01
RonsF	30,0±3,4	34,2±5,3	0,01
RoffsF	31,5±5,4	33,3±6,4	0,01

Достоверную корреляцию с наличием ДД ЛЖ любой степени продемонстрировали 3 показателя: Tpeak ($r=0.596$) - позиция пика Т-волны (мс)- время от расчетной точки до пика зубца Т, Toffs ($r=0.699$) - точка максимального наклона на заднем фронте Т-волны (мс), QRSfi ($r=0.735$) – маркер конца QRS-комплекса (мс).

Для поиска пороговых значений данных параметров в выявлении ДД ЛЖ любой степени был проведен ROC-анализ (рисунок 7).



Diagonal segments are produced by ties.

Примечание- Sensitivity-чувствительность, Specificity - специфичность

Рисунок 7 - ROC-анализ для параметров QRSst, QRSfi, Tpeak, Tons, Toffs (n=497)

При значении показателя $QRSst > 381$ мс наличие ДД ЛЖ любой степени было определено с чувствительностью 67,2% и специфичностью 66,4% (AUC 0,624).

Параметр $QRSfi > 683$ мс свидетельствовал о наличии ДД ЛЖ любой степени с чувствительностью 68% и специфичностью 62%. (AUC=0,625).

Наличие ДД ЛЖ любой степени с помощью параметра $Tpeak$ при значении > 557 мс можно определить с чувствительностью 65%, специфичностью 57% (AUC=0,622).

Наличие ДД ЛЖ любой степени с помощью параметра $Tons$ при значении > 525 мс можно определить с чувствительностью 68%, специфичностью 55% (AUC=0,626).

Для параметра $Toffs > 635$ мс чувствительность прогнозирования наличия ДД любой степени составляет 64%, специфичность — 62% (AUC=0,632).

Также был проведен анализ одновременного превышения пороговых значений всех 5х параметров ($QRSst$, $QRSfi$, $Tpeak$, $Tons$, $Toffs$). Чувствительность комплексного показателя повысилась до 77%, при специфичности - 66% (ОШ 8,3 [2,3-51,9], $p < 0,01$). Таким образом, на основании полученных данных был разработан комплексный показатель для выявления любой степени диастолической дисфункции левого желудочка, включающий превышение расчетных порогов для $QRSst$, $QRSfi$, $Tpeak$, $Tons$, $Toffs$.

3.2.2 Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов со значимой ДД ЛЖ и без ДД

Было проведено межгрупповое сравнение параметров ЭКГ между пациентами, имеющими значимую ДД ЛЖ (2-3 степени) и без ДД [10]. При анализе временных и спектральных параметров ЭКГ удалось определить

показатели, достоверно различающиеся в двух группах. Они представлены в таблице 9. Статистически значимым являлось значение $p < 0,05$.

Таблица 9 - Межгрупповое сравнение параметров ЭКГ у пациентов со значимой диастолической дисфункцией левого желудочка и без значимой диастолической дисфункции

Параметры	Пациенты с диастолической дисфункцией левого желудочка 2-3 степени (n=48)	Пациенты без диастолической дисфункции левого желудочка 2-3 степени (n=449)	P-достоверность
QTc	420,5±57,0	422,3±60,2	0,01
JA	-17,7±45,1	-18,5±45,7	0,002
TA	210,5±129,0	206,7±129,5	0,002
Sbeta	0,8±0,5	0,7±0,4	0,03
Beta	0,8±0,3	0,8±0,3	0,04
QRS11 energy	488,7±591,0	493,2±589,5	0,04
QRS12 energy	704,1±872,4	715,1±874,1	0,03
QRS2 energy	200,8±247,3	203,8±247,6	0,02
QRSE1	23,5±45,8	24,1±46,4	0,003
QRSE2	105,8±127,3	107,3±127,3	0,02
TE1	42,1±46,0	41,6±45,4	0,04
Pan	66,8±36,7	66,5±36,6	0,01
Pfi	296,8±97,0	297,2±97,3	0,02
QRSst	381,1±102,5	381,8±103,1	0,02
QRSfi	670,0±143,9	668,8±147,7	0,001
PpeakN	332,8±99,4	333,5±99,7	0,02
Rpeak	348,0±101,2	348,4±101,7	0,005
Speak	384,4±117,1	385,6±117,7	0,04
Tpeak	588,9±135,0	588,9±138,4	0,001
Tons	541,9±131,1	542,2±134,4	0,001
RonsF	34,5±5,2	34,4±5,3	0,002
RoffsF	33,8±6,2	33,2±6,4	0,007
SDNN	27,5±19,4	27,4±19,6	0,01

Достоверную корреляцию с наличием значимой ДД ЛЖ продемонстрировали 4 показателя [61]. Данными параметрами являются: QTc ($r=0.655$) - величина скорректированного интервала QT (мс), Tpeak ($r=0.616$) - позиция пика T-волны (мс)- время от расчетной точки до пика зубца T, Toffs ($r=0.712$) – точка максимального наклона на заднем фронте T-волны (мс)- время от расчетной точки до точки максимальной крутизны нисходящего колена зубца T, QRSfi ($r=0.737$) – маркер конца QRS-комплекса (мс)- время от расчетной точки до конца комплекса QRS.

Для поиска пороговых значений данных параметров для диагностики значимой ДД ЛЖ был проведен ROC-анализ (рисунок 8).

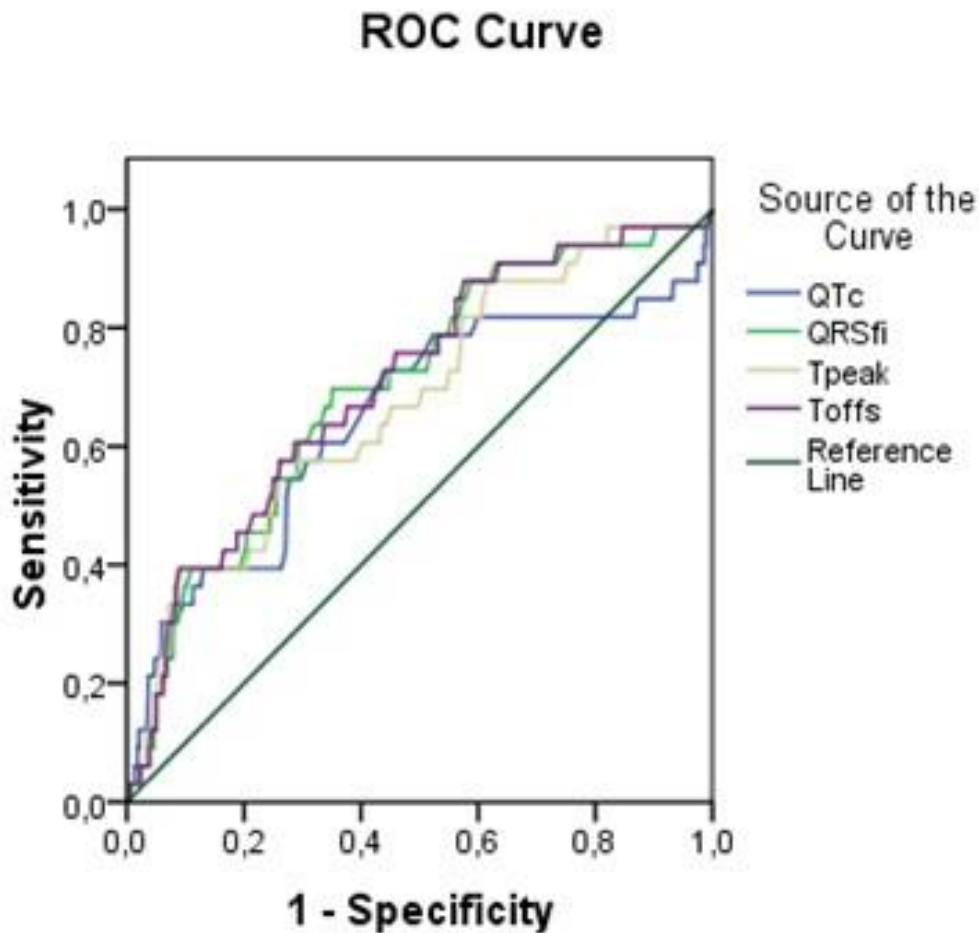
При значении показателя QTc > 425 мс наличие значимой ДД ЛЖ было определено с чувствительностью 78% и специфичностью 65% (AUC 0,647).

Параметр QRSfi > 674 мс свидетельствовал о наличии значимой ДД ЛЖ с чувствительностью 74% и специфичностью 57%. При значении этого же параметра QRSfi > 720 мс специфичность повышалась до 70%, однако чувствительность несколько снижалась до 67% (AUC=0,699).

Наличие значимой ДД ЛЖ с помощью параметра Tpeak при значении > 590 мс можно выявить с чувствительностью 63%, специфичностью 58% (AUC=0,679).

Для параметра Toffs > 695 мс чувствительность прогнозирования наличия значимой ДД составляет 63%, специфичность — 74% (AUC=0,702).

Также был проведен анализ одновременного превышения пороговых значений всех 4х параметров (QTc, QRSfi, Tpeak, Toffs). Чувствительность комплексного показателя повысилась до 86%, при этом специфичность также осталась довольно высокой- 70% (ОШ 11,7 [2,5-50,9], $p<0,001$). Таким образом, на основании полученных данных был разработан комплексный показатель, включающий превышение расчетных порогов для QTc, QRSfi, Tpeak, Toffs.



Примечание- Sensitivity-чувствительность, Specificity - специфичность
Рисунок 8 - ROC-анализ для параметров QTc, QRSfi, Tpeak, Toffs

При отдельном анализе параметров митрального потока и тканевой доплерографии при ЭХОКГ и данных ЭКГ значимых корреляций обнаружено не было.

3.3 Создание алгоритмов машинного обучения для определения ДД ЛЖ любой степени

Данные 497 пациентов были анализированы для построения алгоритмов машинного обучения. ДД ЛЖ любой степени имели 155 (31,2%) из них, при этом значимая ДД ЛЖ по ЭХОКГ была выявлена у 48 (9,6%).

В алгоритм МО последовательно включались все без исключения параметры одноканальной ЭКГ с определением оптимального их сочетания.

3.3.1 Построение модели «Регрессия Лассо» для определения ДД ЛЖ любой степени

В качестве эталонного метода использовалась модель логистической регрессии Лассо. Основным преимуществом является возможность повышения качества прогнозирования ДД ЛЖ с введением показателя регуляризации и “штрафа” за избыточную сложность модели. Таким образом, факторы, слабо влияющие на зависимые переменные, не учитываются в конечном алгоритме, что в свою очередь позволяет создать более гибкую модель МО.

Наиболее значимые показатели ЭКГ, выявленные при обучении регрессии Лассо для определения ДД ЛЖ любой степени, показаны в таблице 10.

Таблица 10 - Наиболее важные признаки ЭКГ при обучении регрессии Лассо

Фактор	Стандартизованный коэффициент
ТА	-0.342670
RonsF	-0.169878
RR	0.096606
Toffs	0.182397
Возраст	0.328269

Чем выше по модулю стандартизованный коэффициент, тем выше влияние на конечную точку.

Чувствительность и специфичность регрессии Лассо в определении ДД ЛЖ любой степени составила 92.3% и 78,7%, AUC: 0.855 (0.761- 0.950) (рисунок 9).

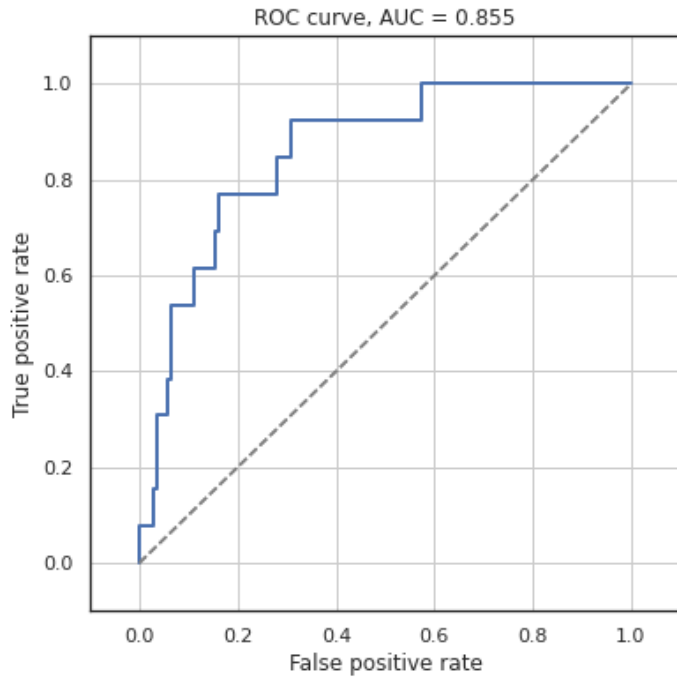


Рисунок 9 - Чувствительность и специфичность регрессии Лассо в определении диастолической дисфункции левого желудочка любой степени

3.3.2 Построение алгоритма «Случайный лес» для определения ДД ЛЖ любой степени

При обучении модели «Случайный лес» для определения ДД ЛЖ любой степени автоматически были отобраны следующие параметры ЭКГ и данные пациентов:

- Возраст
- Пол
- QTc
- QT/TQ
- HFQRS
- Sbeta
- Speak
- QRSenergy
- TPenergy
- QRS11energy
- QRSE1
- QRSw
- SA
- Tpeak
- Pst
- Pfi
- QRSfi
- Tfi
- PpeakN
- Rpeak

Чувствительность данной модели составила 92.3%, специфичность 73.5%, AUC: 0.809 (0.712 - 0.906) (рисунок 10).

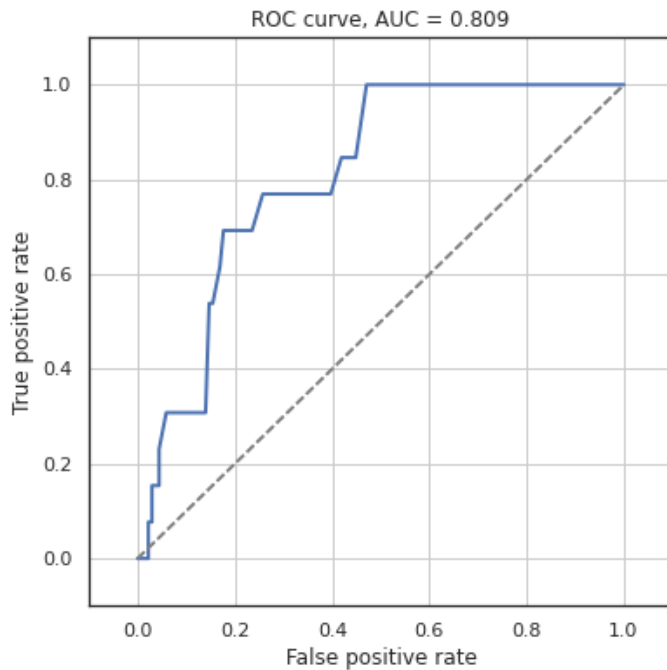


Рисунок 10 - Чувствительность и специфичность модели «Случайный лес» в определении диастолической дисфункции левого желудочка любой степени

3.3.3 Построение модели метод опорных векторов для определения ДД ЛЖ любой степени

При построении модели опорных векторов были выполнены все те же преобразования, что и при построении модели «Случайный лес».

Были отобраны следующие факторы:

- Пол
- QTc
- QT/TQ
- TE2
- Toffs
- TPenergy
- Sbeta
- QRS12energy
- QRSE3
- QRSE4

Выявленные чувствительность и специфичность составила 92,3% и 71,3%, AUC: 0.810 (0.698 - 0.922) – рисунок 11.

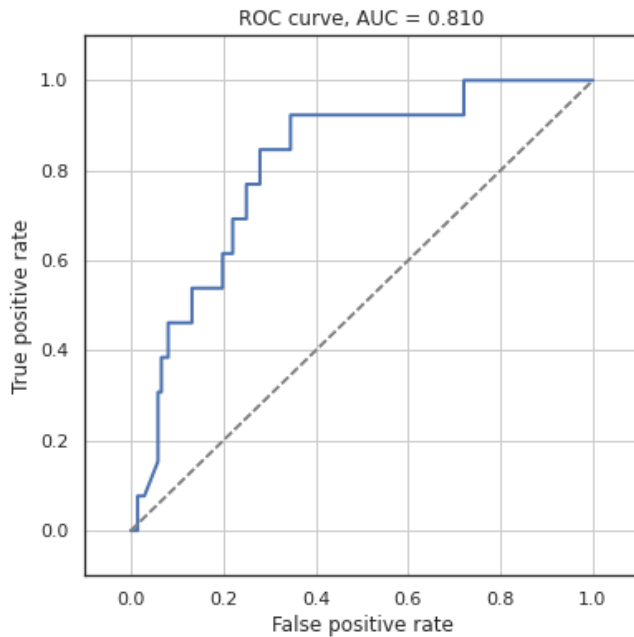


Рисунок 11 - Чувствительность и специфичность метода опорных векторов в определении диастолической дисфункции левого желудочка любой степени

3.3.4 Построение модели «Многослойный перцептрон» для определения ДД ЛЖ любой степени

Многослойный перцептрон представляет собой нейросетевую модель.

Отобранными параметрам являются:

- Пол
- QTc
- QT/TQ
- Tрenergy
- Sbeta
- QRS12energy
- QRSE3
- QRSE4
- TE2
- Toffs

На рисунке 12 представлены чувствительность и специфичность модели «Многослойный перцептрон» – 61,5% и 91,2%, соответственно, AUC: 0.643 (0.430 - 0.856).

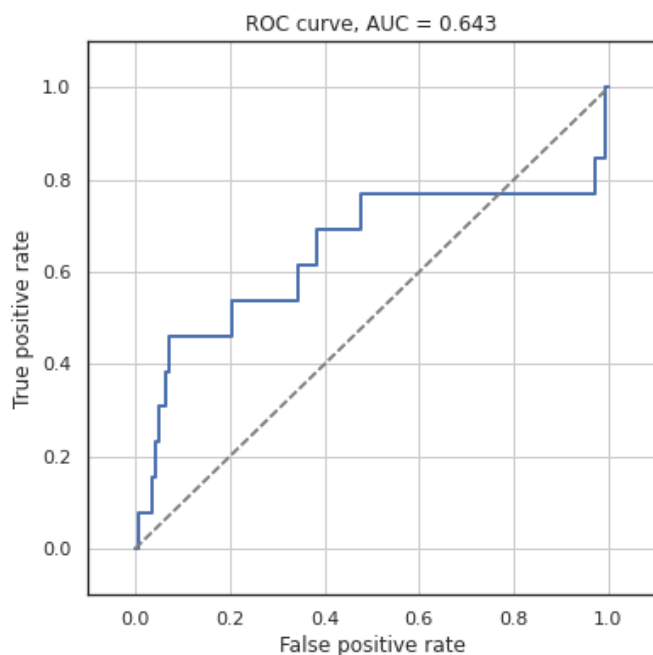


Рисунок 12 - Чувствительность и специфичность модели «Многослойный перцептрон» в определении диастолической дисфункции левого желудочка любой степени

3.3.5 Построение модели «Дерево решений» для определения ДД ЛЖ любой степени

При построении модели «Дерево решений» автоматически было отобрано большое количество параметров:

- Возраст
- Пол
- СД 2 типа
- Курение
- RR
- TpTe
- VAT
- QTc
- Sbeta
- QT/TQ
- HFQRS
- JA
- J80A
- TA
- QRSenergy
- Tenergy
- TPenergy
- QRS11energy
- QRSst
- QRSfi
- Tfi
- PpeakP
- PpeakN
- Rpeak
- Speak
- Tpeak
- Tons

- Beta
- QRSE1
- QRSE2
- TE2
- TE3
- TE4
- QRS12energy
- QRS2energy
- QRSw
- Pan
- Pan.1
- RA, SA
- Toffs
- RonsF
- RoffsF
- SDNN
- Pst
- Pfi'

При построении модели «Дерево решений» была показана довольно низкая чувствительность- 50,0% при высокой специфичности - 82,1%, AUC: 0.591 (0.384 - 0.872) – рисунок 13.

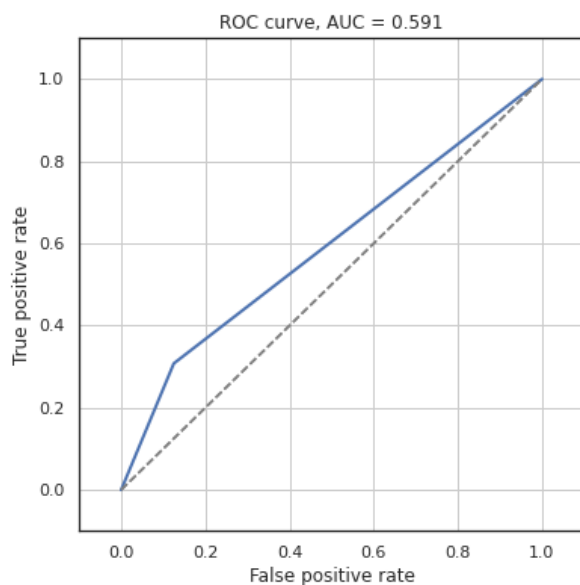


Рисунок 13 - Чувствительность и специфичность модели «Дерево решений» в определении диастолической дисфункции левого желудочка любой степени

Таким образом, при определении ДД ЛЖ наилучшей моделью по площади под кривой (AUC) стала логистическая регрессия Лассо (0.855). При этом одинаковая высокая чувствительность (92,3%) выявлена при использовании регрессии Лассо, алгоритма «Случайный лес» и метода опорных векторов. Наивысшей специфичностью обладает модель «Многослойный перцептрон» - 91,2%.

3.4 Создание алгоритмов машинного обучения для определения значимой ДД ЛЖ

При построении моделей МО для определения значимой ДД ЛЖ конечной точкой являлось наличие ДД ЛЖ 2-3 степени.

3.4.1 Построение модели «Регрессия Лассо» для определения значимой ДД ЛЖ

При построении модели были отобраны предикторы, представленные в таблице 11.

Таблица 11 - Отобранные предикторы с нормализованными коэффициентами для построения модели «Регрессия Лассо»

Факторы	Нормализованные коэффициенты
TA	-0.251134
RonsF	-0.150637
RoffsF	-0.140866
SDNN	-0.067115
Pan.1	0.004210
QRSE2	0.015303
TE1	0.066151
Tons	0.108208
QTc	0.142757
Pan	0.173216
VAT	0.203298
Возраст	1.120178

Как и в предыдущей модели «Регрессии Лассо», чем выше по модулю коэффициент, тем больше влияние на конечную точку.

Чувствительность и специфичность представленной модели – 88,1% и 63,6%, соответственно. AUC составил 0.784 (0.707 - 0.861) - рисунок 14.

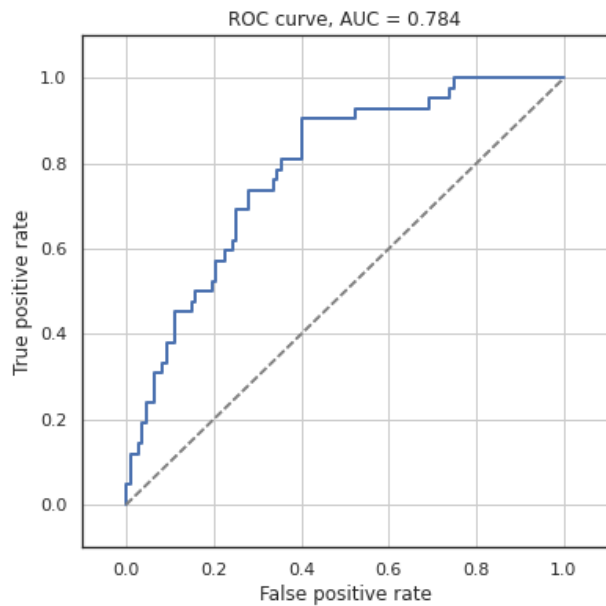


Рисунок 14 - Чувствительность и специфичность регрессии Лассо в определении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

3.4.2 Построение модели «Случайный лес» для определения значимой ДД ЛЖ

При построении модели «Случайный лес» были отобраны следующие параметры:

- Возраст
- RR
- QTc
- QT/TQ
- HFQRS
- TA
- Tenergy
- Sbeta
- Tfi
- Rpeak
- QRS11energy
- QRS12energy
- QRSE2
- Pan
- SA
- Pst
- Pfi
- QRSfi
- PpeakN
- Tons

- Speak
- Tpeak
- Toffs

При этом чувствительность составила 81,0%, специфичность- 72,0%.

Площадь под кривой (AUC)- 0.770 (0.689 - 0.850) – рисунок 15.

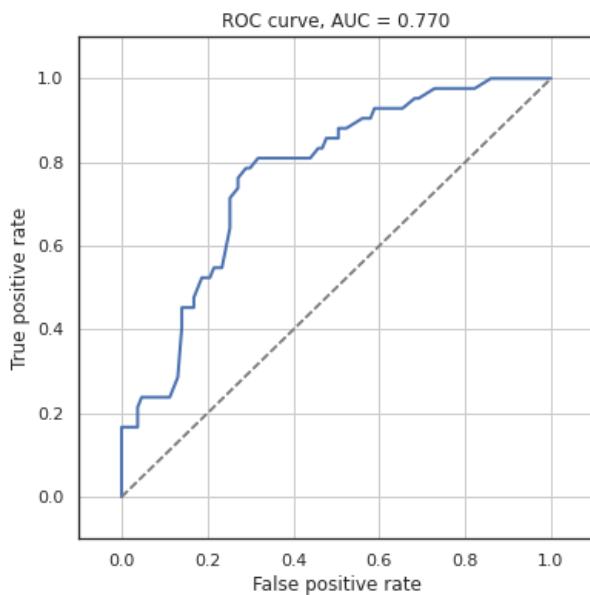


Рисунок 15 - Чувствительность и специфичность модели «Случайный лес» в определении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

3.4.3 Построение модели метод опорных векторов для определения значимой ДД ЛЖ

Были отобраны следующие параметры:

- Возраст
- RR
- TpTe
- QT/TQ
- HFQRS
- QRSenergy
- Tenergy
- TPenergy
- Sbeta
- Beta
- QRS11energy
- Tons
- TE3
- Pst
- Rpeak
- Speak
- Tpeak

Чувствительность модели составила 88,1% при специфичности 62,6%. AUC – 0,771 (0,696- 0,846) – рисунок 16.

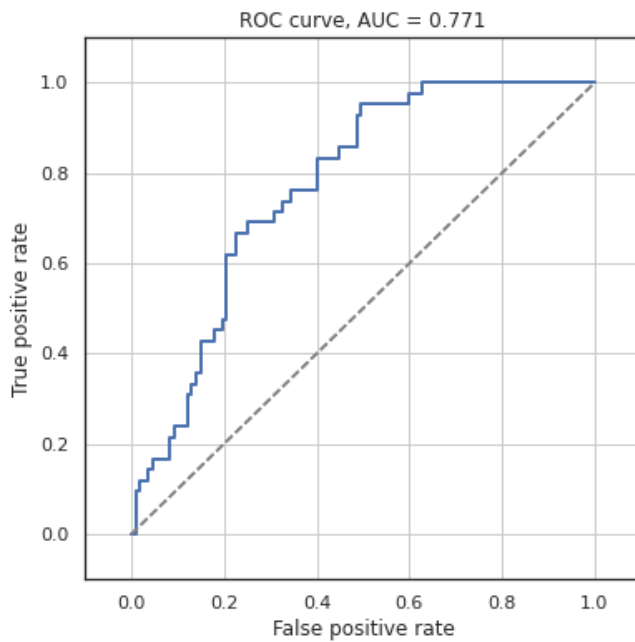


Рисунок 16 - Чувствительность и специфичность метода опорных векторов в определении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

3.4.4 Построение модели «Многослойный перцептрон» для определения значимой ДД ЛЖ

Для модели значимыми являются параметры:

- Возраст
- RR
- TpTe
- QT/TQ
- HFQRS
- QRSenergy
- Tenergy
- TPenergy
- Tons
- Sbeta
- Beta
- QRS11energy
- TE3
- Pst
- Rpeak
- Speak
- Tpeak

Чувствительность алгоритма составила 81,0%, специфичность – 65,4%.
Площадь под кривой- AUC: 0.758 (0.671 – 0.845) - рисунок 17.

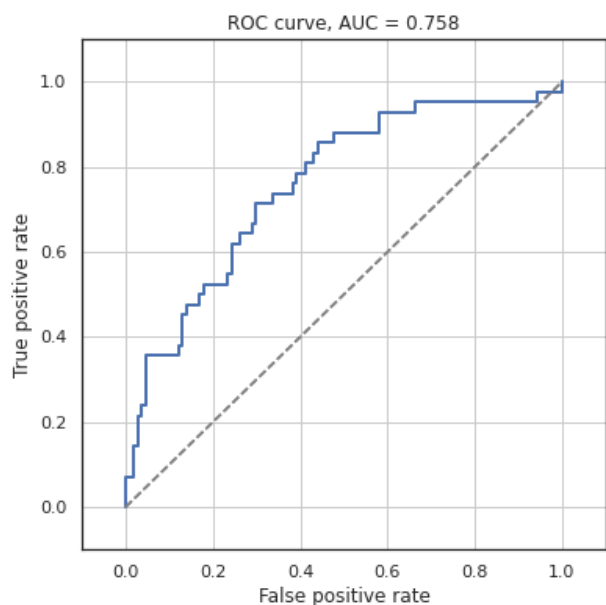


Рисунок 17 - Чувствительность и специфичность модели «Многослойный перцептрон» в определении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

3.4.5 Построение модели «Дерево решений» для определения значимой ДД ЛЖ

Отобраны следующие параметры:

- TA
- RonsF
- RoffsF
- SDNN
- Pan.1
- QRSE2
- TE1
- Tons
- QTc
- Pan
- VAT
- Возраст

Чувствительность данной модели довольно низкая- 59,5%, специфичность – 75,7%. Площадь под кривой составила 0.676 (0.591 - 0.762) – рисунок 18.

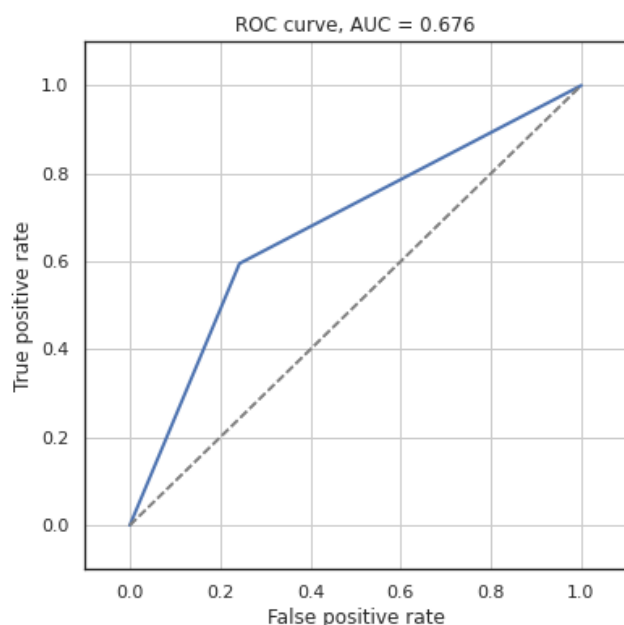


Рисунок 18 - Чувствительность и специфичность модели «Дерево решений» в определении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

Таким образом, для прогнозирования значимой ДД ЛЖ (2-3 степени) большую площадь под кривой AUC также продемонстрировала регрессия Лассо (0.784).

Высокую чувствительность (88,1%) показали регрессия Лассо и метод опорных векторов. Наилучшая специфичность (75,7%) была достигнута в модели «Дерево решений».

Регрессионный анализ по методу Лассо являлся в данном исследовании, в определенной степени, референсным методом. Показатели качества модели довольно высокие. Не менее высокие показатели качества у метода опорных векторов, т.к. метод разрабатывался для линейно-разделимых вещественных данных.

3.5 Апробация моделей для определения значимой ДД ЛЖ

На основании результатов, описанных выше, в программное обеспечение одноканального электрокардиографа CardioQVARK были внесены изменения –

добавлен учет параметров ЭКГ, которые по статистическому анализу имели наибольшую чувствительность и специфичность в выявлении ДД ЛЖ.

Для проведения апробации анализ проводился на 217 пациентах, которые обратились амбулаторно в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета или были госпитализированы в кардиологическое отделение этой же больницы [9].

Исследование осуществлялось после того, как пациент находился 10 минут в положении сидя, в состоянии покоя. Регистрировалась 3-х минутная запись ЭКГ.

В 7,8% (17 пациентов) случаев оценить ДД ЛЖ было невозможно вследствие плохой визуализации по ЭХОКГ либо плохого качества записи одноканальной ЭКГ. В окончательный анализ было включено 200 человек.

Наличие ДФ при использовании модели оценивалось по цветовой шкале: зеленый цвет отражал норму, желтый цвет- нарушение ДФ, красный цвет- выраженную ДД. Понятие «Норма» соответствовало отсутствию ДД при ЭХОКГ или же сомнительными данными о наличии ДД, определенной также по ЭХОКГ.

Желтый цвет был нами расценен как ДД 2 степени. «Выраженное нарушение» соответствовало ДД 3 степени по данным ЭХОКГ. Определение ДД ЛЖ по ЭХОКГ проводилось согласно действующим рекомендациям [21]. На рисунке 19 показан пример, получаемого нами заключения.

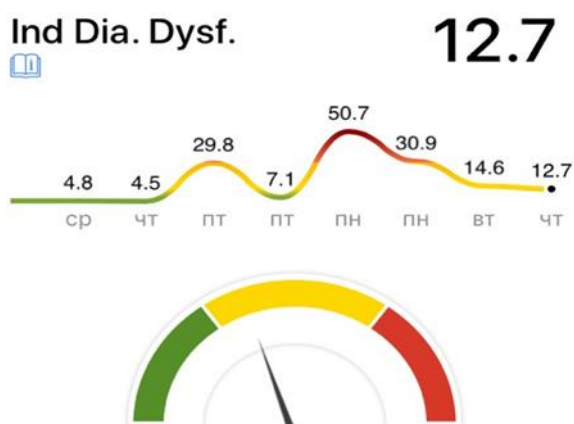


Рисунок 19 - Пример заключения о наличии диастолической дисфункции левого желудочка, представляемое пациенту

В группе из 200 пациентов, на которых проводилась апробация модели, ДД 2 степени по ЭХОКГ была выявлена у 62 (31.0%), ДД 3 степени- у 8 (4%).

По ЭКГ верно определена была ДД 2 степени у 60 пациентов из 62, и ДД 3 степени у 7 пациентов из 8.

У 3 человек алгоритм показал наличие «Нарушенной» ДД (2 степени) и у 1 пациента «Выраженное нарушение» (ДД 3 степени), в то время как при проведении ЭХОКГ признаков ДД выявлено не было.

Диагностическая точность разработанного алгоритма представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Диагностическая точность модели машинного обучения в выявлении значимой диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель	Диастолическая дисфункция левого желудочка 2 и 3 степени	Диастолическая дисфункция левого желудочка 2 степени	Диастолическая дисфункция левого желудочка 3 степени
Чувствительность (%)	95,6	98,3	87,5
Специфичность (%)	97,7	97,8	99,5
Диагностическая точность (%)	96,5	97,5	99,0

При проведении апробации модели МО показана высокие чувствительность и специфичность в выявлении клинически значимой ДД ЛЖ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Диастолическая функция левого желудочка – это энергозатратная часть сердечного цикла, обеспечивающая адекватное наполнение ЛЖ, лежащая в основе нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. ДФ ЛЖ зависит от скорости активного расслабления ЛЖ, обусловленной эффективностью механизма выведения ионов кальция из кардиомиоцитов при работе кальциевых насосов против градиента концентрации. Это требует значительного количества энергии. При постепенном снижении энергообразования, нарушение расслабления миокарда ЛЖ происходит раньше, чем снижение систолической функции. Изменение ДФ ЛЖ также является следствием повышением жесткости стенки ЛЖ.

Основываясь на данных литературы, распространенность ДД ЛЖ в общей популяции варьирует от 11,1% до 27,3% [57,78].

Считается, что ДД ЛЖ лежит в основе развития ХСНсФВ. Однако жалобы при ХСН неспецифичны. А учитывая, что ХСНсФВ характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, необходимо проведение скрининга малосимптомной ХСН. Таким образом, своевременное выявление и контроль данной патологии позволит снизить риск смертности на 11%, смертности от ССЗ на 8%, госпитализации на 20% [2].

Причины ДД ЛЖ различны. Снижение ДФ ЛЖ небольшой степени в норме отмечается у лиц старше 60 лет, профессиональных спортсменов. ДФ развивается при различных заболеваниях, как кардиологических: АГ, ИБС, ГЛЖ, клапанные пороки и воспалительные заболевания сердца, кардиомиопатии. Среди некардиальных причин преобладают: СД, дисфункция щитовидной железы, ожирение 2-3 степени, системные заболевания и болезни накопления, кардиотоксическое действие препаратов, лучевая терапия.

Основным методом визуализации, используемом для клинической оценки ДФ ЛЖ является ЭХОКГ [89]. Согласно действующим рекомендациям алгоритмы

диагностики и оценки ДФ основаны на комплексной оценке показателей трансмитрального кровотока, объема левого предсердия (пересчитанного на площадь поверхности тела) и тканевого доплерографического исследования кольца митрального клапана [21].

Комплексный анализ всех показателей по ЭХОКГ занимает длительное время. Поэтому при использовании ЭХОКГ в качестве скринингового метода в популяции записаться на исследование тем, кому это действительно необходимо, будет невозможно, что приведет к очевидным трудностям в организации медицинской помощи, увеличит госпитализацию и смертность, а также нанесет экономический ущерб. Следовательно, использование ЭХОКГ в качестве скринингового метода для выявления наличия ДД ЛЖ невозможно.

В настоящее время признанного скринингового метода, по которому можно было бы выявить наличие ДД ЛЖ в популяции, не существует. Таким образом, создание эффективного, простого, дешевого, доступного скринингового метода, независимого от медицинского персонала, является актуальной и необходимой задачей.

Опубликованы работы, изучавшие вариабельность ритма, поздние потенциалы предсердного и желудочкового комплекса на ЭКГ, временную и пространственную дисперсию различных интервалов на 12-канальной ЭКГ. Это позволяло определить риск аритмии, тонус симпатической нервной системы, однако привязки к диастолической или систолической функции миокарда не было выявлено или же оно не оценивалось.

В настоящее время все большее развитие и внедрение в повседневную жизнь получают телемедицинские технологии. Самым доступным и простым в эксплуатации методом является регистрация ЭКГ в одном отведении. Это может быть внедрено во многие внешние устройства, не требует участие медицинского персонала. Регистрацию одноканальной ЭКГ можно проводить самостоятельно в любое время и в любом месте, в том числе при физической или эмоциональной нагрузке.

Телемедицинские технологии играют решающую роль в создании всеобъемлющей службы здравоохранения. Это позволит проводить широкомасштабный скрининг, контролировать течение хронических заболеваний, получать медицинскую помощь на дому.

Основываясь на данных литературы существует связь между ДД ЛЖ и данными 12-канальной ЭКГ. При нативном рассмотрении были выявлены определенные параметры обычной 12-канальной ЭКГ, коррелирующие с ДД ЛЖ. Анализ временных параметров зубца Р на ЭКГ выявил достоверную корреляцию с наличием и стадиями ДД ЛЖ [27,37,88,94]. Наличие фрагментированного QRS комплекса также продемонстрировало связь с ДД ЛЖ [1, 25]. Удлинение интервала QR, инверсия зубца Т на ЭКГ могут рассматриваться как предикторы наличия ДД ЛЖ [94,100,102]. Во всех указанных работах проводился обычный анализ нативной 12-канальной ЭКГ.

Даже небольшие изменения в электрическом состоянии миокарда приводят к нарушениям расслабления миокарда и ДД. Однако, существующими стандартными методами анализа 12-канальной ЭКГ невозможно оценить никаких подробных параметров. Стандартная 12-канальная ЭКГ может отражать изменения миокарда с крайне низкой специфичностью. Поэтому достоверно выявить ДД при обычном рассмотрении ЭКГ человеком практически невозможно. Следовательно, рутинное использование ЭКГ в качестве диагностического инструмента для выявления ДД ЛЖ не является общепризнанным.

При обработке обычного сигнала ЭКГ с применением машинного обучения, можно проводить анализ большого количества параметров, не доступных человеку, и получить дополнительный объем информации о работе сердца, а не только определить частоту сердечных сокращений и характера ритма.

Результатов исследований с использованием алгоритмов МО для прогнозирования ДД ЛЖ по данным одноканальной ЭКГ найдено не было. Согласно данным литературы, предсказание снижения расслабления ЛЖ по данным спектрального анализа 12-канальной ЭКГ с помощью модели

«Случайный лес» возможно с чувствительностью 80% и специфичностью 84%, соответственно [87]. Наряду с этими данными, предсказания наличия непосредственно ДД ЛЖ по спектральному анализу 12-канальной ЭКГ с помощью этой же модели возможно с чувствительностью 88% и специфичностью — 70% [67].

В данной работе мы использовали спектральный анализ и непрерывное вейвлет-преобразование для оценки всех возможных параметров одноканальной ЭКГ. Были получены различные группы показателей: временные интервалы между зубцами; ширина зубцов; энергии ЭКГ сигнала в целевых зонах комплексов; амплитуды в определенных точках комплексов; площади под волнами; соотношение интервалов и амплитуды; индексы асимметрии. Было получено большое количество параметров, что пришлось применить методы МО для их оценки.

В представленной работе было использовано контролируемое машинное обучение. Модели предварительно были обучены на данных обучающей выборки с получением неких оптимальных коэффициентов. Таким образом, после обучения была получена практически готовая модель с определенными коэффициентами. Преимущество алгоритмов контролируемого МО состоит в том, что имеется четкая цель: предсказать интересующую метку (признак). При этом недостатком контролируемых алгоритмов МО является то, что способность находить закономерности среди данных также ограничена этими метками [62,64].

Нами были выбраны наиболее часто используемые для таких показателей модели машинного обучения: логистическая регрессия (Лассо), «Случайный лес», дерево решений, метод опорных векторов, «Многослойный перцептрон».

Регрессия Лассо представляет собой логистическую регрессию с определением показателей и их коэффициентов, влияющих на модель для определения ДД ЛЖ. Таким образом, были получены признаки ЭКГ, достоверно влияющие на ДД ЛЖ в этой модели.

Алгоритм (классификатор) случайного леса представляет собой ансамбль решающих деревьев с выявлением показателей ЭКГ, влияющих на модель.

Метод опорных векторов отображает исходные данные в виде векторов в некотором многомерном пространстве признаков через нелинейное отображение, выбранное заранее.

«Многослойный перцептрон» имеет ступенчатую функцию и большое количество уровней, образуя многослойную архитектуру. Этот вид МО широко используется для создания нейронных сетей.

Дерево решений представляет собой граф. Входные данные оцениваются с узлами признаков в дереве решений. В зависимости от полученных результатов на каждом предыдущем этапе, выбирается следующая ветвь сравнения.

В данную работу были включены пациенты 18 лет и старше, от которых было получено информированного согласие. Критерии невключения и исключения описаны выше.

В исследовании участвовали пациенты с разными диагнозами с наличием ДД ЛЖ и без нее. Диагнозы не учитывались при анализе, т.к. цель работы заключалась в скрининге самой ДД ЛЖ, а не выявление её причины.

Выявленные параметры ЭКГ, достоверно коррелирующие с наличием ДД ЛЖ любой степени, являются маркерами времени ЭКГ: Tpeak ($r=0.596$) - позиция пика Т-волны (мс), Toffs ($r=0.699$) - точка максимального наклона на заднем фронте Т-волны (мс), QRSfi ($r=0.735$) – маркер конца QRS-комплекса (мс).

Показатель $QRSst > 381$ мс выявлял наличие ДД ЛЖ любой степени с чувствительностью 67,2% и специфичностью 66,4% (AUC 0,624). При $QRSfi > 683$ мс наличии ДД ЛЖ любой степени определяется с чувствительностью 68% и специфичностью 62% (AUC=0,625). Параметр $Tpeak > 557$ мс предсказывает тот же показатель с чувствительностью 65%, специфичностью 57% (AUC=0,622). Показатель $Tons > 525$ мс - с чувствительностью 68%, специфичностью 55% (AUC=0,626). Для параметра $Toffs > 635$ мс чувствительность выявления наличия ДД любой степени составляет 64%, специфичность — 62% (AUC=0,632). При

одновременном превышении пороговых значений всех 5 параметров, наличие ДД ЛЖ любой степени определялось с чувствительностью 77% при специфичности - 66%.

Достоверную корреляцию с наличием значимой ДД ЛЖ (2-3 степени) продемонстрировали 4 показателя: длительность между референсными точками QTc- величина QTc (мс), а также маркеры времени ЭКГ: Tpeak- позиция пика T-волны (мс), Toffs - точка максимального наклона на заднем фронте T-волны (мс), QRSfi- маркер конца QRS-комплекса (мс).

При проведении ROC-анализа были выявлены пороговые значения данных параметров для диагностики значимой ДД ЛЖ. Показатель QTc > 425 мс определял наличие значимой ДД ЛЖ с чувствительностью 78% и специфичностью 65% (AUC 0,647). При QRSfi > 674 мс - чувствительность 74% и специфичность 57%, а при значении QRSfi > 720 мс - 67% и 70% (AUC=0,699), соответственно. Параметр Tpeak > 590 мс выявлял наличие значимой ДД ЛЖ с чувствительностью 63%, специфичностью 58% (AUC=0,679). Показатель Toffs > 695 мс – с чувствительностью 63% и специфичностью — 74% (AUC=0,702).

При одновременном превышения пороговых значений всех 4х параметров (QTc, QRSfi, Tpeak, Toffs) наличие значимой ДД ЛЖ (2-3 степени) определялось с чувствительностью 86% и специфичностью 70%.

Анализ корреляции данных ЭКГ и отдельно параметров митрального потока и тканевой доплерографии по ЭХОКГ значимых корреляций не выявил.

На следующем этапе работы были построены многофакторные модели МО. Для этого был проведен анализ всех случайных комбинаций параметров одноканальной ЭКГ, полученных при спектральном анализе. Их количество составило порядка 60 миллионов. Поэтому, провести поиск наиболее оптимальных показателей для выявления ДД при обычном статистическом анализе без элементов МО при таком разнообразии параметров не представляется возможным.

Для определения любой и значимой (2-3 степени) ДД ЛЖ были построены модели машинного обучения на основании спектрального анализа параметров ЭКГ, данных возрасте, поле, статусе курения и наличии сахарного диабета 2 типа. Выбор клинических показателей обусловлен их доступностью, знанием этих данных самим пациентом.

При построении моделей МО для определения ДД ЛЖ любой степени получены следующие данные – чувствительность и специфичность:

- регрессии Лассо - 92,3% и 78,7%, AUC: 0.855 (0.761- 0.950);
- модель «Случайный лес» - 92,3% и 73,5%, AUC: 0.809 (0.712 - 0.906);
- метод опорных векторов - 92,3% и 71,3%, AUC: 0.810 (0.698 - 0.922);
- модель «Многослойный перцептрон» – 61,5% и 91,2%, AUC: 0.643 (0.430 - 0.856);
- модель «Дерево решений» - 50,0% и 82,1%, AUC: 0.591 (0.384 - 0.872).

Таким образом, для определения ДД ЛЖ любой степени наилучшей моделью по площади под кривой стала регрессия Лассо (0.855). Наилучшая чувствительность была выявлена при использовании регрессии Лассо, алгоритма «Случайный лес» и метода опорных векторов и составила 92,3%. Лучшая специфичность была показана в модели «Многослойный перцептрон» – 91,2%. Специфичность же модели регрессия Лассо составила 78,7%, модели «Случайный лес»- 73,5%, метода опорных векторов- 71,3%.

Для скрининговой метода наиболее важным является высокая чувствительность, это позволит уменьшить число ложноотрицательных заключений, т.е. не пропустить патологию там, где она есть. Специфичность моделей «Регрессия Лассо», «Случайный лес», метод опорных векторов оказалась более низкой, однако это приведет лишь к небольшому избытку пациентов, направленных на эхокардиографию.

При построении моделей МО для определения значимой ДД ЛЖ (2-3 степени) получены чувствительность и специфичность:

- регрессия Лассо - 88,1% и 63,6%, AUC 0.784 (0.707 - 0.861);
- модель «Случайный лес» - 81,0% и 72,0%, AUC 0.770 (0.689 - 0.850);
- метод опорных векторов - 88,1% и 62,6%. AUC – 0,771 (0,696- 0,846);
- модель «Многослойный перцептрон» – 81,0% и 65,4%, AUC - 0.758 (0.671 – 0.845);
- модель «Дерево решений» - 59,5% и 75,7%, AUC 0.676 (0.591 - 0.762).

Для прогнозирования значимой ДД ЛЖ (2-3 степени) большую площадь под кривой AUC показала регрессия Лассо. Наилучшая чувствительность также выявлена при использовании регрессии Лассо и метода опорных векторов и составила 88,1%. Наилучшую специфичность продемонстрировала модель «Дерево решений»- 75,7%.

Среди наших пациентов не было лиц с острой патологией, инфекционными заболеваниями сердца, кардиомиопатиями. Это являлось ограничением нашего исследования. Указанные состояния сами по себе уже требуются дополнительного обследования и являются показаниями для наблюдения кардиолога. Таким образом, никакой скрининг при этом не требуется.

В исследовании не учитывался уровень BNP и NT-proBNP, так как постановка диагноза СН не была целью исследования. При этом также не учитывалась клиническая выраженность ХСН, не было задачи оценивать её причины или эффективность лечения. Целью нашей работы была разработка скринингового метода выявления признаков ДД при ЭКГ в общей популяции для определения группы лиц, требующей дополнительного обследования, в том числе исключения диагноза ХСН по лабораторным и инструментальным данным.

На основании полученных нами результатов в программное обеспечение прибора, которым регистрировали одноканальную ЭКГ- электрокардиограф

CardioQVARK, были внесены изменения. Были добавлен учет параметров ЭКГ, имеющих достоверную корреляцию с наличием значимой ДД ЛЖ.

Пациентам, обратившимся амбулаторно в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета или госпитализированным в кардиологическое отделение этой же больницы, была зарегистрирована ЭКГ с помощью одноканального электрокардиографа CardioQVARK.

Диагностическая точность алгоритма для выявления значимой ДД ЛЖ 2-3 степени составила 96,5%, отдельно ДД ЛЖ 2 степени- 97,5%, ДД ЛЖ 3 степени- 99,0%. В 7,8% случаев определить ДД ЛЖ было невозможно вследствие плохой визуализации по ЭХОКГ и плохого качества записи одноканальной ЭКГ.

Таким образом, полученные результаты можно применять как скрининговый метод для выявления ДД ЛЖ для всех, не обращающихся за медицинской помощью, а также лицам с хроническими заболеваниями, в том числе для контроля течения сердечной недостаточности. Учитывая, что современные устройства позволяют регистрировать ЭКГ в любом месте и в любое время, а также не требуют медицинского контроля и дополнительных приборов, данный подход является перспективным. Внедрение алгоритмов в современные портативные регистраторы ЭКГ позволит дистанционно мониторировать пациентов с созданием персонализированного подхода к каждому. Таким образом, снизится нагрузка на медицинский персонал, уменьшится количество госпитализаций, а также улучшится качество жизни пациентов. Для улучшения алгоритмов и моделей МО необходимо продолжение исследования с большим количеством включенных пациентов с различными патологиями.

4.1 Ограничения исследования

В нашем исследовании не участвовали пациенты с острой патологией (острый коронарный синдром, острые воспалительные заболевания сердца). В

работу не были включены пациенты с тяжелыми кардиомиопатиями, выраженной гипертрофией левого желудочка (больше 1,5 см). Также не проводился анализ ЭКГ при полной блокаде левой ножки ПГ и при синдроме WPW, у пациентов с ритмом электрокардиостимулятора на момент записи одноканальной ЭКГ или с ресинхронизирующим внутрисердечным устройством. Для указанных групп пациентов требуется дополнительное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ДД ЛЖ по разным оценкам составляет от 11,1% до 27,3%. Большинство пациентов с ДД ЛЖ бессимптомны, своевременная диагностика отсутствует. Учитывая, что ДД ЛЖ лежит в основе развития ХСНсФВ, ее своевременное выявление и контроль является необходимой задачей. Кроме этого, ДД ЛЖ является предиктором неблагоприятного течения ХСНнФВ.

Заключение о наличии ДД ЛЖ дается при проведении ЭХОКГ. Однако это метод не может являться скрининговым при обследовании популяции. Самым простым и доступным скрининговым методом для широкого использования является ЭКГ. Современные портативные устройства позволяют самостоятельно регистрировать ЭКГ в первом отведении в любом месте, независимо от медицинского персонала.

В настоящее время признанного скринингового метода, позволяющего выявлять наличие ДД ЛЖ в популяции, не существует. При стандартном анализе 12-канальной ЭКГ невозможно оценить никаких подробных параметров, поэтому достоверно выявлять ДД при обычном рассмотрении ЭКГ практически невозможно. Проведение спектрального анализа ЭКГ позволяет оценить те характеристики, которые недоступны при нативном рассмотрении ЭКГ врачом.

Разложение одноканальной ЭКГ на спектры позволяет выявить параметры, достоверно коррелирующие с ДД ЛЖ как любой степени, так и значимой 2-3 степени. Также на основании спектрального анализа ЭКГ созданы модели МО для определения наличия любой или значимой 2-3 степени ДД ЛЖ.

Внедрение полученных результатов в телемедицинские устройства позволит проводить широкомасштабный скрининг. Это значительно уменьшит нагрузку на первичное звено здравоохранения, улучшит маршрутизацию пациентов при обращении в больницу, снизит частоту госпитализаций и уровень смертности.

ВЫВОДЫ

1. Параметрами одноканальной электрокардиограммы, коррелирующими с диастолической дисфункцией левого желудочка, оказались: QTc - скорректированный интервал QT, Tpeak - время от расчетной точки до пика зубца T, Toffs - время от расчетной точки до точки максимальной крутизны нисходящего колена зубца T, QRSfi - время от расчетной точки до конца комплекса QRS.
2. Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка любой степени из 5 примененных методов машинного обучения наилучшая чувствительность (92,3%) была выявлена при использовании регрессии Лассо, модели «Случайный лес» и метода опорных векторов. Наилучшая специфичность была показана в модели «Многослойный перцептрон» – 91,2%.
3. Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка 2-3 степени из 5 примененных методов машинного обучения наилучшая чувствительность 88,1% выявлена при использовании регрессии Лассо и метода опорных векторов. Наилучшую специфичность продемонстрировала модель «Дерево решений»- 75,7%.
4. По результатам апробации разработанного алгоритма в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка 2-3 степени на тестовой выборке точность составила 96,5%. В 7,8% случаев применить созданный алгоритм не представлялось возможным (плохое качество электрокардиограммы/эхокардиографии).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Спектральный анализ данных трехминутной записи одноканальной электрокардиограммы в покое с помощью методов машинного обучения может использоваться для выявления диастолической дисфункции левого желудочка как скрининговый метод.
2. При анализе данных электрокардиограммы рекомендовано применять один из следующих методов машинного обучения: регрессия Лассо, метод опорных векторов или алгоритм «Случайный лес», которые показали наилучшее соотношение чувствительности и специфичности в выявлении значимой диастолической дисфункции левого желудочка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

ВП- вейвлет-преобразование

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДД- диастолическая дисфункция

ДИ- доверительный интервал

ДФ- диастолическая функции

ИБС- ишемическая болезнь сердца

ИИ- искусственный интеллект

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ- индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛП- левое предсердие

МО- машинное обучение

ОПЦ- отрицательная прогностическая ценность

ППЦ- положительная прогностическая ценность

СД – сахарный диабет

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ФВ- фракция выброса

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ- хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ- электрокардиограмма

ЭХОКГ- эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вашкевич, М.И. Сравнение частотно-временных преобразований: Фурье-анализ, вейвлеты и банки фильтров на основе фазового преобразования/ М.И. Вашкевич, И.С. Азаров // Цифровая обработка сигналов.– 2020. – №2. - С. 13-26.
2. Виноградова, Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью// Кардиология.- 2019.- Т.59.- №2S.- С.31-39. doi: 10.18087/cardio.2621.
3. Вишнякова, Н. А. Опыт применения метода одноканальной электрокардиографии с возможностью дистанционной передачи в амбулаторных учреждениях/ Н.А. Вишнякова, В. А. Янин, Ф. Ю. Копылов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.- 2020.- Т. 14.- №. 1.- С. 43-50. doi:10.24411/2075-4094-2020-16554.
4. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности?/ П.Г. Шахнович, А.И. Захарова, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник российской военно – медицинской академии. -2015.- Т.3.- №51.- С. 54-57.
5. Жусупова, Е. К. Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и дисфункция левого желудочка сердца у пожилых// Клиническая геронтология.- 2010.- Т.16.- №5.- С. 32-34.
6. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии/ Ю.А.Васюк, В.В. Несветов , Е.Н. Ющук, М.М. Щербак // Кардиология.- 2019.- Т.59. - №7. - С.68–75. doi: 10.18087/cardio.2019.7.2651.
7. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение/ В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. - 2018.- Т.58.- № 6S.- С.8-158. doi: 10.18087/cardio.2475.

8. Мрикаев, Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью/ Д.В. Мрикаев // Креативная кардиология.- 2017.- Т.11.- № 2. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158.
9. Новый алгоритм оценки диастолической дисфункции левого желудочка по данным одноканальной электрокардиограммы с использованием машинного обучения/ Н.О. Кузнецова, Ж.Н. Сагирова, А.Ю. Губина, И.П. Захаров, З.З.А. Фашафша, Е.А. Сыркина, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- 2022.- Т.15.- №5.- С.496-500, doi:10.17116/kardio202215051496.
10. Оценка функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при помощи регистратора одноканальной электрокардиограммы/ Н.О. Кузнецова, Ж.Н. Сагирова, А.Ю. Губина, И.П. Захаров, Г.О. Велиев, А.А. Мельничук, И. Дхиф, А.А. Шмелёва, Д.Г. Гогниева, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов // Вестник новых медицинских технологий. - 2022.- №1.- С. 46–52. doi:10.24412/1609-2163-2022-1-46-52.
11. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016/ P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et. al.] // Российский Кардиологический Журнал.- 2017.- Т.1.- № 141.- С.7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
12. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020/ С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]// Российский кардиологический журнал.- 2020.- Т. 25.- №11.- С. 311-374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
13. Саливончик, Д.П. Хроническая сердечная недостаточность: Современная диагностика/ Д.П. Саливончик, Е.Ф. Семеняго, В.А. Шилова // Проблемы здоровья и экологии.- 2016.- Т.48.- № 2.- С. 4-10.
14. Сергеева, С. С. Факторы риска диастолической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца/ С. С. Сергеева, Н. В. Новожилова, Т. Ю. Кузнецова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014.- Т.15.- № 82.- С.3–8.

15. Сережина, Е.К. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса/ Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // Кардиология.- 2021.- Т. 61.- № 8. - С.68-75. doi: 10.18087/cardio.2021.8.n1418.
16. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать/ И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал.- 2016.- Т. 8.- №136.- С. 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
17. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021.- Т.61.- №4.- С. 4-14. doi: 10.18087/ cardio.2021.4.n1628.
18. Яковенко, Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка/ Е.И. Яковенко // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т.79. – № 5. – С. 79-83.
19. Яковлев, А.Н. Введение в вейвлет- преобразования: Учеб. Пособие / А.Н. Яковлев. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2003. – 104 с. – ISBN 5-7782-0405-1.
20. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / Т.А. McDonagh, М. Metra, М. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – V. 42. – No.36. – P. 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
21. A novel electrocardiographic index for the diagnosis of diastolic dysfunction / М. Namdar, Р. Biaggi, В. Stähli // PLoS One. – 2013. – V. 8. – No. 11. – E79152. doi: 10.1371/journal.pone.0079152.
22. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. N. Reddy, R.E. Carter, М. Obokata [et al.] // Circulation. – 2018. – V. 138. – No. 9. – P. 861-870. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.118.034646.
23. ACC/AHA/HFSA 2017 Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V. 70. – No. 6. – P. 776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.

24. Addison, P.S. Wavelet transforms and the ECG: a review/ P.S. Addison // *Physiological Measurement*. – 2005. – V. 26. - №5. – P. R155- R199. doi: 10.1088/0967-3334/26/5/R01.

25. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study / M. Sandri, I. Kozarez, V. Adams [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – V. 33. – No.14. – P. 1758–1768, doi: 10.1093/eurheartj/ehr469.

26. Alonso-Betanzos, A. Big-Data Analysis, Cluster Analysis, and Machine-Learning Approaches / A. Alonso-Betanzos, V. Bolón-Canedo // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2018. – V.1065. – P.607-626. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_37.

27. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? / N. Dagli, I. Karaca, M. Yavuzkir, M. Balin, N. Arslan // *Clinical Research in Cardiology*. – 2008. – V. 97. – № 2. – P. 98-104. doi: 10.1007/s00392-007-0587-8.

28. Artificial Intelligence (AI) and Cardiovascular Diseases: An Unexpected Alliance / S. Romiti, M. Vinciguerra, W. Saade [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2020. – V. 29. – E.4972346. doi: 10.1155/2020/4972346.

29. Artificial Intelligence in Cardiology / K.W. Johnson, J. Torres Soto, B.S. Glicksberg, K. Shameer, R. Miotto, E. Ashley, J.T. Dudley // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – V. 71. – No. 23. – P. 2668-2679. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.521.

30. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review / D. Dey, P.J. Slomka, P. Leeson, D. Comaniciu, S. Shrestha, P.P. Sengupta, T.H.

Marwick // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – V. 73. – № 11. – P. 1317-1335. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.054.

31. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future / F. Jiang, Y. Jiang, H. Zhi [et al.] // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2017. – V. 2. – No. 4. – P. 230–243. doi: 10.1136/svn-2017-000101.

32. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease / N. Kagiya, S. Shrestha, P.D. Farjo, P.P. Sengupta // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – V. 8. – No. 17. – E.012788. doi: 10.1161/JAHA.119.012788.

33. Association between electrocardiographic and echocardiographic markers of stage B heart failure and cardiovascular outcome / H. Yang, T.H. Marwick, Y. Wang [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2017. – V. 4. – No 4. – P. 417-431. doi: 10.1002/ehf2.12151.

34. Association between ventricular repolarization variables and cardiac diastolic function: A cross-sectional study of a healthy Chinese population / Z.D. Li, X.J. Bai, L.L. Han [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2019. – V. 7. – No. 8. – P. 940-950. doi: 10.12998/wjcc.v7.i8.940.

35. Association of fragmented QRS complexes on ECG with left ventricular diastolic function in hypertensive patients / H. Kadı, A.K. Demir, K. Ceyhan, I.H. Damar, K. Karaman, C. Zorlu // *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. – 2015. – V. 43. – No. 2. – P. 149-156. doi: 10.5543/tkda.2015.04495.

36. Association of isolated minor nonspecific ST-T abnormalities with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Novel Electrocardiographic / Kang Jeong Gyu, Y. Chang, Sung Ki-Chul [et al.] // *SCIEnTIFIC Reports*. – 2018. – V. 8. – P. 8791-8793. doi:10.1038/s41598-018-27028-61-7A.

37. Association of stage of left ventricular diastolic dysfunction with P wave dispersion and occurrence of atrial fibrillation after first acute anterior myocardial infarction / R. Yilmaz, R. Demirbag, I. Durmus [et al.] // *Annals of Noninvasive*

Electrocardiology. – 2004. – V. 9. – No. 4. – P. 330-338. doi: 10.1111/j.1542-474X.2004.94568.x.

38. Automated diagnosis of congestive heart failure using dual tree complex wavelet transform and statistical features extracted from 2s of ECG signals / V.K. Sudarshan, U.R. Acharya, S.L. Oh [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2017. – V. 83. – P. 48-58. doi: 10.1016/j.compbiomed.2017.01.019.

39. Chetrit, M. Imaging of Diastolic Dysfunction in Community-Based Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials of HFpEF / M. Chetrit, P.C. Cremer, A.L. Klein // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2020. – V. 13. – P. 310–326. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.022.

40. Clark, RA. Telehealth in the Elderly with Chronic Heart Failure: What Is the Evidence? / R.A. Clark // *Studies in Health Technology and Informatics*. – 2018. – V. 246. – P.18-23.

41. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / M.H. Lin, W.L. Yuan, T.C. Huang [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2017. – V. 65. – No. 5. – P. 899-911. doi: 10.1136/jim-2016-000199.

42. Cornell product is an ECG marker of heart failure with preserved ejection fraction / E.S. Tan, S.P. Chan, C.F. Xu [et al.] // *Heart Asia*. – 2019. – V. 11. – E011108. doi: 10.1136/heartasia-2018-011108.

43. Cortes, C. Support-Vector Networks / C. Cortes, V. Vapnik // *Machine Learning*. – 1995. – V. 20. – P. 273-297. doi: 10.1007/BF00994018.

44. Death in heart failure: a community perspective / D.M. Henkel, M.M. Redfield, S.A. Weston, Y. Gerber, V.L. Roger // *Circulation: Heart Failure*. – 2008. – V. 1. – No. 2. – P. 91-97. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146.

45. Deep-Learning Models for the Echocardiographic Assessment of Diastolic Dysfunction / A. Pandey, N. Kagiya, N. Yanamala [et al.] // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2021. – V. 14. – No. 10. – P. 1887-1900. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.010.

46. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure / C. Satpathy, T.K. Mishra, R. Satpathy [et al.] // *American Family Physician*. – 2006. – V. 73. – No. 5. – P. 841-846.
47. Diastolic electromechanical coupling: association of the ECG T-peak to T-end interval with echocardiographic markers of diastolic dysfunction / A. Sauer, J.E. Wilcox, F.C. Andrei, R. Passman, J.J. Goldberger, S.J. Shah // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – V. 5. – No. 3. – P. 537-543. doi: 10.1161/CIRCEP.111.969717.
48. Diastolic heart failure / L. Mandinov, F.R. Eberli, C. Seiler, O.M. Hess // *Cardiovascular Research*. – 2000. – V. 45. – No. 4. – P. 813-825. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00399-5.
49. Friedman, J. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent / J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani // *Journal of Statistical Software*. – 2010. – V. 33. – №1. – P.1-22.
50. Hastie, T. Best Subset, Forward Stepwise or Lasso? Analysis and Recommendations Based on Extensive Comparisons / T. Hastie, R. Tibshirani // *Statistical Science*. – 2020. – V. 35. – № 4. – P. 579-592. doi: 10.1214/19-STS733.
51. Health ABC Study. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events / R. Auer, DC. Bauer, P. Marques-Vidal, J. Butler, LJ. Min, J. Cornuz, S. Satterfield, A. Newman, E. Vittinghoff, N. Rodondi // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – V. 11. – № 14. – P.1497-505. doi:10.1001/jama.2012.434.
52. Henein, M.Y. Diastolic function assessment by echocardiography: A practical manual for clinical use and future applications / M.Y. Henein, P. Lindqvist // *Echocardiography*. – 2020. – V. 37. – No. 11. – P. 1908-1918. doi: 10.1111/echo.14698.
53. How accurate can electrocardiogram predict left ventricular diastolic dysfunction? / T. Taha, S. Khaled, M. Saad, M. Samir // *The Egyptian Heart Journal*. – 2016. – V. 68. – No 2. – P. 117–123. doi:10.1016/j.ehj.2015.01.002.

54. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R.A. de Boer [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – No. 40. – P. 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
55. Impact of the updated diastolic function guidelines in the real world / D.F. Yeung, R. Jiang, D. Behnami [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – V. 326. – P. 124-130. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.068.
56. Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES / H. Persson, E. Lonn, M. Edner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – V. 49. – No. 6. – P. 687-694. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.062.
57. Jeong, E.M. Diastolic dysfunction / E.M. Jeong, S.C. Jt. Dudley // *Circulation Journal*. – 2015. – V. 79. – No. 3. – P. 470-477. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0064.
58. Khan, H.S. Validity of Electrocardiographic QT Interval in Predicting Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Suspected Heart Failure / H.S. Khan, I. Iftikhar, Q. Khan // *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. – 2016. – V.26. – No.5. – P.353-356.
59. Kumar, A. Design of wavelet transform based electrocardiogram monitoring system / A. Kumar, R. Komaragiri, M. Kumar // *ISA Transactions*. – 2018. – V.80. – P. 381-398. doi: 10.1016/j.isatra.2018.08.003.
60. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women / T.S. Tsang, B.J. Gersh, C.P. Appleton [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – V. 40. – No. 9. – P. 1636-1644. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02373-2.
61. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Screening by a Smartphone-Case Based on Single Lead ECG / N. Kuznetsova, A. Gubina, Zh. Sagirova [et al.] // *Clinical*

- Medicine Insights: Cardiology. – 2022. – V. 16. – P. 112-121. doi:10.1177/11795468221120088.
62. Machine Learning (ML) in Medicine: Review, Applications, and Challenges / A.M. Rahmani, E. Yousefpoor, M.S. Yousefpoor [et al.] // Mathematics. – 2021. – V. 9. – No. 22. – P. 2970-3022. doi:10.3390/math9222970.
63. Machine learning analysis of left ventricular function to characterize heart failure with preserved ejection fraction / S. Sanchez-Martinez, N. Duchateau, T. Erdei [et al.] // Circulation Cardiovascular Imaging. – 2018. – V. 11. – E007138. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007138.
64. Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care: JACC State-of-the-Art Review / G. Quer, R. Arnaout, M. Henne, R. Arnaout // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – V. 77. – No. 3. – P. 300-313. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.030.
65. Machine Learning Assessment of Left Ventricular Diastolic Function Based on Electrocardiographic Features / N. Kagiya, M. Piccirilli, N. Yanamala [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – V. 76. – No. 8. – P. 930-941. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.061.
66. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? / K. Shameer, K.W. Johnson, B.S. Glicksberg, J.T. Dudley, P.P. Sengupta // Heart. – 2018. – V. 104. – No 14. – P. 1156-1164. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311198.
67. Machine Learning of ECG Waveforms to Improve Selection for Testing for Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction / E.L. Potter, Ch.M. Rodrigues, D.B. Ascher [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2021. – V. 14. – No. 10. – P. 1904-1915. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.020.
68. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / C.M. Halley, P.L. Houghtaling, M.K. Khalil, J.D. Thomas, W.A. Jaber // Archives of Internal Medicine. – 2011. – V. 171. – P. 1082–1087. doi: 10.1001/archinternmed.2011.244.

69. Nadruz, W. Diastolic Dysfunction and Hypertension / W. Nadruz, A.M. Shah, S.D. Solomon // *Medical Clinics of North America*. – 2017. – V. 101. – No. 1. – P. 7-17. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.013.
70. Obokata, M. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods / M. Obokata, Y.N.V. Reddy, B.A. Borlaug // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2020. – V. 13. – No. 1. – P. 245-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
71. Ohmuta, T. ECG QT-I nterval Measurement Using Wavelet Transformation / T. Ohmuta, K. Mitsui, N. Shibata // *Sensors (Basel)*. – 2020. – V. 20. – No.16. – P. 4578-4586. doi: 10.3390/s20164578.
72. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham [et al.] *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – V. 50. – №8. – P.768-777. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.
73. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population / K. Cheng Richard, C. Margueritte, L. Neely Megan [et al.] // *American Heart Journal*. – 2014. – V. 168. – №5. – P. 721–730. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.008.
74. Phenotypic Clustering of Left Ventricular Diastolic Function Parameters: Patterns and Prognostic Relevance / M.C. Lancaster, A.M. Salem Omar, S. Narula, H. Kulkarni, J. Narula, P.P. Sengupta // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2019. – V. 12. – No. 7. – P. 1149-1161. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.005.
75. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures / R. Sorrentino, R. Esposito, C. Santoro [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – V. 33. – No. 2. – P. 171-181. doi:10.1016/j.echo.2019.08.013.
76. Predicting Survival From Large Echocardiography and Electronic Health Record Datasets: Optimization With Machine Learning / M.D. Samad, A. Ulloa, G.J. Wehner

[et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2019. – V. 12. – No. 4. – P. 681-689. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.026.

77. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Herbots, B. López [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2009. – V.2. – No. 2. – P. :105-112. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.822627.

78. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample / M. Fischer, A. Baessler, H.W. Hense [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – V. 24. – № 4. – P. 320-328. doi:10.1016/s0195-668x(02)00428-1.

79. Prevalence, prognosis, and implications of isolated minor nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in older adults: Cardiovascular Health Study / A. Kumar, R.J. Prineas, A.M. Arnold, B.M. Psaty, C.D. Furberg, J. Robbins, D.M. Lloyd-Jones // Circulation. – 2008. – V. 118. – No.25. – P. 2790-2796. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772541.

80. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – V. 29. – No. 4. – P. 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

81. Regularization Paths for Cox's Proportional Hazards Model via Coordinate Descent / N. Simon, J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani // Journal of Statistical Software. – 2011. – V. 39. – No. 5. – P. 1-13. doi: 10.18637/jss.v039.i05.

82. Relationship between abnormal P-wave terminal force in lead V1 and left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients: the LIFE study / M.T. Tanoue, S.E. Kjeldsen, R.B. Devereux, P.M. Okin // Blood Pressure. – 2017. – V. 26. – No. 2. – P. 94-101. doi: 10.1080/08037051.2016.1215765.

83. Relationship between fragmented QRS complexes and left ventricular systolic and diastolic functions / A. Çanga, S.A. Kocaman, M.E. Durakoğlugil [et al.] // Herz. – 2013. – V. 38. – № 6. – P. 665-670. doi: 10.1007/s00059-012-3739-1.

84. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to the presence of diastolic dysfunction / J.M. Krepp, F. Lin, J.K. Min, R.B. Devereux, P.M. Okin // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2014. – V. 19. – No. 6. – P. 552-560. doi: 10.1111/anec.12166.
85. Scikit-learn: Machine Learning in Python / F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort [et al.] // *Journal of Machine Learning Research*. – 2011. – No.12. – P. 2825-2830.
86. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram / Z.I. Attia, S. Kapa, F. Lopez-Jimenez [et al.] // *Nature Medicine*. – 2019. – V.25. – P.70–74. doi:10.1038/s41591-018-0240-2.
87. Sengupta, P.P. Prediction of Abnormal Myocardial Relaxation From Signal Processed Surface ECG / P.P. Sengupta, H. Kulkarni, J. Narula // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – V. 71. – No. 15. – P. 1650-1660. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.024.
88. Significant correlation of P-wave parameters with left atrial volume index and left ventricular diastolic function / W.C. Tsai, K.T. Lee, M.T. Wu [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2013. – V. 346. – No. 1. – P. 45-51. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318265d8f7.
89. Silbiger, J.J. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction / J.J. Silbiger // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – V. 32. – No. 2. – P. 216-232 doi: 10.1016/j.echo.2018.11.011.
90. Strong rules for discarding predictors in lasso-type problems. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* / R. Tibshirani, J. Bien, J. Friedman [et al.] // *Statistical Methodology*. – 2012. – V. 74. – No. 2. – P. 245-266. doi: 10.1111/j.1467-9868.2011.01004.x.
91. Takuya, A. Optuna: A Next-generation Hyperparameter Optimization/ S. Shotaro, Y. Toshihiko, O. Takeru // *Framework*. – 2019. – P.2623-2631. doi: 10.1145/3292500.3330701.

92. Telemedicine in heart failure—more than nice to have? / C.G. Eurlings, M.J. Boyne, J.J. de Boer [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. – 2019. – V. 27. – P. 5–15. doi:10.1007/s12471-018-1202-5.
93. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review/ S. Chaudhry, C. Phillips, S. Stewart, B. Riegel [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2007. – V.13. – №1. – P.56-62. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.09.001.
94. The relationship between P wave dispersion and diastolic dysfunction / H. Gunduz, E. Binak, H. Arinc, R. Akdemir, H. Ozhan, A. Tamer, C. Uyan // *Texas Heart Institute Journal*. – 2005. – V. 32. – №2. – P.163-167.
95. The Role of Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: State of the Art Review / K. Seetharam, D. Brito, P.D. Farjo, P.P. Sengupta // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – V. 7. – E:618849. doi: 10.3389/fcvm.2020.618849.
96. Transthoracic Echocardiography: Pitfalls and Limitations as Delineated at Cardiac CT and MR Imaging / S.B. Malik, N. Chen, R.A. Parker 3rd, J.Y. Hsu // *Radiographics*. – 2017. – V. 37. – No. 2. – P.383-406. doi: 10.1148/rg.2017160105.
97. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Prevalence, Therapies, and Outcomes / A. Steinberg Benjamin, X. Zhao, P.A. Heidenreich [et al.] // *Circulation*. – 2012. – V. 126. – No 1. – P. 65-75. doi: 10.1161/circulationaha.111.080770.
98. Upadhyia, B. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management / B. Upadhyia, D.W. Kitzman // *Clinical Cardiology*. – 2020. – V. 43. – No. 2. – P. 145-155. doi: 10.1002/clc.23321.
99. Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults / K. Alagiakrishnan, M. Banach, L. Jones [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2013. – V.45. - № 1. – P.37-50. doi: 10.3109/07853890.2012.660493.
100. Usefulness of electrocardiographic QT interval to predict left ventricular diastolic dysfunction / J.E. Wilcox, J. Rosenberg, A. Vallakati, M. Gheorghide, S.J. Shah // *The American Journal of Cardiology*. – 2011. – V. 108. – No. 12. – P. 1760-1766. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.050.

101. Value of Telemonitoring and Telemedicine in Heart Failure Management / G.F. Gensini, C. Alderighi, R. Rasoini, M. Mazzanti, G. Casolo // *Cardiac Failure Review*. – 2017. – V. 3. – №2. – P.116-121. doi: 10.15420/cfr.2017:6:2.
102. Ventricular activation time as a marker for diastolic dysfunction in early hypertension / U. Boles, I. Almontaser, A. Brown, R. Murphy, A. Mahmud, J. Feely // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – V. 23. – №7. – P.781-785. doi: 10.1038/ajh.2010.58.
103. Wan, S.H. Pre-clinical diastolic dysfunction / S.H. Wan, M.W. Vogel, H.H. Chen // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – V. 63. – No. 5. – P. 407-416. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.
104. Working Group Rhythmology of the Austrian Cardiological Society. Recommendations on the utilization of telemedicine in cardiology / M. Gruska, G. Aigner, J. Altenberger [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2020. – V. 132. – №. 23-24. – P. 782-800. doi: 10.1007/s00508-020-01762-2.
105. Zile, M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – No. 11. – P. 1387-1393. doi: 10.1161/hc1102.105289.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1- Анализируемые параметры ЭКГ

Параметр	Описание
TA	амплитуда Т-волны (мкВ)
SDNN	качество записи (если запись содержит выраженные аритмии, или ложные пики из-за артефактов, значение показателя равно нулю)
RonsF	частота максимальной энергии переднего фронта R-волны (Гц)
RoffsF	частота максимальной энергии заднего фронта R-волны (Гц)
SBeta	сглаженный индекс асимметрии Т-волны (это отношение максимального модуля значения производной на переднем фронте Т-волны к максимальному модулю значения на заднем фронте Т-волны)
Beta	индекс асимметрии Т-волны (производная считается по узкому окну. Таким образом, значение показателя точнее, но оно подвержено влиянию шума)
RR	Интервал между двумя R волнами (мс)
Rpeak	позиция R-пика (мс)
Speak	позиция S-пика (мс)
HFQRS	амплитуда высокочастотных компонентов комплекса QRS
QT/TQ	отношение длины интервала QT к интервалу TQ (измеряется от конца зубца T до начала следующего комплекса QRS)
PAn	отрицательная амплитуда зубца P (мкВ). Если нет отрицательного зубца P, значение становится равным нулю.
PA1	отрицательная амплитуда зубца P (1-я производная)
RpeakP	позиция положительного пика P-волны (мс)
RpeakN	позиция отрицательного пика P-волны (мс)
QRSenergy	полная энергия QRS-комплекса (2-я производная)
QRS11energy	энергия переднего фронта R-волны (1-я производная)
QRS12energy	энергия заднего фронта R-волны (1-я производная)
QRS2energy	энергия зубца R-волны (2-я производная)
QRSEi	энергия комплекса QRS в диапазонах частот, установленных частотной сеткой - 2-4-8-16-32 Гц (2-я производная)
TrTe	длина от пика зубца T до конца зубца T (мс)
RA	амплитуда R волны (мкВ)
SA	Амплитуда S-волны (мкВ) Если зубец Q для рассматриваемого комплекса ЭКГ оказывается больше зубца S, то в анализ включается амплитуда зубца Q
Tenergy	полная энергия Т-волны (2-я производная)

Продолжение Таблицы А.1

TPenergy	энергия главного пика Т-волны (2-я производная)
VAT	время от начала QRS комплекса до начала пика R (мс)
QTc	величина QTc (мс) (по формуле Базетта)
JA	амплитуда в точке J (мкВ)
J80A	амплитуда в точке J+80мс (мкВ)
Pst	маркер начала Р-волны (мс)
Pfi	маркер конца Р-волны (мс)
QRSw	ширина QRS-комплекса (QRSfi - QRSst) (мс)
QRSst	маркер начала QRS-комплекса (мс)
QRSfi	маркер конца QRS-комплекса (мс)- время от расчетной точки до конца комплекса QRS.
TEi	энергия Т-волны в диапазонах частот, установленных частотной сеткой - 2-4-6-8-10 Гц (2-я производная)
Tfi	маркер конца Т-волны (мс)
Tpeak	позиция пика Т-волны (мс)- время от расчетной точки до пика зубца Т
Tons	точка максимального наклона на переднем фронте Т-волны (мс)
Toffs	точка максимального наклона на заднем фронте Т-волны (мс)- время от расчетной точки до точки максимальной крутизны нисходящего колена зубца Т