

*На правах рукописи*

Маркелов Олег Александрович

**СИСТЕМА ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ  
ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ  
РАССТРОЙСТВ**

Специальность:

05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Санкт-Петербург – 2014

Работа выполнена на кафедре радиотехнических систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»

Научный руководитель:

кандидат технических наук, доцент Богачёв Михаил Игоревич, ведущий научный сотрудник кафедры радиотехнических систем

Официальные оппоненты:

– доктор технических наук, профессор Малыгина Галина Фёдоровна, заведующий кафедрой измерительных информационных технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный политехнический университет"

– кандидат технических наук, доцент Бритин Сергей Николаевич, профессор кафедры радиосистем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Защита состоится **«29» декабря 2014 г. в 11-00** на заседании диссертационного совета Д **212.238.09** в Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) по адресу: 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.5.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.eltech.ru](http://www.eltech.ru) и в библиотеке Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина).

Автореферат диссертации разослан «28» октября 2014 г.

Ученый секретарь  
совета по защите докторских  
и кандидатских диссертаций

Садыкова Е. В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность работы.**

Вегетативная нервная система (ВНС) отвечает за деятельность всего организма, от её успешного функционирования зависят дыхание, кровообращение, мочеиспускание и другие функции. Вегетативные расстройства – любые заболевания или расстройства в работе ВНС. Среди широко распространенных заболеваний, вызванных нарушениями функционирования ВНС, встречаются такие, как синусовая тахикардия, артериальная гипертензия (АГ), обмороки различной этиологии, автономная недостаточность, а также ряд других. Известно, что около трети взрослого населения подвержены АГ, которая является ведущим фактором риска смертности и инвалидизации по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вегетативные расстройства могут быть результатом развития других патологий, следовательно, их выявление является актуальной задачей, как для диагностики самостоятельных нарушений, так и при их лечении, как сопутствующего заболевания.

Модель функционирования ВНС можно представить в виде многоконтурной системы автоматического регулирования с несколькими связанными контурами. Один из вариантов такой модели предложен А. Stefanovska и включает в себя систему из связанных осцилляторов, отражающих регуляторную систему, различные контуры которой характеризуют основной сердечный ритм (СР), модулирующий его дыхательный ритм, изменения тонуса сосудистого русла, нейрогенную и эндотелиальную метаболическую активности и другие более медленные контуры физиологической регуляции, каждый из которых работает в характерном диапазоне частот (см. рисунок 1). Одним из основных механизмов кратковременной регуляции артериального давления (АД) является механизм артериального барорефлекса (АБР), который заключается в коррекции СР и тонуса сосудистого русла в ответ на изменение АД, на которое реагируют барорецепторы.

Исследование систем автоматического регулирования может выполняться путем наблюдения ее реакции на стандартизованные регулярные задающие воздействия (различные функциональные, в т.ч. провокационные, пробы), однако результаты таких тестов не несут информации о ее функционировании в обычных (повседневных) условиях, а в ряде случаев могут быть противопоказаны. Поэтому одним из основных источников информации об эффективности вегетативной регуляции и сопутствующих нарушениях является длительное мониторирование физиологических сигналов, характеризующих деятельность сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто используемыми параметрами при мониторировании являются СР и АД. Вопросы обработки данных и интерпретации результатов мониторирования подробно рассмотрены в работах таких учёных, как G. Parati, S. Cerutti, M. Di Rienzo, K. Kazuomi, А.О. Конради, И.С. Киреевков, А.Н. Рогоза и ряда других, обобщённых в рекомендациях европейского общества кардиологов (ESH/ESC 1996–2013). В данных рекомендациях чрезвычайно подробно рассмотрены вопросы интерпретации суточного мониторирования АД, однако при этом мало внимания уделяется анализу многосуточных мониторограмм, включая оценки достоверности и воспроизводимости суточного профиля, динамики вариабельности АД и ряда других показателей. В качестве отдельного направления исследований выделяют хронобиологические подходы, связанные с выявлением квазипериодических био-

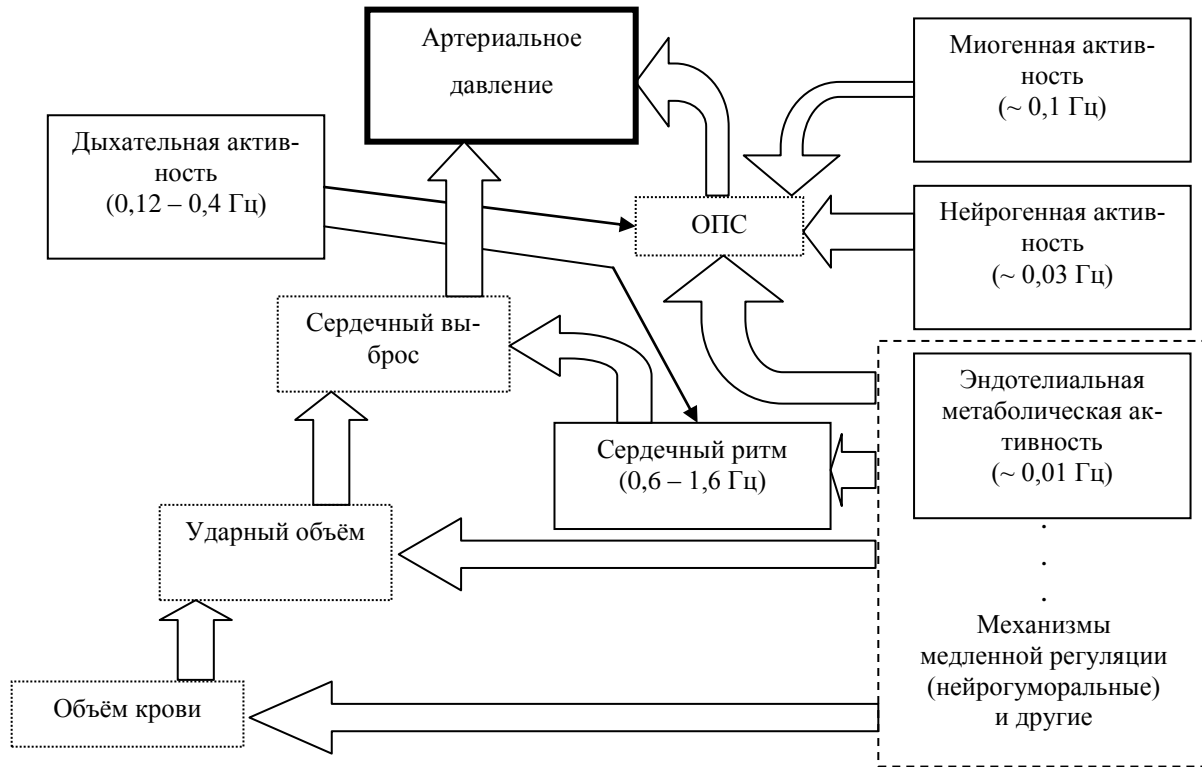


Рисунок 1 – Вариант многоконтурной схемы физиологической регуляции артериального давления

логических ритмов у живых организмов и их ассоциацией с различными механизмами физиологической регуляции. Данное направление в настоящее время активно развивается последователями F. Halberg, основателя первого специализированного хронобиологического центра в университете штата Миннесота (1940 г.). В частности, хронобиологическим анализом мониторингов СР и АД активно занимаются такие исследователи, как F. Portalluppi, С.М. Чибисов, Г.С. Катинас.

Как уже отмечалось выше, одним из наиболее типичных нарушений ВНС является развитие АГ. Современная терапия может существенно минимизировать и даже предотвратить ущерб, наносимый гипертонической болезнью системам органов, сокращая инвалидизацию от сердечно-сосудистых осложнений и увеличивая продолжительность жизни. В ряде случаев персональный подбор антигипертензивной терапии является сложной клинической задачей, требующей учета индивидуальных особенностей суточных ритмов параметров гемодинамики. В настоящее время особенности суточного профиля АД и его параметров у человека недостаточно изучены. Информация об уровне АД в течение суток чаще всего получается на основании суточного мониторинга, который не дает надёжной информации о воспроизводимых колебаниях параметров гемодинамики. Использование многосуточного мониторинга позволяет не только получить традиционные показатели, такие как величина среднесуточного давления, степень ночного снижения и утреннего подъема, индекс нагрузки и вариабельность АД, но и оценить значения профиля АД в каждый момент времени, а также найти его точки роста и снижения, характерные для конкретного пациента. Прогнозирование поведения профиля АД может быть полезным в подборе корректирующей терапии. Именно достижение целевого профиля АД у пациентов с АГ дает возможность получить максимальную пользу от антигипертензивной терапии, заключающейся в улучшении качества и увели-

чении продолжительности жизни. В настоящее время вопрос регистрации многосуточных мониторограмм технически решён успешно, однако анализ данных такого мониторинга и особенно их корректная интерпретация недостаточно проработаны. Затруднения в первую очередь связаны со сложностью структуры получаемых данных, образованных суперпозицией различных физиологических ритмов вкуче с различными трендами и флуктуациями. Таким образом, разработка системы информационной поддержки диагностики и подбора тактики медикаментозного воздействия на основе данных многосуточного мониторинга является важной и актуальной задачей.

**Целью диссертационной работы** является разработка методологического и алгоритмического обеспечения системы информационной поддержки принятия решений врача, позволяющая производить подбор и оценку эффективности корректирующей терапии при нарушениях вегетативной регуляции по данным многосуточного мониторинга.

**Задачами диссертационного исследования** являются:

1. Разработка структуры и методологического наполнения системы анализа данных многосуточного мониторинга АД и сердечного ритма;
2. Создание методов совместного анализа динамики артериального давления и сердечного ритма в интересах отдельной оценки эффективности механизмов кратковременной и долговременной регуляции артериального давления;
3. Классификация аномальной динамики физиологических ритмов, обусловленной нарушениями вегетативной регуляции, в интересах извлечения дополнительной диагностической информации;
4. Разработка алгоритмов информационной поддержки персонализированного управления регулярной динамикой артериального давления с помощью корректирующей терапии по данным его многосуточного мониторинга.

**Объектом исследования** является система информационной поддержки диагностики нарушений сердечно-сосудистой регуляции.

**Предметом исследования** является методологическое и алгоритмическое обеспечение автоматизированной системы диагностики вегетативных расстройств.

**Методы исследования** включают корреляционный, регрессионный, флуктуационный и интервальный анализ данных, математическое моделирование, и другие методы математической статистики. Моделирование медленной регуляции физиологических ритмов произведено с использованием класса случайных процессов с долговременной зависимостью (ДВЗ). Моделирование произведено с использованием программирования на языках С и R. Программные модули комплексного анализа данных разработаны с использованием среды MATLAB.

**Новые научные результаты** диссертации:

1. Предложен алгоритм анализа данных длительных мониторограмм АД для решения задачи оценки типичного профиля и статистических свойств колебаний АД относительно него с учетом индивидуальных особенностей регуляции сердечно-сосудистой системы, базирующийся на декомпозиции исходного ряда и последующем отдельном анализе его компонент;

2. Предложена система информационной поддержки принятия решений врача при лечении вегетативных расстройств, использующая данные многосуточного мониторинга и фармакокинетические модели терапевтических препаратов;
3. Введён способ косвенной оценки чувствительности сосудистого компонента АБР к изменению АД на основании анализа данных совместного мониторинга артериального давления и пульсовых интервалов в естественных условиях;
4. Получена оценка вероятности присутствия монотонного тренда в данных мониторинга, описываемых моделью динамического ряда с долговременной зависимостью.

**Практическую ценность работы** составляют:

1. Комплексное исследование длительных мониторограмм электрокардиосигнала и АД с помощью предложенной системы позволяет оценить индивидуальные особенности регуляции АД в течение длительного времени с учетом, как квазипериодичной динамики, так и выбросов относительно неё.
2. Моделирование коррекционного терапевтического воздействия на профиль АД, учитывающее фармакокинетические свойства препаратов, позволяет осуществить персонализированный подбор комплекса лечебных мероприятий при заданных критериях оптимизации.
3. Способ отдельной оценки чувствительности сосудистой и хронотропной составляющих АБР позволяет осуществить дифференциальную диагностику нарушений кратковременной регуляции АД.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Структура системы функциональной диагностики нарушений вегетативной регуляции должна быть основана на совместном анализе данных длительных мониторограмм при их декомпозиции на регулярную, флуктуационную составляющие и аномальные выбросы, а также оценке показателей эффективности кратковременной регуляции АД.
2. Схема персонализированного контроля АД должна позволять врачу производить подбор медикаментозного воздействия по заданным критериям и осуществлять предварительное моделирование результатов коррекции суточного профиля АД с учётом фармакокинетических свойств корректирующих препаратов и индивидуальных особенностей пациента, определяющих типичное время активации физиологических механизмов, приводящих к повышению АД.
3. В условиях компенсации низкой чувствительности АБР его более частой активацией при высокой вариабельности АД в качестве меры эффективности кратковременной регуляции АД целесообразно использование произведения чувствительности АБР на коэффициент синхронизации, определяемый как отношение суммарной длительности интервалов согласованного поведения систолического АД и пульсовых интервалов к общему времени наблюдения.

**Внедрение результатов работы** выполнено на базе лаборатории регуляции кровообращения Федерального медицинского исследовательского центра им. акад. В. А. Алмазова, что подтверждено соответствующим актом. Результаты были использованы при выполнении

международного проекта BU534/24-1 «Lineare und nichtlineare Korrelationen in Biologie und Geowissenschaften: Vorhersage und Risikomanagement» (2011-2013 гг.); проектов РФФИ № 12-08-33156 «Разработка технологий и системы оценки и оптимизации профиля артериального давления у человека на основе данных многосуточного мониторинга» (2012-2014 гг.) и № 14-08-31546 «Исследование интервальных статистик аномалий в процессе обработки электрокардиограмм и их прогнозирование» (2014 г.), а также научно-исследовательских работ «Информационное и методологическое обеспечение систем оперативной диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы человека в медицине и спорте», «Системы и методы информационной поддержки диагностических задач в кардиологии и ортопедии», «Исследование временной и структурной кластеризации в биологических системах с мультифрактальными свойствами».

#### **Апробация работы.**

Результаты работы докладывались на первой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (СПб, 2010 г.); 6-ой, 8-ой, 9-ой международных научно-технических конференциях «Современные проблемы радиотехники и телекоммуникаций» (Севастополь, 2010, 2012, 2013 гг.); VII-ой российско-баварской конференции по биомедицинской инженерии (СПб, 2012 г.); семинарах научных достижений стипендиатов российско-германских программ "Михаил Ломоносов" и "Иммануил Кант" (Бонн, 2012 г.; Москва, 2013 г.), 68-ой и 69-ой научно-технической конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова (СПб, 2013, 2014 гг.); всероссийской школе-конференции с международным участием «Электроника в технике и медицине» (Томск, 2014 г.).

#### **Публикации.**

Основные результаты диссертации опубликованы в 19 работах, включая 1 монографию (в соавторстве), 1 статью в зарубежном журнале, 8 публикаций в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных в действующем перечне ВАК, 9 публикаций в материалах международных и российских научно-технических конференций и семинаров, зарегистрированы 4 программы для ЭВМ.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 130 наименований, списка условных обозначений и аббревиатур. Основная часть диссертации изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 42 рисунка и 1 таблицу.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

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

**В первой главе** рассмотрены вопросы структурного анализа мониторограмм физиологических процессов. Нормальная динамика многих физиологических процессов отражает многочисленные колебания, соответствующие нескольким уровням регуляции, в совокупности реализующим процесс поддержания гомеостаза. Однако, в рекомендациях по анализу и клинической интерпретации данных одного из наиболее широко регистрируемых физиоло-

гических ритмов – сердечного ритма – конкретные указания на способы обработки и физиологическое значение составляющих ритма подробно изложены для случая частот выше 0,04 Гц. Вопросы анализа более медленных составляющих ритма выносятся за рамки практических рекомендаций и изучаются в рамках специальных разделов, в частности, хронобиологии (F. Halberg, Г.С. Катинас), однако их результаты, как правило, не содержат готовых методологических и алгоритмических решений, применимых в клинической практике. Указанные обстоятельства обуславливают актуальность разработки специализированных методов анализа данных многосуточных мониторограмм с учетом иерархической структуры циклических колебаний физиологических ритмов, нестационарностей, обусловленных как развитием и редукцией патофизиологических процессов, так и стресс индуцированными изменениями гемодинамики с учетом требований устойчивости к влиянию аномальных ошибок измерений физиологических показателей.

Типичная структура исследуемых физиологических сигналов включает:

- *медленные монотонные тренды*, отражающие развитие либо патофизиологических процессов, либо процессов восстановления организма, как естественное, так и на фоне терапии; могут быть описаны детерминистическими моделями, определение параметров которых возможно с помощью регрессионного анализа, при этом определенную сложность может представлять выделение данной составляющей на фоне долговременно-зависимых флуктуаций физиологических показателей;

- *регулярную составляющую*, представляющую собой квазипериодические процессы, наиболее выраженным из которых является суточный ритм, которые могут быть успешно описаны детерминистическими моделями;

- *флуктуационную составляющую* – естественные колебания относительно регулярной составляющей, отражающие как нормальные регуляторные процессы, так и их возможные нарушения; описываются стохастическими моделями;

- *локальные нестационарности*, отражающие реакции на кратковременно доминирующие факторы (физическая нагрузка, эмоциональный стресс), проявление кратковременных трендов; обычно описываются детерминистическими моделями, заданными на ограниченных временных интервалах.

**Во второй главе** предложен и проанализирован алгоритм комплексного анализа данных длительных мониторограмм с учетом структуры, предложенной в первой главе, предусматривающий исходное разделение регулярной и флуктуационной составляющих. На рисунке 2 представлена функциональная схема разработанной системы информационной поддержки принятий решений врача при лечении вегетативных расстройств, включающей:

- фильтрацию аномальных выбросов в ряде исходных данных с целью устранения влияния кратковременных изменений физиологических параметров и/или ошибок их регистрации на типичный профиль, формируемый на следующем этапе (на этом же этапе из записи должны быть исключены кратковременные тренды, вызванные доминирующими стрессовыми воздействиями);

- выделение типичного профиля, отражающего характерную динамику мониторируемого физиологического показателя за один период (в рассматриваемых задачах чаще всего приходится иметь дело с суточным профилем);



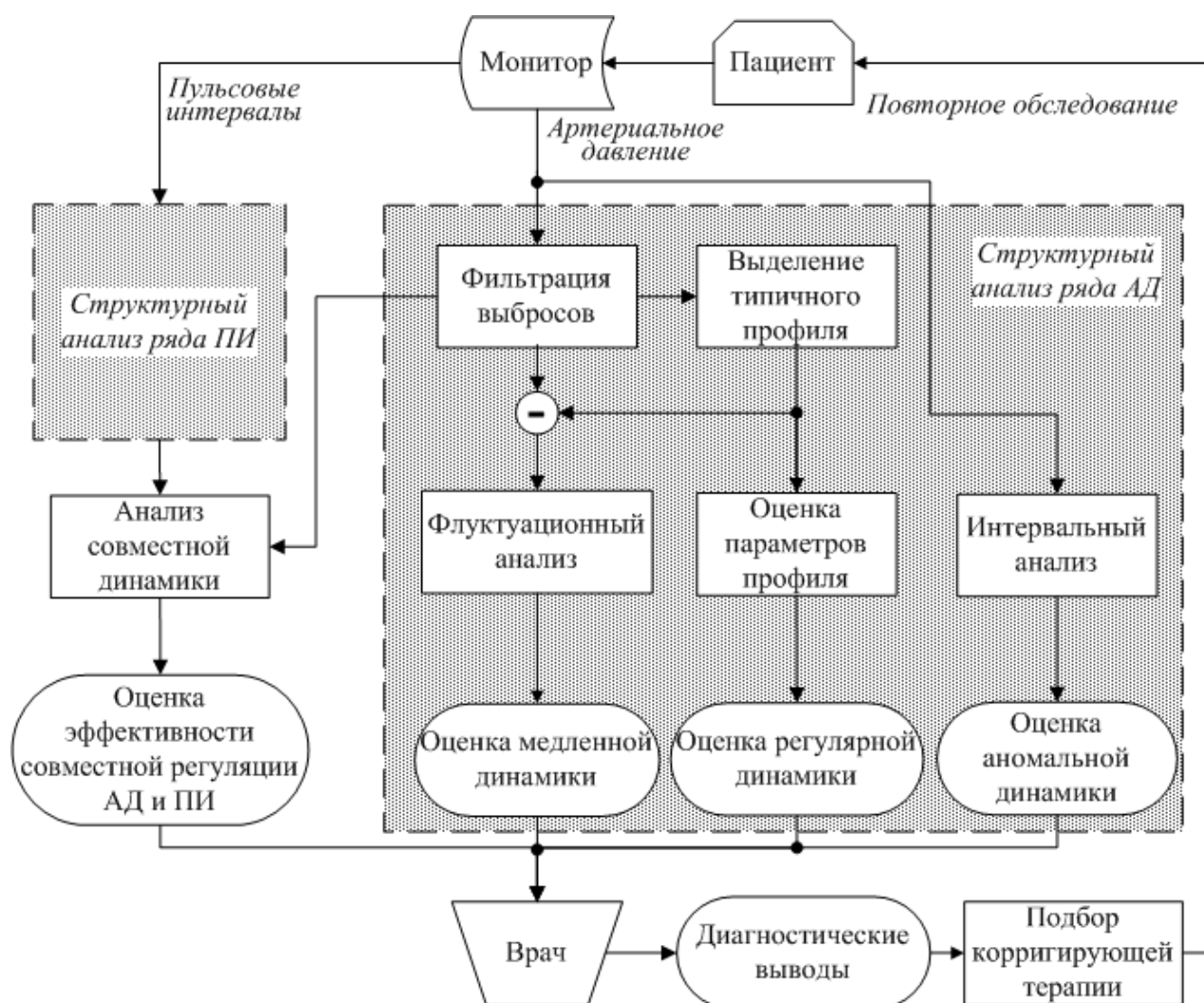


Рисунок 2 – Функциональная схема системы информационной поддержки принятия решений врача при лечении вегетативных расстройств

- анализ формы профиля типичной динамики мониторируемого показателя за один период и его параметров, несущих самостоятельную диагностическую ценность (напр. суточный, или диуральный индекс, и др.);
- оценку флукуационной составляющей, связанной с исключением (вычитанием) типичного профиля из исходных, очищенных от аномальных выбросов, данных и формированием ряда, содержащего информацию об отклонении текущей динамики физиологических показателей от типичной для данной фазы колебаний (применительно к нашим задачам – времени суток);
- оценку статистических свойств флукуаций относительно профиля, выявление его корреляционной/спектральной структуры, характерных ритмов (с использованием методов корреляционно-спектрального, вейвлет-, флукуационного анализа), построение статистической модели динамики флукуаций;
- оценку статистических свойств аномальных отклонений от типичных значений (статистики выбросов, включая интервальные статистики), которые в ряде случаев имеют самостоятельное диагностическое значение, уточнение статистической модели в части воспроизводимости свойств аномальных отклонений;

- обнаружение и оценку параметров монотонного тренда, отражающего медленную динамику физиологических показателей, не связанных с типичными колебаниями, отраженными в стационарной модели.

*Фильтрация аномальных выбросов.* В условиях амбулаторного мониторинга контроль за процессом регистрации физиологической информации в значительной мере ограничен, что приводит к неизбежному возникновению аномальных измерений, обусловленных как истинными кратковременными отклонениями измеряемых величин под воздействием внешних факторов, так и техническими ошибками измерения. Разделить эти случаи затруднительно, ввиду чего при обработке мониторограмм для оценки параметров типичной (долговременной) динамики целесообразно исключение всех аномальных выбросов. Фильтрация аномальных выбросов выполняется с помощью итерационного дифференциального алгоритма, основанного на сопоставлении данных первых разностей измеренных значений с текущей оценкой среднеквадратического отклонения ряда данных.

*Выделение типичного профиля.* Как показано рядом исследователей (F. Halberg, P.M. Заславская, K. Kagi, Г.С. Катинас и др.) требуется определение статистически достоверного и регулярно повторяющегося суточного профиля АД, который является репрезентативным для данного пациента. При этом последнее условие невозможно проверить по данным традиционного односуточного мониторинга. Поэтому для определения типичного суточного профиля используется плексограмма, формируемая путем наложения измерений за весь период мониторинга на единую суточную шкалу. Для выделения профиля использован алгоритм аппроксимации полиномом степени  $n$  в скользящем окне с перекрытием и усреднением значений полиномов, полученных в перекрывающихся окнах, в точках измерений. Достоинствами этого подхода являются возможность персонифицированной оценки типичной динамики АД в течение суток, а также выявление отдельных суточных циклов со статистически атипичным профилем АД, которые в дальнейшем могут быть исключены из анализа.

В рамках поставленных задач интерес представляет рассмотрение таких компонент АД, как систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее гемодинамическое (СрГДАД) давление. Результат выделения профиля составляющих АД представлен в виде линий на рисунке 3, а символами  $x$ ,  $+$ ,  $*$  обозначены значения САД, СрГДАД и ДАД, приведённые к интервалу в одни сутки, соответственно.

Для решения задачи оптимизация профиля предложен следующий подход: моделирование фармакологической коррекции суточного профиля АД, которая базируется на фармакокинетических свойствах препаратов. В амбулаторных условиях наиболее удобны для применения пероральные препараты, метаболизм которых, в организме человека описывается двухкомпонентной фармакокинетической моделью (D. Bourne), которая задается однородным дифференциальным уравнением, решением которого является

$$C_{II} = \frac{F K_a}{V (K_a - K_b)} \left[ e^{-K_b t} - e^{-K_a t} \right], \quad (1)$$

где  $C_{II}$  – текущая концентрация препарата в плазме крови;  $V$  – объём плазмы крови;  $K_a$ ,  $K_b$  – коэффициенты абсорбции и выведения препарата соответственно; коэффициент  $F$  определяется дозировкой препарата и его биодоступностью.

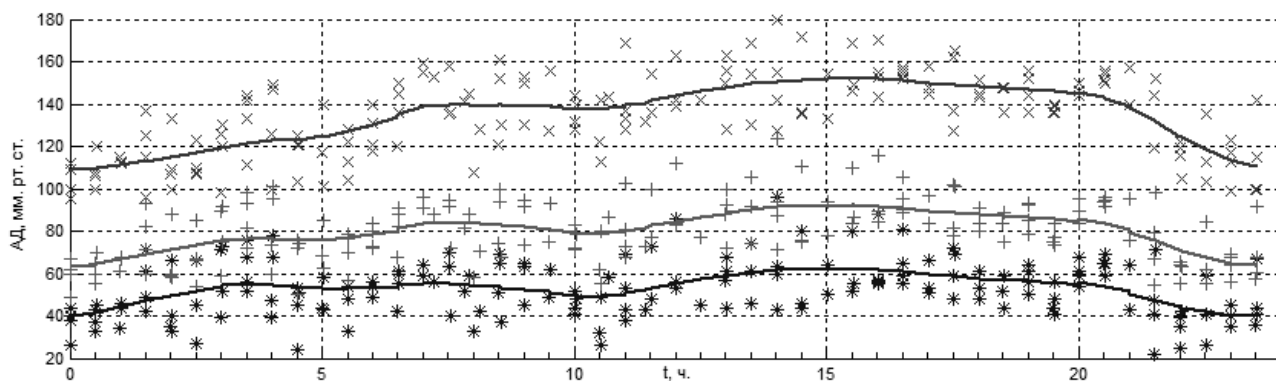


Рисунок 3. Результат выделения типичного суточного профиля для (сверху вниз): САД (x), СрГДАД (+) и ДАД (\*).

Применение данной модели коррекции профиля АД позволяет реализовать выбор не только типа препаратов (определяет модель воздействия) и их дозировки, но и времени приёма (определяет момент начала действия и время активности), тем самым позволяя клиницисту видеть результат воздействия медикаментов на конкретный индивидуальный профиль АД, и оптимизировать его с учетом действующих рекомендаций. Пример моделирования коррекции САД, отражающий минимальный рекомендованный уровень фармакологической коррекции для данного пациента с целью исключения регулярных эпизодов АГ 1 степени, сопровождаемой повышениями АД свыше 140 мм рт.ст., приведен на рисунке 4, где стрелками отмечены точки достижения минимальной эффективной концентрации препаратов А (6:30) и Б (12:30), а  $C_A$  и  $C_B$  – динамика их концентрации в плазме крови.

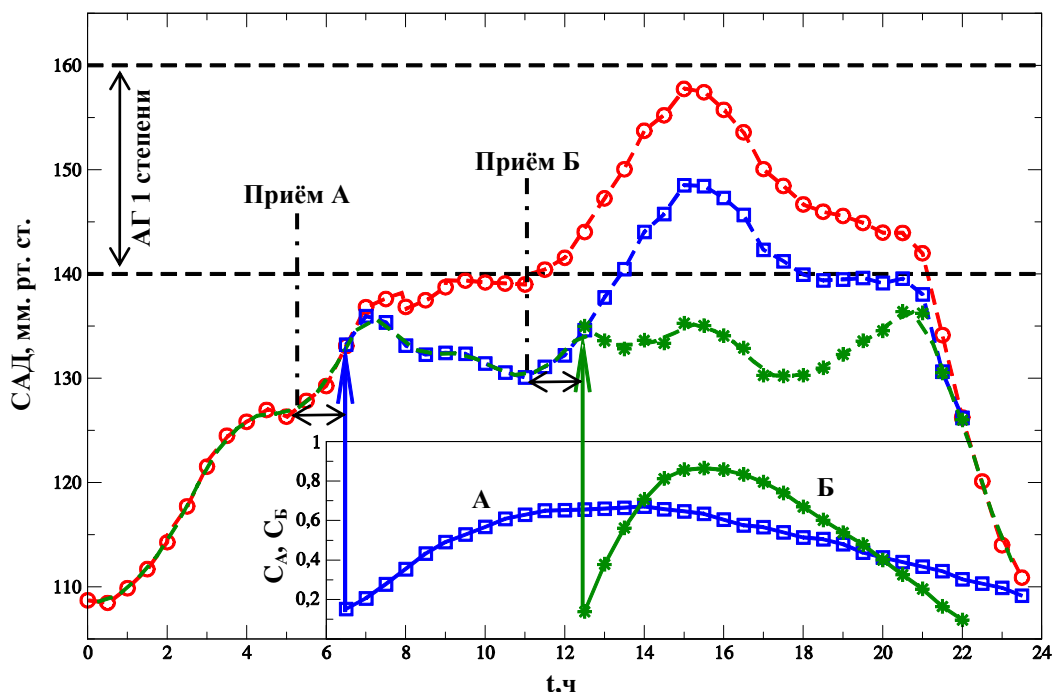


Рисунок 4. Пример моделирования коррекции суточного профиля САД для комбинации двух препаратов А и Б с различной фармакокинетикой и временем приёма: исходный профиль САД (○) и его коррекция препаратами А (□) и Б (\*).

В третьей главе выполняется оценка флуктуационной составляющей, которая позволяет получить дополнительную информацию о вариабельности физиологического ряда данных, обусловленной как регуляторными процессами, так и внешними стрессовыми факторами. Как видно из схемы алгоритма после выделения типичного профиля, производится его вычитание из входной отфильтрованной реализации данных, таким образом получая флуктуационную составляющую. Для ее анализа необходимо применение аппарата спектральных методов.

Вычисление классического дискретного преобразования Фурье (ДПФ) затруднено неэкви-дистантностью ряда данных, т.е. интервалы между соседними отсчетами различны в разных участках ряда. Для преодоления данного ограничения были использованы методы, не требующие эквидистантности данных.

Для оценки спектральной плотности (СП) неэкви-дистантных рядов целесообразным является применение методов Ваничека, Ломба, Скаргла, являющихся развитием классического периодограммного анализа. В работе использовался алгоритм оценки методом СП, предложенным Van Dongen (1999 г.), который является обобщением упомянутых выше подходов.

В ряде работ было доказано, что временной ряд физиологического происхождения обладает свойствами долговременной зависимости (ДВЗ), характеризующейся теоретически бесконечным временем корреляции. Таким образом, возможно описание процесса с помощью ряда моделей, описывающих ДВЗ.

В качестве модели ДВЗ-процесса была выбрана монофрактальная модель с гауссовским распределением, которая характеризуется автокорреляционной функцией (АКФ), убывающей по степенному закону  $K(\tau) \sim \tau^{-\gamma}$ ,  $0 < \gamma < 1$ . Для синтеза такой модели использован спектральный метод, заключающийся в вычислении преобразования Фурье последовательности независимых отсчетов, домножении полученного ряда на  $f^{-H-1/2}$  ( $H = 1 - \gamma/2$  – показатель Хёрста) и последующим обратным преобразованием Фурье. Для стационарных ДВЗ-процессов с неотрицательной АКФ показатели Хёрста  $0,5 < H < 1$ . Значения  $H \rightarrow 1$  соответствуют очень медленно меняющемуся процессу, напоминающему тренд ( $H = 1$  является границей стационарности процесса). Показатель Хёрста является основным статистическим показателем, характеризующим динамику ДВЗ-процесса. В последние 15 лет в ряде работ (Р. Ivanov, A. Goldberger, H.V. Huikuri, A.P. Зиганшина, А.Н. Павлова и др.) была показана самостоятельная диагностическая ценность параметра  $H$  для рядов данных, характеризующих регуляторную активность различных физиологических систем. Достоинством флуктуационного анализа является возможность выявления нарушений медленных контуров регуляции, которые зачастую не удастся выявить с помощью традиционных подходов на основе корреляционно-спектрального анализа в силу невозможности обеспечить стационарность процессов на длительных интервалах анализа.

При наблюдении флуктуационной составляющей случайного процесса на фоне кратковременных зависимостей прямое применение спектрально-корреляционного анализа затруднено, и возникает вопрос о применении альтернативных методов анализа, позволяющих осуществлять предварительное выделение флуктуационной составляющей.

Для анализа флуктуационной составляющей физиологического сигнала на фоне регулярных квазипериодических колебаний, трендов и случайных флуктуаций в работе был использован метод DFA- $m$  (Detrended Fluctuation Analysis), или метод флуктуационного анализа с исключением тренда, основанный на анализе флуктуационной функции вида

$$F(s) = \left\{ \frac{1}{2N} \sum_{v=1}^{2N_s} F^2(s, v) \right\}^{\frac{1}{2}}, \text{ где } F^2(s, v) = \frac{1}{N_s} \sum_{k=1}^s [Y((v-1)s+k) - P_v(k)], \quad (2)$$

где  $P_v(k)$  – аппроксимация полиномом степени  $m$  кумулятивной суммы данных  $Y$  в окне длины  $s$ ,  $v$  – номер окна,  $N_s = \lfloor N/s \rfloor$  – число непересекающихся окон аппроксимации длины  $s$  в выборке данных длиной  $N$ .

Характерной особенностью ДВЗ-процессов является их способность имитировать либо маскировать тренды при произвольном конечном интервале наблюдения, что затрудняет определение истинной длительной динамики физиологического процесса, отражающей, например, развитие патофизиологического процесса или терапевтического эффекта на длительной мониторограмме. Для решения этой проблемы была выполнена оценка статистических характеристик результатов флуктуационного анализа в условиях малых объемов данных от 100 до 2000 отсчетов. Была выбрана модель данных с линейной ДВЗ для всех значений показателя  $H$  в диапазоне от 0,5 (белый шум) до 1,5 (винеровский процесс) с гауссовским распределением. В качестве модели тренда была выбрана линейная регрессия. Для каждого значения  $H$  производилось разбиение реализации на фрагменты фиксированной длины  $L$ , на каждом из которых определялся относительный тренд  $x$  как отношение смещения регрессионной линии процесса  $\Delta$  к значению среднеквадратического отклонения относительно неё для того же фрагмента. Затем рассчитывалось значение  $x_i = \Delta_i / \sigma_i$ , где  $i$  – номер фрагмента реализации. На рисунке 5,а показан пример определения относительного тренда  $x_j$  на участке, содержащем 100 отсчетов ( $j$  – номер отсчета,  $A_j$  – его амплитуда).

В результате исследования были получены гистограммы  $P(x, \hat{H}; L)$ , по которым были определены доверительные интервалы  $[-x_G, x_G]$ , соответствующие гипотезе об отсутствии тренда в выборке данных длины  $L$  и оцененным показателем Хёрста  $\hat{H}$  с заданной доверительной вероятностью  $G$  (см. рисунок 5,б).

Вероятность попадания значения  $x$  в доверительный интервал определяется следующим образом:

$$G = \int_{-x_G}^{x_G} P(x', \hat{H}; L) dx'. \quad (3)$$

Для реального ряда физиологических данных согласно алгоритму описанному выше определяется показатель относительного тренда  $x^*$ . Если он лежит в пределах доверительного интервала  $[-x_G, x_G]$ , то с вероятностью  $G$  тренд отсутствует или обусловлен естественным поведением ДВЗ-процесса, в противном случае в динамическом ряде присутствует линейный тренд.

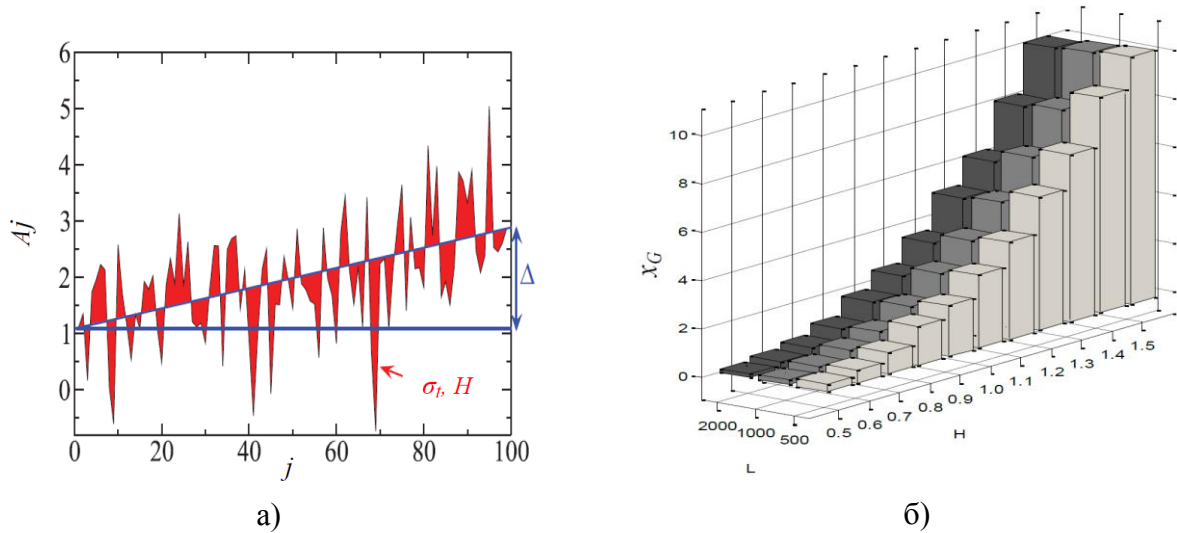


Рисунок 5. Оценка доверительного интервала для ДВЗ процесса с покашателем  $H$  длительностью  $L$ .

Далее рассматривается альтернативный подход к выявлению статистических закономерностей в ДВЗ рядах данных на основе анализа интервальных статистик между характерными событиями.

Для случая независимого (пуассоновского) потока событий интервалы  $\tau$  между ними распределены по экспоненциальному закону:

$$P(\tau) = \frac{e^{-\tau/\langle\tau\rangle}}{\langle\tau\rangle}; F(\tau) = 1 - e^{-\tau/\langle\tau\rangle}, \quad (4)$$

где  $P(\tau)$  и  $F(\tau)$  – плотность вероятности и функция распределения интервалов между событиями соответственно. В присутствии линейной ДВЗ отмечается уширение плотности вероятности интервалов  $\tau$  до растянутого экспоненциального распределения для больших значений аргумента  $\tau/\langle\tau\rangle \gg 1$  и степенного распределения для малых значений аргумента  $\tau/\langle\tau\rangle \ll 1$ . Обобщенное описание может быть дано первой производной распределения Вайбулла, в этом случае функция распределения описывается распределением Вайбулла

$$P(\tau) \sim \frac{1}{\langle\tau\rangle} \left[ \frac{\tau}{\langle\tau\rangle} \right]^{1-\gamma} \exp \left[ -b_\gamma \left( \frac{\tau}{\langle\tau\rangle} \right)^\gamma \right], 1 - F(\tau) \sim \exp \left[ -b_\gamma \left( \frac{\tau}{\langle\tau\rangle} \right)^\gamma \right], \quad (5)$$

где  $\gamma$  – показатель степени АКФ. В присутствии нелинейной ДВЗ указанные распределения могут быть приближенно описаны степенным законом:

$$P(\tau) \sim \left[ \frac{\tau}{\langle\tau\rangle} \right]^{-\alpha}, F(\tau) \sim \left[ \frac{\tau}{\langle\tau\rangle} \right]^{1-\alpha}, \quad (6)$$

где  $\alpha$  характеризует выраженность нелинейной ДВЗ.

Данный подход был применен для классификации мониторограмм сердечного ритма пациентов с аритмическими нарушениями. Было установлено, что отклонения от линейной модели ДВЗ характерны для пациентов с тахикардией, а также с высокой встречаемостью эпизодов экстрасистолии (тест Вилкоксона,  $p < 0,05$ ).

В четвертой главе рассмотрены вопросы совместного анализа сердечного ритма и АД для оценки эффективности работы АБР. Механизм АБР заключается в том, что в ответ на сигнал от барорецепторов, свидетельствующий о повышении (снижении) артериального давления, с одной стороны, ослабляется (повышается) тонус периферических сосудов, приводя к снижению (повышению) АД; с другой стороны, одновременно увеличивается (уменьшается) частота сердечных сокращений (ЧСС), опять же способствуя снижению (повышению) АД. Схематично эти контуры регуляции, называемые соответственно сосудистым и хронотропным, представлены на рисунке 6.

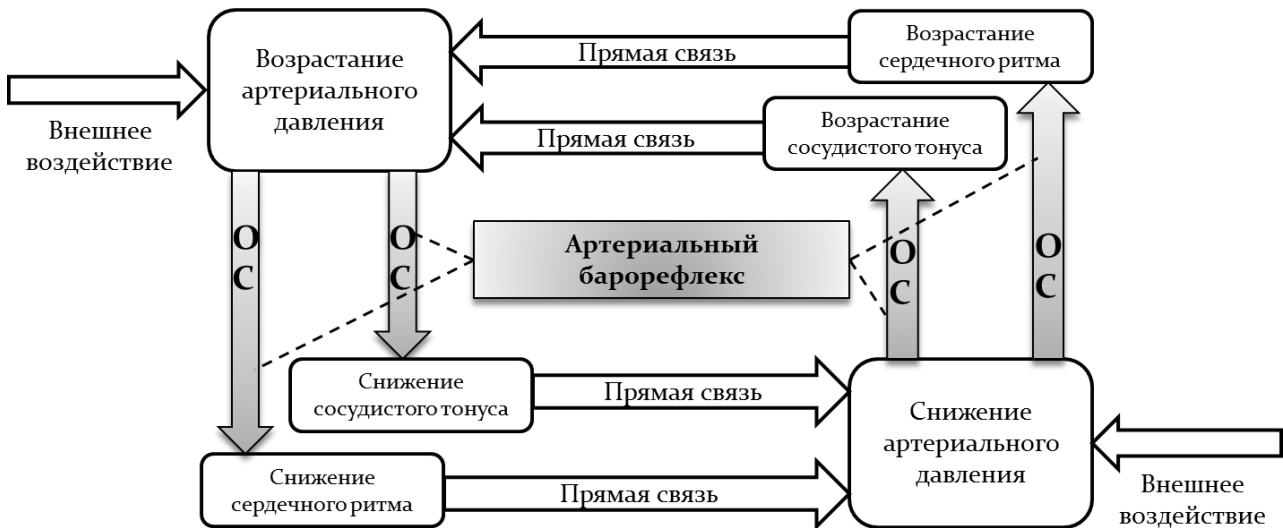


Рисунок 6. Функциональная модель АБР как системы автоматического регулирования с двумя контурами обратной связи (ОС).

В разделе 4.1 рассмотрен подход к анализу эффективности кратковременной регуляции при недоступности данных о динамике АД с ЧСС. Подход основывается на оценке способности СР к замедлению путём усреднения ПИ в скользящем окне, центрированном относительно интервалов, соответствующих замедлению СР. Рассчитанный коэффициент замедления показал статистически значимую ( $p < 0,01$ ) линейную связь с индексом Вальсальва, отражающим сохранность всего контура хронотропного АБР. Данный вид анализа может быть полезен при диагностике эффективности вегетативной регуляции, которым противопоставлены соответствующие функциональные и провокационные пробы.

В разделе 4.2 предложен подход к оценке совместной эффективности двух контуров АБР. Показано, что мера вариабельности АД, определяемая как совместный разброс первых разностей измеренных значений АД и тех же значений, задержанных на один период мейеровских колебаний, отображенных на плоскости, линейно зависит от показателя общего периферического сопротивления сосудов ( $p < 0,05$ ). Кроме того, статистически значимая отрицательная обратная связь была выявлена между показателем общего периферического сопротивления сосудов и чувствительностью хронотропного АБР, причем наивысший уровень значимости был достигнут при использовании дифференциального метода оценивания АБР ( $p < 0,01$ ).

В разделе 4.3 исследуются вопросы синхронности поведения СР и АД при одновременной их регистрации. Показано, что коэффициент синхронизации определяемый, как отношение суммарной длительности синхронного поведения АД и ПИ к суммарной длительности наблюдения, принимает достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения у пациентов с

клиническими признаками автономной нейропатии. Кроме того, результаты линейного регрессионного анализа показывают обратно пропорциональную зависимость ( $p < 0,05$ ) между коэффициентом синхронизации и показателями чувствительности хронотропного АБР вне зависимости от способов оценивания последних, что подтверждает тезис о компенсации низкой чувствительности АБР его более частой активацией в условиях высокой вариабельности АД. Таким образом, с учетом эффекта компенсации низкой чувствительности АБР его более продолжительной активностью представляется целесообразным для оценки суммарного эффекта (работы) АБР использовать произведение чувствительности АБР на коэффициент синхронизации.

**В заключении** дается перечень основных результатов работы.

По результатам исследований был разработан программный комплекс, прошедший успешную первичную апробацию в Федеральном медицинском исследовательском центре им. акад. В. А. Алмазова, что подтверждается актом о внедрении. Совместно со специалистами центра был проведен эксперимент, который показал, что аппроксимация реального суточного профиля колебаний АД, основанная на данных 3-суточного мониторинга, является чувствительным диагностическим инструментом, использование которого, облегчает подбор рациональной антигипертензивной терапии у больных с выраженными изменениями суточного ритма, в случаях, когда эмпирическое назначение препаратов не приводило к удовлетворительному контролю АД. В настоящее время комплекс применяется для диагностики, подбора тактики и оценки эффективности лечения пациентов с нарушениями вегетативной регуляции.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ**

1. Разработана структура и методологическое наполнение системы анализа данных многосуточного мониторинга, позволяющее оценить форму типичного суточного профиля регулярной динамики АД и сердечного ритма испытуемого.
2. Разработан инструмент персонифицированного контроля регулярной динамики АД по данным его многосуточного мониторинга с учётом фармакокинетических свойств корректирующих препаратов и индивидуального времени активации физиологических механизмов, приводящих к повышению артериального давления.
3. Произведена классификация аномальной динамики физиологических ритмов, обусловленной нарушениями вегетативной регуляции, в интересах извлечения дополнительной диагностической информации.
4. Установлено, что в условиях низкой чувствительности хронотропного АБР при высокой вариабельности АД в качестве компенсирующей меры характерна его более частая активация, что отражается повышением коэффициента синхронизации, определяемого как отношение суммарной длительности интервалов согласованного поведения систолического АД и пульсовых интервалов к общему времени наблюдения
5. Предложен показатель эффективности кратковременной регуляции АД, представляющий собой произведение чувствительности АБР на коэффициент синхронизации.
6. Осуществлена программная реализация алгоритмов анализа данных многосуточного мониторинга на основании алгоритмов, изложенных в диссертации, а также осуществлена апробация на клинических записях в сотрудничестве со специалистами Федерального медицинского исследовательского центра им. акад. В. А. Алмазова.



## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монографии.

1. Маркелов О.А. Математические методы выявления регулярных и статистических закономерностей в биомедицинских и экологических данных большого объема [Текст] / М.И. Богачёв, А.Р. Каюмов, А.С. Красичков, О.А. Маркелов // С-Пб: Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2013. 152 с.

### Публикации в зарубежных изданиях

2. Oleg A. Markelov Analytical solution for return interval distributions: Comparison between deterministic and random cascade model [Текст] / O. Markelov // International Journal of Applied and Fundamental Research. (ISSN 1996-3955). 2013, № 1.

### Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

3. Маркелов О.А. Алгоритм построения моделей логистической регрессии при малом объеме данных [Текст] / О.А. Маркелов, Б.И. Смирнов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». СПб. 2010, №10. С. 94–101.
4. Маркелов О.А. Алгоритм построения моделей логистической регрессии при малом объеме данных. Часть 2. [Текст] / О.А. Маркелов, Б.И. Смирнов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». СПб. 2011, №1. С. 7–10.
5. Маркелов О.А. Аналитическое решение задачи интервальных статистик выбросов для модели мультипликативного каскада [Текст] / М.И. Богачев, А.Р. Каюмов, О.А. Маркелов, А.А. Соколова // Биомедицинская радиоэлектроника. СПб. 2012. № 01. С. 45–48.
6. Маркелов О.А. Эффективность линеаризации при оптимальном прогнозировании выбросов динамических рядов с долговременной зависимостью [Текст] / М.И. Богачев, О.А. Маркелов // Известия ВУЗов России. Радиоэлектроника. СПб. 2012. №3. С. 46–53.
7. Маркелов О.А. Помехоустойчивость методов прогнозирования выбросов динамических рядов с долговременной зависимостью [Текст] / М.И. Богачев, О.А. Маркелов // Известия ВУЗов России. Радиоэлектроника. СПб. 2012. №5. С. 15–19.
8. Маркелов О.А. Флуктуационный анализ физиологических сигналов [Текст] / Богачев М.И., Маркелов О.А., Пыко С.А., Ульяницкий Ю.Д. и др. // Известия ВУЗов России. Радиоэлектроника. СПб. 2012. №6. С. 37–45.
9. Маркелов О.А. Оценка эффективности линейных и нелинейных методов прогнозирования выбросов данных физиологического и экологического мониторинга [Текст] / Богачев М.И., Каюмов А.Р., Маркелов О.А., Прудников П.В. и др. // Известия ВУЗов России. Радиоэлектроника. СПб. 2013. №1. С. 54–59.
10. Маркелов О.А. Эффективность диагностики и коррекции нарушений артериального давления у больных с тяжелым осложненным течением гипертонической болезни на основании учета его профиля по данным амбулаторного трехсуточного мониторинга [Текст] / Мамонтов О.В., Катинас Г.С., Шляхто Е.В., Маркелов О.А. и др. // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 9. С. 33–38.

### Авторские свидетельства

11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для анализа совместно регистрируемых биологических ритмов» № 2012618301 от 13.09.2012 г.

12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для выделения и анализа характерного суточного профиля артериального давления», № 2013661315 от 05.12.2013 г.
13. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для анализа спектральной структуры биологических сигналов неэквидистантного характера». Заявка подана в сентябре 2014 г.
14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для выявления интервалов синхронизации двух произвольных сигналов». Заявка подана в сентябре 2014 г.

#### **Материалы международных конференций**

15. Маркелов О.А. Применение логистической регрессии для анализа медико-биологических данных [Текст] / О.А. Маркелов // 6-ая международная научно-техническая конференции. Современные проблемы радиотехники и телекоммуникаций «РТ-2010», Севастополь, 2010. С. 399.
16. Маркелов О.А. Разработка алгоритма диагностики тревожно депрессивных расстройств у больных ИБС [Текст] / Козлова С.Н., Маркелов О.А., Смирнов Б.И. // 1-ая международная научно-практическая конференция «Высокие технологии, фундаментальные исследования в физиологии и медицине», СПб, 2010. Том 2. С. 83–85.
17. Маркелов О.А. Анализ интервальных статистик выбросов мультифрактальных данных на примере мультипликативного каскада [Текст] / О.А. Маркелов // 8-ая международная научно-техническая конференции. Современные проблемы радиотехники и телекоммуникаций «РТ-2012», Севастополь, 2012. С. 325.
18. Markelov O. Estimation of baroreflex sensitivity under non-stationary conditions: validation of first differences approach [Текст] / M. Bogachev, O. Markelov, A. Terekhov // VII Russian-Bavarian Conference on biomedical engineering, St. Petersburg, 2012. P. 283–287.
19. Маркелов О.А. Оценка эффективности прогнозирования выбросов данных физиологического мониторинга [Текст] / О.А. Маркелов // 9-ая международная научно-техническая конференции. Современные проблемы радиотехники и телекоммуникаций «РТ-2013», Севастополь, 2013. С. 314.

#### **Материалы всероссийских конференций**

20. Маркелов О.А. Сравнение линейных и нелинейных методов прогнозирования выбросов [Текст] / О.А. Маркелов // 68-ая научно-техническая конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова, СПб, 2013. С. 36–38.
21. Маркелов О.А. Выявление значимости трендов в данных с линейной долговременной зависимостью [Текст] / О.А. Маркелов // 68-ая научно-техническая конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова, СПб, 2013. С. 38–39.
22. Маркелов О.А. Алгоритм выделения тренда в данных с долговременной зависимостью [Текст] / О.А. Маркелов // Сборник материалов 3-й школы-семинара «Инфокоммуникационные технологии в цифровом мире», СПб, 2013. С. 8–9.
23. Маркелов О.А. Оценка и оптимизация суточного профиля артериального давления у человека по данным мониторов [Текст] / О.А. Маркелов // 69-ая научно-техническая конференции СПбНТОРЭС им. А.С. Попова, СПб, 2014. С. 23–24.