

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

На правах рукописи



Долганов Антон Юрьевич

Специальность: 05.11.17 - Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ
РЕШЕНИЯ ВРАЧА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
Доктор технических наук, доцент
Кубланов В.С.

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	17
1.1. Актуальность проблемы диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы	17
1.2. Проблемы разработки систем диагностирования заболеваний, обусловленных нарушениями регуляции вегетативной нервной системы	24
1.3. Ограниченность существующих методов обработки биомедицинской информации сигналов variability сердечного ритма	31
1.4. Формулировка цели и постановка задач исследования	41
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИГНАЛОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	43
2.1. Программа и методика исследований	43
2.2. Оценка диагностической значимости параметров variability сердечного ритма	53
2.3. Исследование возможности диагностирования артериальной гипертонии, основанного на применении дискриминантного анализа	58
2.4. Сравнение возможности диагностирования артериальной гипертонии методами машинного обучения	67
2.5. Выводы по главе	78
ГЛАВА 3. ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	80
3.1. Расширенный вектор параметров variability сердечного ритма	80

3.2. Комплекс диагностически значимых параметров variability сердечного ритма.....	84
3.3. Методика диагностирования артериальной гипертонии, основанная на применении нейронных сетей.....	96
3.4. Алгоритм диагностирования артериальной гипертонии, основанный на дискриминантном анализе	102
3.5. Выводы по главе.....	109
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, И ЕЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АПРОБАЦИЯ	112
4.1. Структурные элементы биотехнической системы	112
4.2. Экспериментальная апробация биотехнической системы.....	119
4.3. Выводы по главе.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Участие вегетативной нервной системы (ВНС) в обеспечении гомеостаза всех внутренних процессов в организме человека предопределяет высокую встречаемость вегетативных расстройств (встречаются до 80% наблюдений), возникающих на фоне многих психических, неврологических и соматических заболеваний. «Практически нет таких патологических форм, в развитии и течении которых не играла бы роль вегетативная система. В одних случаях она является существенным фактором патогенеза, в других – возникает вторично в ответ на повреждение любых систем и тканей организма. Естественно, что в ряде случаев вегетативные нарушения доминируют в клинических проявлениях заболевания, в других они скромно представлены в объективной картине болезни. Однако и в последнем случае роль их в процессах патогенеза и саногенеза несомненна» [10].

Согласно ВОЗ, в 2015 году смертность от неинфекционных заболеваний составила 40 миллионов. Из них, большая часть (17 миллионов) вызвана заболеваниями, связанными с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности, несмотря на наличие эффективных и недорогих подходов к лечению. Поэтому разработка новых методов диагностики и прогнозирования развития этих заболеваний, несомненно, является актуальной задачей.

В работе в качестве клинической модели, сопровождаемой вегетативными расстройствами, выбрана артериальная гипертония (АГ), которая имеет многофакторную природу и длительное время протекает без явных клинических симптомов. Повышенное артериальное давления (АД) является одним из наиболее существенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и, если не обращать на это внимания, может (и

достаточно скоро) привести к возникновению острых нарушений и тяжелых осложнений. [35].

Анализ патофизиологических факторов артериальной гипертензии указывает на исключительную роль вегетативной нервной системы в их формировании [64]. Поэтому контроль за состоянием и изменениями вегетативной нервной системы является важным звеном в профилактике здоровья человека. Одним из не прямых способов оценки функционирования вегетативной нервной системы является анализ variability сердечного ритма. (ВСР) [6]. Несмотря на то, что в ряде работ утверждается, что прогностическая значимость этого анализа сама по себе весьма умеренна, в сочетании с другими методиками он становится более весомым в оценке развития патологий сердечно-сосудистой системы [7]. Например, сочетание исследований variability сердечного ритма с функционально-нагрузочными пробами уменьшает различия, обусловленные индивидуальными особенностями испытуемых, и позволяет оценивать «направление» функциональных изменений [4; 73].

В настоящее время в клинической практике в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии и Комиссией отечественных исследователей в этой области, используются статистические параметры, геометрические параметры, спектральные параметры, а также нелинейные параметры сигналов ВСР. Несмотря на успехи научных групп под руководством Баевского Р.М., Богомолова А.В., Бокерия Л.А., Мироновой Т.Ф., Флейшмана А.Н. в обработке сигналов ВСР, в настоящий момент нет убедительного ответа, какие параметры или комбинации параметров могут быть использованы для диагностики артериальной гипертензии.

Помочь в решении этой проблемы могут методы искусственного интеллекта, основанные на использовании возможностей машинного обучения для клинической поддержки принятия решений. Подобный подход позволяет не только формализовать описание сложных живых систем и

провести прогностический анализ, но и реализовать накопление информации, формируемой в ходе лечебного процесса. Это открывает возможности применять информационные технологии в определении парадигмы реабилитации персонально для каждого пациента. Переход к персонализированной медицине входит в список приоритетных направлений научно-технического развития Российской Федерации.

Цель исследования: создание информационной системы поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, которая включает экспресс-диагностику артериальной гипертензии, оценку эффективности лечения при использовании неинвазивной нейроэлектростимуляции и прогнозирование состояния пациента.

Объект исследования: информационная система поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

Предмет исследования – компоненты информационного, методического, инструментального и программно-алгоритмического обеспечения системы поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

Задачи исследования

1. Исследование использования сигналов variability сердечного ритма для диагностирования артериальной гипертензии, зарегистрированных в ходе ортоклиностаических исследований.

2. Разработка методики формирования комплекса диагностически значимых параметров variability сердечного ритма для экспресс-диагностики артериальной гипертензии.

3. Разработка алгоритмов поддержки принятия решения для экспресс-диагностики артериальной гипертензии с применением методов

машинного обучения на основе комплекса диагностически значимых показателей variability сердечного ритма.

4. Разработка биотехнической системы, для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, в которой для диагностики и оценки эффективности лечебного процесса используется информационная система поддержки принятия решения.

5. Проведение экспериментальной апробации биотехнической системы и разработанных алгоритмов поддержки принятия решений.

Новые научные результаты

1. Разработаны новые методики формирования комплексов диагностически значимых показателей variability сердечного ритма для экспресс-диагностики артериальной гипертонии.

Отличительной особенностью формирования этих показателей является применение оригинальных алгоритмов, основанных на парадигме эволюционного программирования, которые позволяют учитывать индивидуальные особенности испытуемых. Сформированные комплексы параметров позволяют осуществлять экспресс-диагностику с высокими значениями точности, специфичности и чувствительности (98.5, 100.0 и 96.0%, соответственно) на обучающей выборке, а также обладает способностью к обобщению – точность диагностики 93.0% на тестовой выборке.

2. Разработан новый алгоритм поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

В отличие от известных алгоритмов диагностики артериальной гипертонии, разработанный алгоритм осуществляет оценку функционального состояния вегетативной нервной системы на основе использования сформированных комплексов диагностически значимых параметров variability сердечного ритма во время выполнения ортоклиностатической пробы.

3. Разработана структура биотехнической системы для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

Отличительными особенностями структуры этой системы является использование в ней аппарата для нейроэлектростимуляции адаптированного для задач телемедицины и персонализированной медицины, а также информационной системы поддержки принятия решения врача и сервиса нейроэлектростимуляции. Роль информационной системы поддержки принятия решений врача – экспресс-диагностика артериальной гипертонии, определение степени артериальной гипертонии, прогнозирование эффективности лечения.

Теоретическая значимость работы состоит в развитии систем диагностики артериальной гипертонии, которые позволяют формировать комплексы диагностически значимых параметров variability сердечного ритма с использованием методов машинного обучения, а также получать новые знания о прогнозе возможных изменений функционального состояния у пациентов, страдающих артериальной гипертонией.

Практическая значимость работы заключается в разработке предложений для улучшения диагностики артериальной гипертонии за счет дополнительного анализа комплексов диагностически значимых параметров variability сердечного ритма, которая реализуется с помощью биотехнической системы для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, ее методическом и программно-алгоритмическом обеспечении.

Научные положения, выносимые на защиту

Биотехническая система лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, в которой реализуются требования персонализированной и телемедицины, должна содержать:

- информационную систему поддержки принятия решений врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, которая должна учитывать комплексы диагностически-значимых параметров variability сердечного ритма во время выполнения ортоклиноэлектростатических исследований, а также использовать алгоритмы поддержки принятия решений для экспресс-диагностики заболеваний, оценки эффективности и прогнозирования лечения;
- аппарат для нейроэлектростимуляции;
- сервис нейроэлектростимуляции, предоставляющий врачу оперативный доступ к данным функциональных исследований.

Достоверность полученных результатов

Полученные в работе результаты не противоречат известным теоретическим результатам и ранее полученным клиническим данным. Достоверность научных положений, результатов и выводов диссертации обуславливается корректным использованием методов исследования, применением современных компьютерных средств и программных комплексов, представлением основных научных результатов на научно-технических конференциях, опубликованием статей, содержащих результаты работы, в научных реферируемых журналах, в том числе международных, а также первичной апробацией результатов в клинической практике.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы представлялись на международных конференциях: BIOSTEC 2018 – 11-ая Международная Совместная Конференция по Биомедицинским Системам и Технологиям (Фуншал, о. Мадейра, Португалия, 2018 г.); SIBIRCON 20015, 2017 – Международная Конференция по Биомедицинской Инженерии и Вычислительным технологиям (Новосибирск, 2015, 2017 гг.); Международная научно-практическая конференция «Методы контроля и коррекции функционального и ресурсного состояния организма спортсмена»

(Екатеринбург, 2017 г.); SSDSE 2017 – Сибирский Симпозиум по Наукам о данных и Инженерии, (Новосибирск, 2017 г.); BIOSTEC 2017 – 10-ая Международная Совместная Конференция по Биомедицинским Системам и Технологям, (Порту, Португалия, 2017 г.); NEUROTECHNIX 2016 – 4-ый Международный Конгресс по Нейротехнологии, Электронике и Информатике, (Порту, Португалия, 2016 г.); BIOSTEC 2016 – 9-ая Международная Совместная Конференция по Биомедицинским Системам и Технологям, (Рим, Италия, 2016 г.).

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы внедрены:

1. в клиническую практику как биотехническая система, в состав которой входит аппарат для нейроэлектростимуляции «СИМПАТОКОР-01», адаптированный для задач телемедицины и персонализированной медицины, информационная система поддержки принятия решения и сервис нейроэлектростимуляции, при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница» и ООО «Больница «Медицинская Клиника «Профессорская Плюс», которая является клинической базой ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
 2. в учебный процесс магистерской программы «Интеллектуальные информационные системы и технологии функциональной диагностики и нейрореабилитации» ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» при обучении студентов по дисциплине «Программное обеспечение систем медицинского назначения» модуля «Приборы и технологии для медицины»;
- а также использованы при выполнении научно-исследовательского проекта № 451 «Развитие теории нейропластичности и разработка аппаратов для адекватной полифакторной нейроэлектростимуляции с ориентацией на персонифицированную медицину», выполняемого в ФГАОУ ВО «Уральский

федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Ельцина» по Программе повышения конкурентоспособности в соответствии с Указом Президента РФ от 07 мая 2012 г. № 599 «О мерах по реализации государственной политики в области науки и образования» и Постановлением Правительства РФ от 16 марта 2013 г. № 211 «О мерах государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Публикации: материалы диссертации использованы:

в опубликованных 19 статьях, из которых 3 статьи – опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи – в журналах, индексируемых в наукоемких базах данных Scopus и Web of Science, 13 статей – в материалах международных научно-технических конференций;

а также в учебном пособии, изданном Издательством Уральского университета в 2016 г.

Структура и объем диссертации:

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и перечня использованной литературы, включающего 156 наименований. Основная часть диссертации изложена на 157 страницах машинописного текста. Содержит 41 рисунок, 43 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении описана актуальность работы, сформулирована цель исследования и определены задачи, показаны научные результаты, представлены практическая и теоретическая значимость результатов, изложено научное положение, выносимое на защиту, приведено содержание работы.

Первая глава посвящена анализу проблем диагностирования заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции ВНС. Обоснован выбор АГ в качестве клинической модели подобных заболеваний. Показана

перспективность реализации информационной системы поддержки принятия решения при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. Рассмотрены ограничения существующих систем диагностики артериальной гипертонии. Проанализированы известные математические и структурные модели регуляции сердечно-сосудистой системы. Обосновано использование сигналов сердечного ритма с применением функционально-нагрузочных проб в качестве метода диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. Проведен обзор актуальных исследований, посвященных анализу параметров variability сердечного ритма для нахождения зависимости нарушений вегетативной регуляции при артериальной гипертонии. Показана ограниченность существующих подходов к извлечению биомедицинской информации из сигналов variability сердечного ритма. Сформулированы цель и определены задачи исследования.

Вторая глава посвящена исследованию использования сигналов variability сердечного ритма для диагностирования артериальной гипертонии, зарегистрированных в ходе ортоклиностатических исследований. Исследования были проведены на базе для двух групп испытуемых: практически здоровые и больные, страдающие артериальной гипертонией II–III степени до лечения. Предложена программа и методика ортоклиностатических исследований, а также приведено описание статистических, геометрических, спектральных и мультифрактальных параметров variability сердечного ритма. Проведена оценка диагностической значимости каждого из этих параметров, с применением статистических критериев. Показаны ограничения использования отдельных параметров в задаче диагностирования артериальной гипертонии. Обосновано использование методов машинного обучения для формирования комплекса диагностически значимых параметров.

Проведены сравнения точности диагностирования артериальной гипертонии с помощью различных методов машинного обучения. Решалась бинарная задача классификации с применением линейного и квадратичного дискриминантного анализа, метода опорных векторов, метода k-ближайших соседей, а также наивного классификатора Байеса. Анализировались диагностические возможности комбинаций из двух, трех, четырех и пяти параметров variability сердечного ритма. Предложено использовать коэффициент корреляции для уменьшения признаков пространства.

Результаты, приведенные во второй главе указывают на то, что для решения задачи диагностирования артериальной гипертонии среди рассматриваемых методов машинного обучения наиболее подходящим является дискриминантный анализ (линейный и квадратичный), т.к. эти методы имеют высокую точность классификации и низкие отклонения для разных реализаций при перекрестной проверке – $(91.3 \pm 1.7)\%$. Отмечено, что наихудшие результаты классификации были получены для метода опорных векторов – 86.7%.

Проведен также сравнительный анализ результатов точности классификации в некоррелированном пространстве параметров ВСР и результатов, полученных с помощью метода главных компонент. Показано, что точности классификации для комбинаций некоррелированных параметров сигналов ВСР выше, чем точности классификации с применением метода главных компонент (соответственно, более 90% и менее 85%).

Определено, что набор комбинации из четырех параметров ВСР является более предпочтительным решением, поскольку показатель точности классификации в этом случае выше и более стабилен, чем для комбинаций из двух, трех и пяти параметров. Прямой перебор комбинаций требует достаточно больших вычислительных ресурсов. Более целесообразным является применение метода отбора значимых параметров (feature selection). Отмечено также, что мультифрактальные оценки встречаются достаточно

редко в комбинациях, имеющих точность классификации выше, чем 85%. Обоснована необходимость проведения дополнительного анализа информационных параметров variability сердечного ритма.

Третья глава посвящена разработке методик формирования комплексов диагностически-значимых параметров variability сердечного ритма для экспресс-диагностики артериальной гипертонии. Методики формирования комплексов диагностически-значимых параметров, основаны на поиске в некоррелированном пространстве, модифицированном жадном алгоритме и генетическом программировании. Проведено сравнение результатов, получаемых различными методами машинного обучения, а именно с помощью линейного и квадратичного дискриминантного анализа, метода k-ближайших соседей, дерева решений, метода наивного Байеса. Для того чтобы сравнить эффективность различных подходов к машинному обучению, был использован метод скользящей перекрестной проверки.

В результате проведенного исследования сформированы пять комплексов диагностически значимых параметров variability сердечного ритма с применением эволюционного программирования и квадратичного дискриминантного анализа. Показано, что сформированные комплексы параметров ВСР обладают наивысшей точностью, специфичностью и чувствительностью классификации (соответственно, 98.5, 100.0, 96.0%).

Предложена методика использования нейронных сетей в задаче диагностирования артериальной гипертонии. Показано что применение нейронных сетей типа многослойный персептрон, позволяет достичь точности классификации 86.8% при использовании полного вектора из 64 параметров сигналов variability сердечного ритма, зарегистрированных во время ортостатической пробы.

Сформулирован алгоритм диагностирования артериальной гипертонии, основанный на применении дискриминантного анализа. Описана методика оценки обоснование принятого классификатором решения, с учетом вклада

каждого отдельного параметра из комплекса диагностически значимых параметров. Показано, что полученные комплексы диагностически значимых параметров учитывают индивидуальные особенности испытуемых для принятия решений.

В четвертой главе, приводится описание структурных элементов биотехнической системы для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. В качестве нейроэлектростимулятора в этой биотехнической системе применяется аппарат «СИМПАТОКОР-01», адаптированный для задач телемедицины и персонализированной медицины. Предложена структура сервиса нейроэлектростимуляции, который взаимодействует со специализированным интерфейсом аппарата для нейроэлектростимуляции. Предложенный сервис нейроэлектростимуляции позволяет передавать информацию, формируемую в нейроэлектростимуляторе, накапливать информацию о клинических исследованиях в виде базы данных, а также получать информацию из баз данных, для поддержки принятия решений врача при нейроэлектростимуляции.

Приводятся результаты апробация биотехнической системы и разработанных алгоритмов диагностирования артериальной гипертонии. Показано, что из пяти комплексов диагностически значимых параметров сигнала ВСР, рассмотренных в третьей главе, два обладают наилучшей обобщающей способностью при анализе на большей выборке данных. Для этих двух комплексов показана специфичность диагностики артериальной гипертонии относительно других заболеваний, таких как вегето-сосудистая дистония, ишемическая болезнь сердца и дисциркуляторная энцефалопатия. Исследование полученных комплексов параметров ВСР для оценки эффективности лечебного процесса с использованием нейроэлектростимулятора «СИМПАТОКОР-01» указывает на их согласованность с измерениями артериального давления.

Сформулирован алгоритм поддержки принятия решения при лечении артериальной гипертонии, который позволяет проводить экспресс-диагностику артериальной гипертонии, оценивать степень артериальной гипертонии, оценивать эффективность лечебного процесса и прогнозировать состояние пациента.

В **заключении** приводятся основные результаты работы и формулируются выводы.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Актуальность проблемы диагностики заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы

Все живые организмы постоянно приспосабливаются к меняющимся факторам внешней среды для сохранения условий, необходимых для жизнедеятельности организма. Для выполнения роли поддержания постоянства внутренней среды (гомеостаз) в процессе эволюции возникла сердечно-сосудистая система. Это сложная транспортная сеть, занимающаяся переносом разнообразных жидкостей [29]. Однако достаточно скоро они могут привести к возникновению острых нарушений.

Согласно данным ВОЗ нарушения сердечно-сосудистой системы являются причиной смертности номер 1 во всем мире: ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирают больше, чем от других причин. Согласно подсчетам ВОЗ порядка 17.7 миллионов людей умерло от сердечно-сосудистых заболеваний в 2015, что составило 31% всех смертей. Из этих смертей, по оценкам ВОЗ 7.4 миллионов умерло от коронарной недостаточности и 6.7 миллионов от инсульта. Более трех четвертей смертей от сердечно-сосудистых заболеваний произошли в странах с низким и средним доходом. В докладах ВОЗ отмечается, что людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями и людям с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, необходима ранняя диагностика и контроль, посредством консультаций врач и приема медикаментов, при необходимости [156].

В норме сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое. Среди большого многообразия причин, вызывающих нарушение

нормального функционирования сердечно-сосудистой системы можно выделить следующие группы факторов:

- этиологические факторы, влияющие преимущественно на сосудистую стенку; в том числе изменяющие структуру сосудистой стенки и вызывающие нарушение тонуса сосудов;
- факторы, индуцирующие преимущественно патологию сердца; такие как причины, приводящие к воспалительным и дистрофическим процессам и наследственные факторы и нарушения эмбрионального развития системы кровообращения.

Эти нарушения могут привести к формированию АГ. По данным комитета экспертов ВОЗ, АГ является наиболее частой сердечно-сосудистой патологией и встречается у 15-25% взрослого населения [65]. В рекомендациях Российского медицинского общества по АГ отмечается, что АГ в РФ «остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, не смотря на усилия врачей, ученых и органов управления здравоохранения» [12]. Это предопределено высокой встречаемостью ~ 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД). При этом, АГ входит в список риск-факторов таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Упомянутые заболевания определяют высокую смертность в нашей стране [12].

Поэтому АГ может выступать в роли адекватной клинической модели нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы [156]. АГ имеет многофакторную природу, и длительное время протекает без явных клинических симптомов. Однако достаточно скоро она может привести к возникновению острых нарушений и тяжелых осложнений [60]. Поэтому актуальной задачей является ранняя доклиническая диагностика.

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ, для лечения используются сразу нескольких препаратов, что может привести

эффективность нейрореабилитации за счет выработки нейротрофических факторов, которые иницируют механизмы нейропластичности мозга.

К основным типам инвазивных методов нейроэлектростимуляции традиционно относят стимуляцию спинного мозга; глубинную стимуляцию мозга; транскраниальную электрическую стимуляцию; стимуляцию периферических нервов.

В ходе стимуляция спинного мозга электроды, при помощи хирургического вмешательства, устанавливаются на позвоночный столб. [140]. Клинический эффект этого способа электростимуляции основан на теории блокаторов боли. Согласно этой теории блокировка или активация нейронных импульсов, идущих от периферической нервной системы к центральной нервной системе (ЦНС) возможна, при стимуляции серого вещества (спинных рогов) спинного мозга [121]. В результате у пациента уменьшается ощущение боли.

Еще одним методом нейроэлектростимуляции, требующий хирургического вмешательства является глубинная стимуляция мозга. При этом в ходе операции производится имплантация зондов в области головного мозга. Каждый зонд, как правило, включает в себя электроды, подключенные к генератору импульсов. За счет этого происходит прямое воздействие на вещество мозга [98].

При применении транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС-терапии) применяются импульсы электрического тока, которые подводятся к мочкам ушей, сосцевидным отросткам или челюстно-затылочному переходу при помощи электродов. Считается, что применение ТЭС-терапии позволяет восстанавливать гомеостаз при стрессе [117].

Стимуляция периферических нервов нацелена на воздействие на спинальные ганглии, спинномозговые корешки и нервные стволы. Это инвазивный метод стимуляции. Особенностью данного подхода является предварительный выбор оптимального расположения мест установки электродов посредством зондирующих импульсов. Обычно, стимуляцию

периферических нервов применяют для терапии расстройств желудочно-кишечного тракта, мигреней, кластерных головных болей [142].

В качестве альтернативы инвазивных методов стимуляции могут выступать устройства, обеспечивающие воздействие с помощью физических полей. Примером подобного устройства нейроэлектростимуляции является современная реализация аппарата «СИМПАТОКОР-01». Среди клинических эффектов этого аппарата стоит выделить констриктивное управление тонусом кровеносных сосудов через управление активностью вегетативной нервной системы [24].

«СИМПАТОКОР-01» - неинвазивный нейроэлектростимулятор, который осуществляет стимуляцию пространственно-распределенными парциальными импульсами тока при помощи двух многоэлементных электродов. Электроды располагаются на поверхности шеи человека симметрично в проекциях шейных ганглиев симпатической нервной системы. Стимуляция осуществляется при помощи парциальных импульсов тока, протекающих от парциальных катодов одного многоэлементного электрода к одному аноду другого многоэлементного электрода [110].

Анализ возможностей этого нейроэлектростимулятора в комплексном лечении больных мягкой АГ было проведено в [26]. В исследовании приняло участие четыре группы по 30 человек каждая: группа с электроимпульсной терапией аппаратом «СИМПАТОКОР-01»; группа с электроимпульсной и психорелаксационной терапией; группа с электроимпульсной, психорелаксационной терапией и физическими тренировками; плацебо группа.

Показано, что «электроимпульсная терапия у больных, страдающих мягкой АГ, оказывает гипотензивный эффект (в основном в отношении систолического АД), нормализует вариабельность АД, снижает симпатическую активность, увеличивая вклад вагусных влияний (снижение LF/HF на 67%), снижает активность центральной регуляции сердечного ритма (снижение индекса напряженности на 64%, а также снижение индекса

централизации на 77%), вызывает экономизацию сердечной деятельности и вазодилатирующий эффект, что явилось результатом нормализации нейрогуморального статуса при улучшении процессов микроциркуляции, гемореологии, психоэмоционального статуса» [26].

Новая техническая реализация компактного и мобильного аппарата «СИМПАТОКОР-01» состоит из двух блоков [108]. Первый блок обеспечивает формирование пространственно-распределенного поля импульсов тока в области шеи и имеет автономное питание, реализуемое с помощью встроенной аккумуляторной батареи. Второй блок задает параметры пространственно-распределенного поля импульсов тока, структуру и характеристики распределения этого поля импульсов в области шеи в зависимости от функционального состояния пациента. Второй блок реализуется при помощи смартфона на базе ОС Android (выше версии 4.2), iOS и Windows phone или персонального компьютера. Разделение аппарата «СИМПАТОКОР-01» позволило исключить из первого блока интерфейс пользователя, используемый врачом, а также упростить процессор, которому не надо формировать структуру поля импульсов тока.

Работа первого и второго блоков обеспечивается с помощью встроенных в них процессоров. Связь между блоками осуществляется телеметрическим каналом связи – технология Bluetooth Low Energy. С помощью второго блока реализуется виртуальный блок задания параметров с графическим пользовательским интерфейсом. Так как передача информации по телеметрическому каналу связи может осуществляться с помощью уникальных адресов приемо-передатчиков, размещенных в первом и втором блоках, возможна организация управления процессом нейроэлектростимуляции одновременно группы пациентов одним врачом при помощи одного второго блока.

По сравнению с аппаратом «СИМПАТОКОР-01» старого поколения, новая реализация имеет увеличенные возможности аппарата в задачах нейрореабилитации за счет уменьшения массы и габаритных размеров

аппарата до приемлемых и не вызывающих дискомфорта у пациента во время реабилитации. Возможность беспроводного управления в совокупности с уменьшением массы и габаритов упрощает комбинирование нейроэлектростимуляции с другими типами стимуляции, используемыми в реабилитации, например, моторными или когнитивными.

Смартфон может осуществлять взаимодействие с глобальной вычислительной сетью. Данное направление является актуальным с точки зрения постоянно развивающегося рынка телемедицинских услуг. Наличие данной функции позволит создать сервис нейроэлектростимуляции, для организации удаленного контроля над восстановительным процессом. Это сделает возможным централизованно передавать информацию о пациенте, его текущем функциональном состоянии; назначенном курсе реабилитации и параметрах текущей стимуляции; но и получать информацию из значимых баз данных, для информационной поддержки принятия решений врача в составлении дальнейшей парадигмы реабилитации персонально для каждого пациента. Переход к персонализированной медицине входит в список приоритетных направлений научно-технического развития Российской Федерации.

Таким образом, показана актуальность решения задачи диагностирования заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. Приведено обоснование выбора артериальной гипертонии в качестве клинической модели подобных заболеваний. Проведен анализ применения методов нейроэлектростимуляции для коррекции вегетативных нарушений. Показана перспективность реализации информационной системы поддержки принятия решения при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

1.2. Проблемы разработки систем диагностирования заболеваний, обусловленных нарушениями регуляции вегетативной нервной системы

В рекомендациях Всероссийского научного сообщества кардиологов отмечается, что АД является «важнейшим фактором, но не единственным фактором, определяющим тяжесть артериальной гипертензии, ее прогноз и тактику лечения» [12]. Одной из трудностей диагностирования нарушений функционирования системы кровообращения, является наличие ситуационных отклонений. Примером таких ситуационных отклонений являются стрессовые ситуации, к которым могут несомненно относиться визиты к врачу. С целью исключения (минимизации) этих факторов, целесообразно максимально объективизировать процесс диагностирования. Для этих целей можно применить методы классификации по данным, которые функционально связаны с тем или иным заболеванием.

Известны работы по использованию метода нейронных сетей для классификации АГ по данным антропологических исследований. Так, группа польских исследователей под руководством Пытеля (Pytel) [53] использовали данные 2485 испытуемых в возрасте от 20 до 80 лет, включая субъекты без гипертензии и пациенты, страдающие АГ 1, 2 и 3 степени. Используя такие антропоморфные параметры как индекс массы тела, обхват талии, возраст и пол им удалось получить минимальную ошибку определения степени артериальной гипертензии порядка 15%.

Группа китайских исследователей обрабатывала данные 1200 субъектов, из которых 641 были здоровыми добровольцами и 559 пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией [135]. Используя метод опорных векторов для обработки совместного вектора данных, состоящего из факторов окружающей среды и генетических факторов, авторам удалось получить предсказывающие модели, имеющие площадь под ROC-кривой (характеристика бинарной классификации, показывающая зависимость доли

верных положительных решений классификатора от доли ложных положительных решений классификатора при изменении порога решающего правила) 0.886 при 10-ти кратной перекрестной проверке. Однако, несмотря на достаточно высокую точность классификации, получаемые оценки диагностики имеют ряд недостатков, наиболее существенным из которых является отсутствие возможности экспресс-оценки изменений функционального состояния в ходе лечебного процесса.

Нарушения регуляторных механизмов тонуса сосудистой стенки являются одним из причин возникновения АГ. Одним из важнейших показателей тонуса сосудистой является АД [29]. Наиболее точным методом оценки АД является инвазивное измерение путем введения катетера в сосуд лучевой или бедренной артерии. Однако сложности, связанные с инвазивностью и необходимостью нарушения целостности кожного покрова, ограничивают доступность данного подхода в медицинских учреждениях. Неинвазивные подходы основаны на компрессионном методе Н.С. Короткова и получили широкое распространение как в клинических, так и в домашних и амбулаторных условиях.

Системы принятия решения, основанные на использовании только данных АД, тоже имеют ряд ограничений. Единичное измерение АД может не всегда отражать текущее функциональное состояние. Показатели АД могут быть искажены различными стрессовыми ситуациями, в том числе возникающими при обращении к врачу, или связанными с циркадным ритмом. Также достаточно часто отмечается нестабильность и изменчивость АД при повторных измерениях [45]. Таким образом, для получения адекватных и объективных оценок о значении АД во время повседневной деятельности необходимо прибегать к системам суточного мониторинга артериального давления. Данный подход, в свою очередь также имеет ряд ограничений, связанный с неудобством и дискомфортом, из-за постоянных пережатий плечевой артерии, необходимости находиться в неподвижном положении в определенные моменты регистрации и ограниченной свободе

действий. Однако в настоящее время ведутся различные работы по непрямой оценке АД по данным других биомедицинских сигналов, запись которых менее интрузивна [3; 111; 137].

Известно, что АД поддерживается физиологически несколькими регуляторными механизмами, в том числе нейрональным и гуморальным. Исключительная роль здесь принадлежит ВНС. Поэтому ее функциональные нарушения могут рассматриваться как важнейший патофизиологический фактор в развитии АГ [64]. Так отмечается роль повышенной активности симпатического отдела ВНС, ведущей к нарушениям нейрогенной регуляции системы кровообращения, в патогенезе гипертонии [46].

Поэтому, при создании системы поддержки принятия решений для больных с АГ целесообразно использовать методы, позволяющие оценивать текущее состояние ВНС. Одним из непрямых способов оценки функционирования ВНС является оценка ВСР [38]. Сердечный ритм меняется от удара к удару, в связи с постоянным процессом адаптации, запускаемым ВНС. Эти изменения могут быть оценены вариабельностью R-R интервалов. Как правило, ВСР определяется колебаниями ритма сердца относительно среднего значения [18].

В работе научной группы Прохорова М.Д. [28] отмечается важность создания модели сердечно-сосудистой системы для качественного и количественного описания. Указывается сложность, нестационарность и нелинейный характер систем биологической природы. Приводится тот факт, что существует мало математических моделей сердечно-сосудистых систем. При этом, среди существующих моделей система барорефлекторной регуляции АД, как правило, моделируется линейными дифференциальными уравнениями [115]. Это не позволяет описывать устойчивые автоколебательные процессы, которые характерны для барорефлекторной регуляции. С другой стороны имеются работы, использующие математические модели в виде нелинейных дифференциальных уравнений, которые демонстрируют устойчивые автоколебания [134].

Возможности модели, предлагаемой научной группы Прохорова, изучаются путем сравнения результатов статистического и спектрального анализа данных ВСР, полученных при использовании модели и при использовании реальных данных. Подчеркивается информативность этих оценок в оценке функционального состояния регуляторных систем сердечно-сосудистой системы. Математическая модель реализована в виде четырех дифференциальных уравнений первого порядка. Структурная схема предложенной модели представлена на рисунке 1.2.

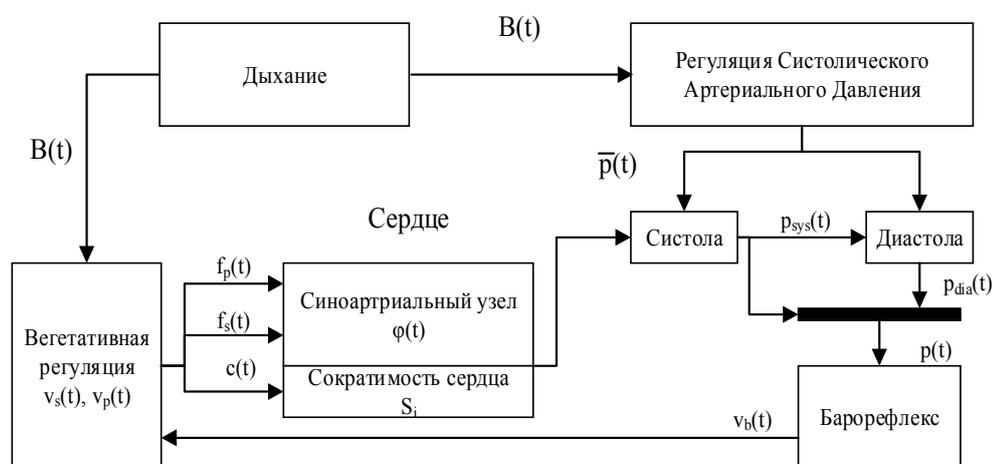


Рисунок 1.2 – Структурная схема модели автономной регуляции сердечно-сосудистой системы [28]

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\varphi(t)}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s(t) f_p(t), \\ \frac{dp_{dia}(t)}{dt} = -\frac{p_{dia}(t)}{R(t)C}, \\ \varepsilon \frac{d\bar{p}(t)}{dt} = -\bar{p}(t) + f(\bar{p}(t - \tau)) + k_m^r B(t), \\ \frac{dc(t)}{dt} = -\frac{c(t)}{\tau_c} + k_c^s v_s(t - \theta_c) \end{array} \right. , \quad (1.1)$$

где $\varphi(t)$ - фаза сердечного сокращения, T_0 - период сокращений денервированного сердца (0.55 с), $f_s(t)$ и $f_p(t)$ влияния симпатического и парасимпатического отделов, $p_{dia}(t)$ - давление в диастолическую фазу сердечного сокращения, $R(t)$ - сопротивление периферических сосудов, C - эластичность аорты, $\bar{p}(t)$ - среднее АД, $c(t)$ - концентрация норадреналина в сердечной мышце, v_s - активность симпатической регуляции, θ_c - временная

задержка, вызванная временем развития реакции сердца на изменение концентрации норадреналина в мышечной стенке.

Стоит отметить, что одним из параметров в динамической модели выступает длительность предыдущего сердечного цикла. Так, этот параметр входит в расчетную форму систолического АД $p_{sys}(t)$ и функции сократимости сердца $S(t)$

$$p_{sys}(t) = D_{i-1} + S(t) \frac{(t-T_{i-1})}{T_{sys}} * \exp\left(1 - \frac{(t-T_{i-1})}{T_{sys}}\right) + k_p^M \bar{p}(t) \quad , \quad (1.2)$$

где D_{i-1} – величина диастолического давления в конце предыдущего цикла, T_{i-1} – длительность предыдущего сердечного цикла, T_{sys} – длительность систолы (0.125 с).

С другой стороны, в диссертации Анисимова [2] приводится формализованная зависимость АД от времени распространения пульсовой волны

$$P = \frac{1}{a} \ln\left(\frac{L^2 \rho d}{h E_0}\right) - \frac{2}{a} \ln T \quad , \quad (1.3)$$

где P – давление крови, a – коэффициент, описывающий свойства сосудистой стенки, L – длина участка артерии, ρ – плотность крови, d – внутренний диаметр сосуда, h – толщина стенки сосуда, E_0 – начальное значение модуля упругости стенки сосуда, T – время распространения пульсовой волны.

Данная формула основана на законе Моенса-Кортевега для крупных сосудов, эмпирическим соотношением взаимосвязи модуля упругости и давления и допущением о постоянстве скорости распространения пульсовой волны на конечном участке артерии. При этом влияние частоты сердечных сокращений не учитывается [66; 99]. Однако Анисимовым отмечается, что однозначное определение взаимосвязи давления и времени распространения пульсовой волны достаточно сложно. Это в первую очередь связано с тем, что ряд показателей (в том числе пол, возраст) значительно влияют на сосуды и время распространения пульсовой волны. При этом с учетом

индивидуальной калибровки, вышеупомянутую взаимосвязь можно использовать для оценки динамики АД.

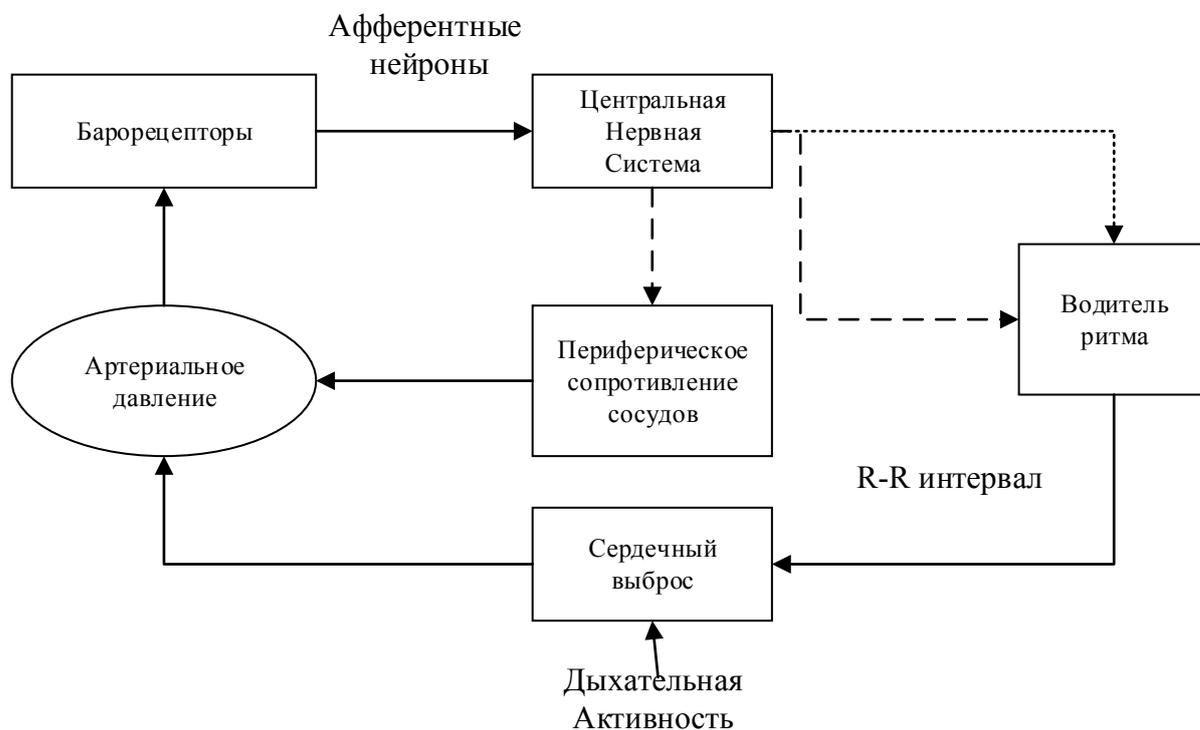


Рисунок 1.3 – Структурная схема системы регуляции артериального давления

Так же в работе представлена система регуляции АД в виде саморегулирующейся системы с отрицательной обратной связью. Эта схема показана на рисунке 1.3. На рисунке точечной линией обозначена быстрая регуляция посредством блуждающего нерва, пунктирной линией обозначено влияние симпатического отдела – медленная регуляция. В этой системе барорецепторы, которые отслеживают изменения уровня АД, посылают сигналы в нервный центр мозга, который отвечает за сужение (или расширение) сосудов. Затем опосредовано (через блуждающий нерв) перестраивается частота сердечных сокращений (ЧСС). В свою очередь, частота сердечных сокращений влияет на объем сердечного выброса, который совместно с периферическим сопротивлением определяет текущее значение АД. Таким образом, формируется замкнутая система регуляции АД. Также в работе показано влияние ЧСС на изменение времени распространения пульсовой волны. Данное влияние было рассмотрено на модели Windkessel [126]. В этой модели параметры сердечно сосудистой

системы заменяются аналогичными параметрами из электрических схем. Отмечен линейный характер связи времени распространения пульсовой волны и периодов R-R интервалов.

В ряде работ отмечается умеренная прогностическая значимость ВСР [7]. Однако совместно с другими методиками, в том числе при сочетании традиционных оценок параметров ВСР во временной и частотной областях с нелинейными оценками, возможно обеспечение более точной идентификации пациентов, относящихся к группе риска [92]. Для уменьшения влияния ситуационных отклонений на результаты диагностики целесообразно использование в исследованиях функционально-нагрузочных проб. В этом случае при выборе нагрузки, активирующей реакцию проблемной функции, можно получить информацию, наиболее полно отображающей патофизиологическое состояние больного [18].

Примером такой функциональной нагрузки может выступать пассивная ортоклиностатическая проба. Это экспериментальный способ выявления реакции организма на переход из горизонтального положения в вертикальное (головой вверх) и обратно. Реакции организма в норме и при патологии, в том числе механизмы вегетативной реактивности (нервной регуляции), возникающие в ответ на пассивную ортоклиностатическую нагрузку и реализующие ответ сердечно-сосудистой системы, хорошо изучены [4; 42; 128].

У здоровых людей при выполнении этой пробы «снижается систолическое давление (в среднем на 5-10 мм. рт. ст.) и среднее АД (в среднем на 3 мм. рт. ст.), существенно возрастает ЧСС (в среднем на 17% от исходной), значительно уменьшается ударный индекс (в среднем на 20% от исходного), сокращается объем циркулирующей крови, почечный кровоток и клубочковая фильтрация» [4]. Патологическая реакция при выполнении данной пробы выражается либо в более заметном, чем в норме, изменении АД и учащении пульса, либо в извращении характера ответной реакции. При этом, создается возможность сопоставления изменений ВСР при

ортостатической и клиностатической нагрузках с известными физиологическими реакциями сердечно-сосудистой системы [154].

Таким образом, определены основные проблемы, возникающие при построении систем диагностирования заболеваний, обусловленных нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. Показано, что существующие системы диагностики артериальной гипертонии имеют ряд ограничений, связанных с изменчивостью показателя артериального давления, трудностями в использовании систем длительного мониторинга и малой инерционностью систем, основанных на антропоморфных показателях и факторов окружающей среды. Рассмотрены математические и структурные модели регуляции сердечно-сосудистой системы. Выявлена перспективность сочетания традиционных оценок вариабельности сердечного ритма во временной и частотной областях с нелинейными оценками. Обосновано использование сигналов сердечного ритма с применением функционально-нагрузочных проб в качестве метода диагностики заболеваний, обусловленных нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.

1.3. Ограниченность существующих методов обработки биомедицинской информации сигналов вариабельности сердечного ритма

Одним из распространённых методов исследования взаимосвязи сердца и ВНС является оценка ВСР. Сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) является электрическим проявлением сократительной активности сердца. Временной ряд ЭКГ наиболее известный, признанный и используемый биомедицинский сигнал.

Основные составляющие ЭКГ [29] показаны на рисунке 1.4: зубец P, комплекс QRS, и зубец T, которые обусловлены деполяризацией предсердий, деполяризацией желудочков и реполяризацией желудочков, соответственно.

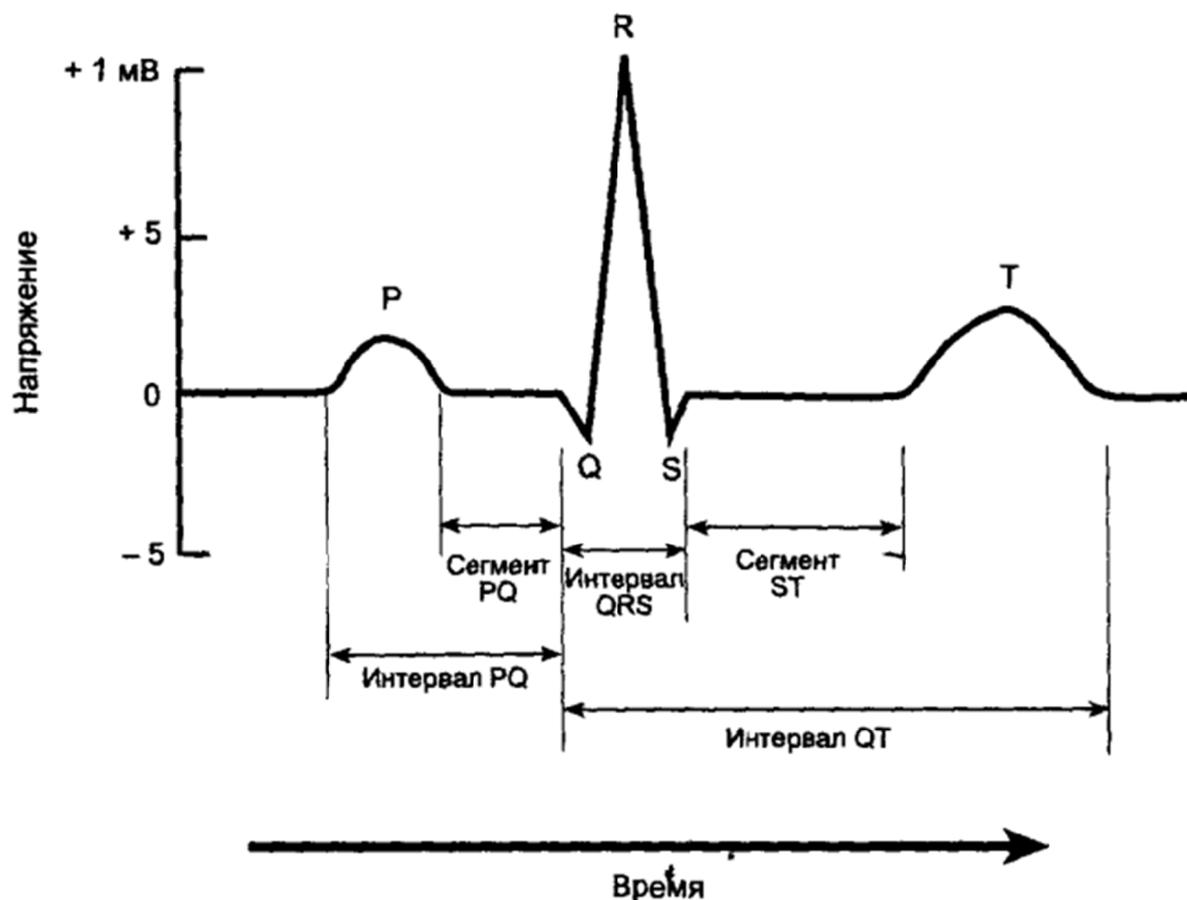


Рисунок 1.4 – Стандартный вид сегмента ЭКГ [29]

Сигнал ВСР, определяемый изменениями межимпульсных интервалов электрокардиограммы, является одним из наиболее важных маркеров состояния вегетативной нервной системы. В настоящее время из всей ЭКГ чаще всего берется на исследование R-R интервал. Используемые сегодня методики подразумевают измерение общей вариабельности R-R интервалов и амплитуды формирующих ее колебательных составляющих.

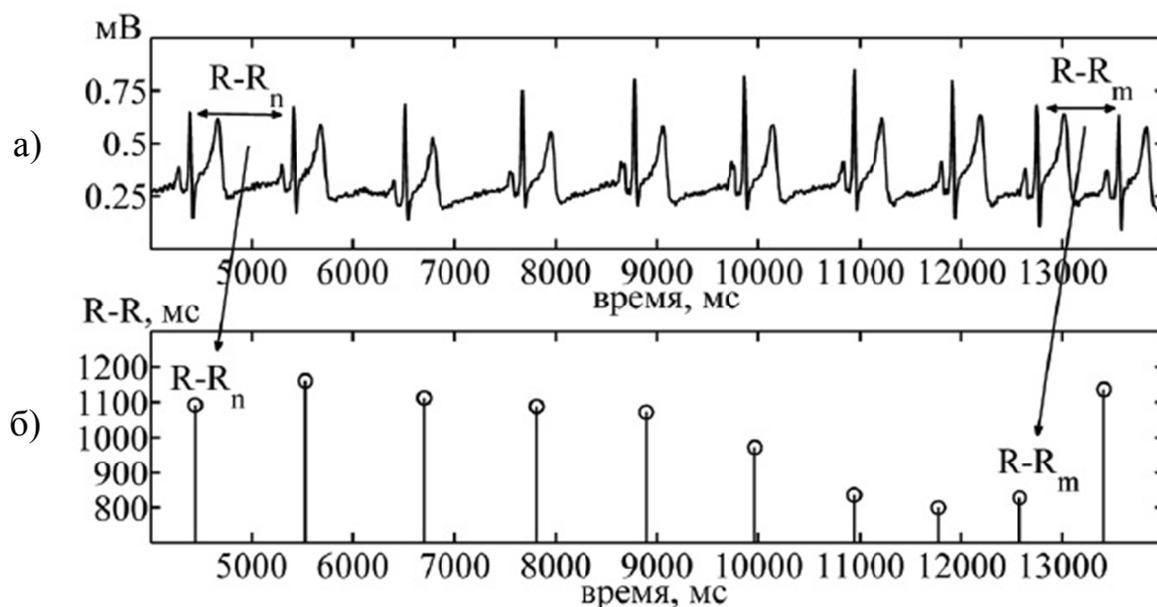


Рисунок 1.5 – Формирование сигналов ВСР [22]

На рисунке 1.5 а) расположен сигнал ЭКГ, рисунке 1.5 б) – сигнал ВСР. По оси абсцисс откладывается время регистрации R-R интервала, по оси ординат – длительность R-R интервала в миллисекундах. Стрелками обозначены интервалы между R-R зубцами, соответствующие элементам сигнала ВСР. Обнаружение R-зубцов ЭКГ и измерения продолжительностей кардиоинтервалов в современных диагностических комплексах осуществляются программными способами с погрешностью не более ± 1 мс [123].

Детальный анализ сигналов ВСР позволил разработать подход, основанный на положениях биологической кибернетики. Наиболее простой является двухконтурная модель регуляции сердечного ритма. Два контура (центральный и автономный) взаимосвязаны и регулируют синусовый узел. Симпатические нервные и гуморальные связи обеспечивают прямую связь между центральным и автономным контурами. При этом обратная связь осуществляется путем афферентных импульсов, приходящих от рецепторных зон органов и тканей, хеморецепторов и барорецепторов [6].

ВСР отражает работу «серечно-сосудистой системы и работу механизмов регуляции целостного организма, в частности общей активности

регуляторных механизмов, нейро-гуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы» [5]. Нарушение этих систем регуляции происходит при психоэмоциональном стрессе и психоневрологических заболеваниях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также нарушениях, которые могут опосредованно влиять на состояние вегетативной и центральной нервной системы, и на механизмы гуморальной регуляции.

На протяжении многих лет, ВСР является одним из самых многообещающих маркеров функционирования сердечной деятельности. Неинвазивность, простота в получении сигналов, чувствительность делают вариабельность сердечного ритма практичным и широко применимым методом. В некоторых работах, посвященных оценке ВСР, указано на значимость этого сигнала в получении знаний об изменениях в механизмах контроля артериального давления при гипертонии [52]. Параметры ВСР могут быть чувствительными к нарушениям регуляции вегетативной нервной системы и выступать в качестве ранних индикаторов этих нарушений [9].

Опыт обработки сигналов ВСР был обобщен в методически рекомендациях отечественных и зарубежных ученых [6; 112]. В современных работах обычно используют пакет программного обеспечения Kubios для извлечения связанных с ВСР параметров [107]. Эта программа позволяет вычислять ряд параметров во временной (статистические параметры) и частотной (HF, LF, VLF) областях, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии [112], а также ряд нелинейных параметров, таких как график Пуанкаре, Энтропии (Шеннона, Сэмповала и Аппроксимированная) [23; 116].

В настоящее время в роли альтернативы традиционному Фурье-анализу для получения спектральных показателей выступает вейвлет-анализ. Преимущество вейвлет-анализа перед Фурье-анализом и параметрическими методами при обработке быстроменяющихся сигналов в частотном

диапазоне соответствующему основным спектральным показателям ВСП с использованием пакетного вейвлет-преобразования на модельных сигналах было показано в исследовании [48]. Сравнительный анализ сигналов ВСП различной длительности методами Фурье-анализа и с помощью дискретного вейвлет-преобразования был проведен в работе [87]. Было показано, что результаты Фурье-анализа зависят от длительности сигнала и наиболее точные оценки получатся для сигналов длительности равной степени двойки. В то же время на точность результата вейвлет-преобразования длительность сигнала не влияет. Были показаны возможности двойного вейвлет-преобразования для изучения динамики изменения низкочастотных спектральных компонент на модельных и реальных сигналах [61].

Помимо стандартных спектральных оценок ВСП, вейвлет-преобразование можно использовать для получения дополнительных временных рядов HF(t), LF(t) и VLF(t). Так в работе [58] предлагается в качестве дополнительных параметров использовать параметры энтропий Шеннона для временных рядов, полученных с помощью вейвлет-преобразования. Особо стоит отметить возможности использования параметров функционала LF/HF(t) [1; 31; 86].

За последнее десятилетие было проведено множество работ посвященных анализу параметров variability сердечного ритма у больных, страдающих артериальной гипертонией. Авторы этих работ – научные группы России, Европейских стран (Венгрия, Италия, Германия, Дания, Польша, Финляндия, Бельгия), Индии, Канады, Японии и других стран [94].

В группе под руководством Virtanen [130] были проанализированы данные практически здоровых добровольцев с нормальным АД ($n = 105$, здесь и далее n – размер выборки) и пациентов, страдающих АГ ($n=191$), обоих полов в возрасте от 34 до 54 лет. Сигналы ВСП регистрировались в течение 5 минут в состоянии покоя. Анализировались следующие параметры

BCP: RMSSD, SDNN, HF, LF и VLF. Было показано, что параметры RMSSD и SDNN ниже у пациентов, страдающих АГ.

Команда Ruediger [147] использовала данные добровольцев с нормальным АД (n=20) и пациентов, страдающих АГ (n=20), в возрасте от 19 до 42 лет. Было проведено сравнение данных в состоянии покоя и при умственной нагрузке. Анализировались линейные параметры BCP во временной и в частотной областях. В частотной области в состоянии покоя и при умственной нагрузке у пациентов, страдающих АГ, наблюдались увеличенное значение мощности LF. Во временной области параметры среднее значение R-R интервалов и ЧСС были ниже у пациентов, страдающих АГ.

Neumann и др. [155] анализировали данные для трех групп: добровольцы с нормальным АД (n=40), пациенты, страдающие АГ (n=40) и пациенты с гипертонией, вызванной присутствием врача (синдром белого халата) (n=40). Возраст испытуемых составил от 40 до 70 лет. При этом пациенты, страдающие гипертонией, не проходили курс терапии в течении двух месяцев, предшествующих исследованию. Для каждого испытуемого рассматривались шестиминутные записи ЭКГ, при этом условия съема не уточнялись. Анализировались линейные параметры BCP во временной и частотной областях (LF, HF, LF/HF). Показано, что у обеих групп пациентов с гипертонией наблюдалось уменьшение активности парасимпатической нервной системы. При этом для этих групп показатели HF и LF были ниже, а отношение LF/HF значительно выше, по сравнению с аналогичными показателями у добровольцев с нормальным давлением.

В исследовании, проводимом под руководством Prakash [127], анализировались три группы испытуемых по 25 человек каждая: добровольцы с нормальным АД, средний возраст 48 ± 12 лет; пациенты, страдающие АГ и не проходившие курс терапии, средний возраст 50 ± 12 лет; и добровольцы с повышенным давлением (130–139/85–89 мм. рт. ст.), возраст 46 ± 13 лет. Каждая группа состояла из 15 мужчин и 10 женщин.

Сравнивались пятиминутные записи ВСР в состоянии покоя лежа и стоя. Анализировались линейные параметры во временной области (в том числе SDNN) и в частотной (LF, HF). У пациентов, страдающих АГ, наблюдались меньшие значения параметров LF, HF и SDNN и уменьшение разброса ВСР при смене позы. Для добровольцев с повышенным давлением наблюдалось увеличение параметра LF.

Исследователи под руководством Fagard [146] изучали большую группу пациентов страдающих скрытой гипертонией, гипертонией «белых халатов» и устойчивой гипертонией (n=1379) обоих полов в возрасте от 24 до 59 лет. Проводилось сравнение 15-ти минутных записей сигналов ВСР в положении лежа и в положении стоя. Анализировались линейные параметры в частотной области (LF и HF). Для группы страдающих синдромом гипертонии «белых халатов» наблюдались увеличение активности симпатического отдела ВНС и уменьшение активности парасимпатического отдела. Для пациентов со скрытой гипертонией и устойчивой гипертонией наблюдалась нормальная вегетативная модуляция, хотя уровень HF был понижен.

В работе Ravithran и др. [91] анализировались две группы испытуемых мужского пола со средним возрастом 39 ± 7 лет: добровольцы (n=17) с нормальным уровнем давления ($111 \pm 7 / 71 \pm 5$ мм. рт. ст.); и пациенты (n=35), страдающие гипертонией ($155 \pm 17 / 101 \pm 8$ мм. рт. ст.) и не проходивших курс терапии. Сигналы ВСР регистрировались в положении покоя лежа в течение 5 минут. Артериальное давление измерялось в конце регистрации сигналов ВСР, через 2 минуты после вставания и после 5 минут в положении стоя. Анализировались линейные параметры во временной и в частотной областях. У больных, страдающих АГ, наблюдался значительно меньший уровень разброса ВСР, по сравнению с аналогичным показателем у добровольцев с нормальным уровнем давления. Различия в среднем значении длительности R-R интервалов были незначительными. Также у больных, страдающих гипертонией, наблюдался более низкий уровень мощности диапазона HF.

В работе [97] Çelik и др. анализировали 24-часовые записи ВСР и уровень С-реактивного белка. В исследовании приняли участие практически здоровые добровольцы ($n=34$) со средним возрастом 58 ± 11 лет, из них 18 мужчин; и пациенты, страдающие АГ ($n=121$), средний возраст 59 ± 11 лет, из них 60 мужчин. Сравнивались линейные параметры ВСР. Было показано, что для группы пациентов, страдающих АГ разброс ВСР ниже, а уровень среднего значения С-реактивного белка был повышен. Это позволило авторам сделать вывод о том, что гипертония сопровождается воспалительными процессами и связана с нарушением баланса сердечной автономной функции.

В исследовании, описанном в работе [54], приняли участие 184 испытуемых. Из них группа пациентов, страдающих АГ ($n=86$), средний возраст 43 ± 10 лет, из них 44 мужчины; и добровольцы с нормальным уровнем АД ($n=98$), средний возраст 44 ± 9 лет, из них 50 мужчины. Проводились 20-ти минутные исследования с регистрацией сигналов ВСР, из них 10 минут в состоянии покоя лежа, 10 минут при выполнении пассивной ортостатической пробой, угол наклона 70° . Исследования проводились утром. Анализировались параметры в частотной области. Было отмечено статистически значимое увеличение мощности LF во время выполнения пассивной ортостатической пробы.

Результаты многолетнего исследования описаны в [95]. Анализировались данные большого числа испытуемых ($n=11061$). Две группы – добровольцы с нормальным уровнем давления и пациенты, страдающие АГ. Проводилось сравнение оценок временных рядов ВСР зарегистрированных с промежутком в 9 лет. Для оценки использовались данные ВСР, зарегистрированные в состоянии покоя лежа. При этом для анализа учитывался временной интервал от 2-ой минуты исследования до 6-ой. Использовались линейные оценки во временной области (среднее значение R-R интервалов, RMSSD, SDNN) и в частотной области. Отмечено, что у пациентов, страдающих АГ, наблюдается снижение разброса сигналов

ВСП. Было также показано, что у добровольцев с нормальным уровнем давления, у которых наблюдается пониженный уровень разброса сигналов ВСП, через 9 лет развивается артериальная гипертония. Таким образом, авторами отмечается роль ВНС в развитии АГ.

Исследование возрастных изменений на параметры ВСП было показано в [57]. В исследовании приняли участие 89 пациентов, страдающих АГ I и II степени (уровень диастолического АД от 90 до 110 мм. рт. ст.) и не проходящих терапию. Возраст участников исследования от 18 до 74 лет. Участники были разделены на две группы: младше 60 лет (n=57) и старше 60 лет (n=32). Анализировались 20-ти минутные записи ВСП в положении лежа и 10 минутные записи в положении стоя. В качестве параметров рассматривались спектральные показатели. Для участников старше 60 лет наблюдались пониженные значения мощностей LF и HF. Так же было отмечено увеличение мощности LF и уменьшение мощности HF при переходе в стоячее положение.

В работе [129] анализировались данные больных, страдающих эссенциальной АГ (n=250) с удлинённым интервалом QT и с интервалом QT нормальной длительности. Анализировались 24-часовые записи ВСП. В качестве анализируемых параметров выступали оценки во временной и частотных областях. Параметры ВСП во временной области (SDNN, RMSSD и pNN50) были значительно ниже у пациентов с удлинённым интервалом QT. По мнению авторов, это указывает на повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование гипертонии в подростковом возрасте описано в [63]. Рассматриваются данные двух групп подростков в возрасте от 14 до 19 лет: подростки, страдающие эссенциальной гипертонией (n=22) и практически здоровые подростки (n=22). Изучались 24 часовые записи ВСП. Анализ проводился отдельно для фаз бодрствования и сна. В качестве параметров выступали спектральные показатели. Подростки, страдающие эссенциальной гипертонией, имели пониженные значения показателей мощности в HF

диапазоне и повышенные значения мощности в диапазоне LF и отношение LF/HF. Во время сна у подростков, страдающих эссенциальной гипертонией, наблюдались пониженные значения мощности HF и высокие значения отношения LF/HF. Таким образом, авторы делают вывод о наличии нарушений вегетативной регуляции у подростков, страдающих эссенциальной гипертонией, в течение дня и ночи.

Интерес научных групп к анализу нарушений вегетативных регуляций при АГ подтверждает актуальность данного направления. Однако имеющиеся результаты нельзя в полной мере использовать в клинической практике для экспресс-диагностики АГ.

Имеется ряд работ, анализирующих параметры ВСР при разных функциональных состояниях [14; 36; 39]. При этом, как правило, предпочтение отдается дисперсионному анализу каждого параметра в отдельности, хотя использование комбинаций параметров позволяет улучшать полученные результаты [116]. Целесообразно использовать для диагностики большее число параметров, характеризующих изучаемый процесс. Однако при этом избыточная информация усложняет процесс формирования экспресс-диагностики. В задачах классификации важным уменьшения размерности исходного вектора данных без потери полезной информации. При этом не существует единого подхода для отбора наиболее информативных параметров: есть работы объединяющие параметры в группы по каким-либо критериям [67], либо использующие полный перебор комбинаций в рамках группы параметров [77]; работы, в которых избыточные параметры удаляются на основе корреляционного анализа [13; 118]; последовательное добавление или удаление переменных [51]. В некоторых работах, для поиска наиболее значимых параметров используется метод главных компонент [86]. Сравнение возможностей разных подходов, как правило не проводится.

Альтернативой полному перебору может выступать эвристический подход генетического программирования. Этот подход использует

Дарвиновские эволюционные стратегии для улучшения полученных решений [105]. Этот подход зарекомендовал себя в решении разнообразных задач, таких как непрямая оценка АД по данным ВСР и фотоплетизмографии [138], автоматизированного конструирования новых значимых параметров для классификации числовых последовательностей [88] и автоматическое определение эпилептических припадков по данным сигнала электроэнцефалографии [49].

Открытым также остается вопрос об использовании определенного метода машинного обучения в рамках конкретной задачи. При этом исследователи либо используют определенный метод машинного обучения, например дискриминантный анализ [13; 14; 116], или метод опорных векторов [85; 124; 135]. Также встречаются работы, в которых происходит сравнение возможностей различных методов машинного обучения в рамках одной задачи на эталонных выборках [47; 118]. Насколько известно, подобных исследований при анализе данных пациентов с АГ не проводилось.

Таким образом, проведен обзор актуальных исследований, посвященных поиску связи нарушений вегетативной регуляции и артериальной гипертензии. Показана ограниченность подходов к извлечению биомедицинской информации из сигналов ВСР. Проанализированы основные используемые алгоритмы для решения задач уменьшения признакового пространства. Выявлено, что имеющиеся в настоящее время методики носят общий характер, а исследование уменьшения признакового пространства для параметров ВСР проводится весьма ограниченно.

1.4. Формулировка цели и постановка задач исследования

Проблема экспресс-диагностики АГ, а также экспресс-оценки эффективности лечения, к сожалению, остается актуальной из-за большой распространённости данного заболевания. Создание информационной

системы для поддержки принятия решения позволит повысить эффективность реабилитационного процесса при нейроэлектростимуляции. Однако в настоящий момент остается не решенным ряд проблем, связанных с ограниченностью систем нейростимуляции, методов обработки биомедицинской информации и необходимостью разработки алгоритмов поддержки принятия решений. Поэтому настоящая работа направлена на решение подобных проблем.

Цель исследования: создание информационной системы поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, которая включает экспресс-диагностику артериальной гипертонии, оценку эффективности лечения при использовании неинвазивной нейроэлектростимуляции и прогнозирование состояния пациента.

Задачи исследования:

1. Исследование использования сигналов variability сердечного ритма для диагностирования артериальной гипертонии, зарегистрированных в ходе ортоклиностаических исследований
2. Разработка методики формирования комплекса диагностически значимых параметров variability сердечного ритма для экспресс-диагностики артериальной гипертонии.
3. Разработка алгоритмов поддержки принятия решения для экспресс-диагностики артериальной гипертонии с применением методов машинного обучения на основе комплекса диагностически значимых показателей variability сердечного ритма.
4. Разработка биотехнической системы, для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы.
5. Проведение экспериментальной апробации биотехнической системы и разработанных алгоритмов поддержки принятия решений.

ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИГНАЛОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

2.1. Программа и методика исследований.

Были использованы клинические результаты двух групп добровольцев-испытуемых, практически здоровых и пациентов, страдающих АГ II–III степени. Лабораторные и функциональные исследования этих испытуемых выполнены в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн (г. Екатеринбург). Группа практически здоровых пациентов состояла из 28 человек, группа больных – из 40 человек.

Из исследования исключались пациенты с печеночной недостаточностью, тяжелой почечной недостаточностью (находившиеся или находящиеся на гемодиализе), с сахарным диабетом I типа, с диффузными заболеваниями соединительной ткани, недостаточностью кровообращения III-IV степени по классификации NYHA [70], дыхательной недостаточностью, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (в течение шести месяцев до момента обследования), эпизод нестабильной стенокардии или инфаркт миокарда (в течение шести месяцев до момента обследования), имеющие постоянную форму фибрилляции предсердий, с имплантированным искусственным водителем ритма, с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, женщины в период беременности и лактации.

Для регистрации ЭКГ использовался соответствующий канал записи электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан-131-03»; изменение пространственного положения пациентов осуществлялось с помощью поворотного стола Lojer (Vammalan Konepaja DY, Финляндия); регистрация давления проводилась с помощью профессионального тонометра OMRON HEM-907 (Omron Healthcare, Япония).

Клинические данные были зарегистрированы в трех функциональных состояниях. Во время первого состояния испытуемый спокойно лежит на поворотном столе (состояние F). Во втором состоянии головной конец стола поднимается до 70° от горизонтального положения (состояние O). В третьем состоянии испытуемый возвращается в горизонтальное положение (состояние K). Продолжительность записи сигнала в каждом состоянии составляла 300 секунд. Общая схема исследований представлена на рисунке 2.1.

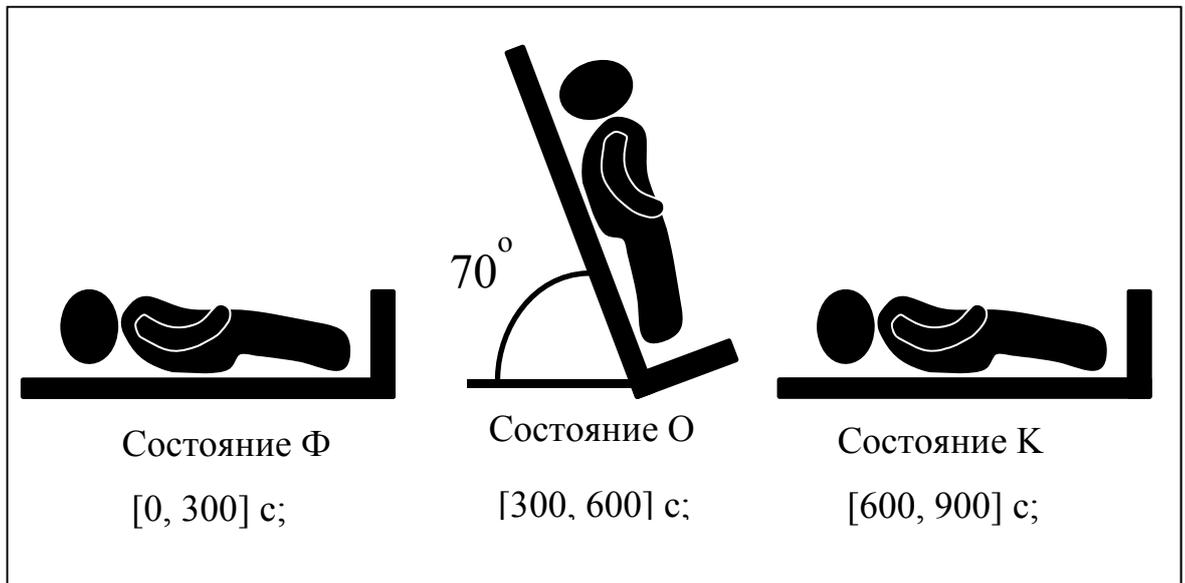


Рисунок 2.1 – Схема проведения исследований

В работе оценивается диагностическая возможность комбинаций различных оценок сигналов ВСП. Перед оценкой параметров ВСП из временных рядов R-R, были удалены выбросы. Выбросы могут быть вызваны нарушением синусной регуляции сердечного ритма и/или артефактами при регистрации сигнала. Под выбросами в настоящей работе принимались значения R-R интервалов, отличающиеся от среднего значения временного ряда более чем на три величины стандартного отклонения. При этом стоит отметить, что среди всех сигналов было удалено меньше чем 1.7% данных. Очищенный от выбросов сигнал обозначается как *NN* (Normal-to-Normal). В работе оценивается диагностическая возможность различных параметров

ВСР. К основным параметрам сигналов ВСР относят: статистические, геометрические, спектральные и нелинейные [22].

Статистические параметры

Статистические параметры применяются для прямой количественной оценки временных рядов сигналов ВСР. К статистическим параметрам общие показатели временного ряда ВСР, такие как среднее и стандартное отклонение. А также, показатели специфичные для рядов ВСР, в которых учитывается взаимосвязь между последующими интервалами [27].

M , мс – среднее значение (R-R) интервалов, которое обратно пропорционально усредненной частоте сердечных сокращений на наблюдаемом временном отрезке ($ЧСС - HR$)

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N NN_i, \quad (2.1)$$

$$HR = \frac{1}{M}; \quad (2.2)$$

где N – количество элементов временного ряда NN , NN_i – i -ый отсчет этого ряда;

$SDNN$, мс – среднеквадратическое отклонение всех (R-R) интервалов на наблюдаемом временном отрезке. Данный параметр позволяет оценить степень разброса (вариабельности).

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (NN_i - M)^2}; \quad (2.3)$$

CV – коэффициент вариации, отношение СКО к среднему значению, выраженное в процентах

$$CV = \frac{SDNN}{M} \cdot 100\%; \quad (2.4)$$

$RMSSD$, мс – находится среднее значение суммы квадратов разности последовательность отсчетов временного ряда NN . Из полученного выражения выделяется квадратный корень. Данный параметр связывают с краткосрочными изменениями в ВСР и соответствует компонентам ВСР, контролируемых блуждающим нервом. Мониторинг этого параметра позволяет лучше контролировать процесс тренировки [90]

$$RMSDD = \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N-1} (NN_{i+1} - NN_i)^2 \right]^{0,5}; \quad (2.5)$$

$NN50$ – количество пар последовательных отсчетов временного ряда NN на интервале наблюдения, различающихся более чем на 50 мс; Этот параметр также связан с краткосрочными изменениями и оценивает высокочастотные колебания в сигнале ВСР.

$pNN50, \%$ – отношение оценки $NN50$ к общему количеству пар последовательных отсчетов временного ряда NN , является инвариантной по отношению к длине временного ряда.

Геометрические параметры

Вариационные (или геометрические) параметры основаны на анализе закона распределения (R-R) интервалов как случайных величин. Для этого строят гистограммы распределения величин (R-R) интервалов в координатах «длительность (R-R) интервалов»/ «количество (R-R) интервалов». Рекомендуемая ширина бина гистограммы – 50 мс [17].

Мода $M0$, мс – для исследуемого временного ряда (ВР) это такое значение (R-R) интервала, которое наиболее часто встречается на интервале наблюдения. Данный параметр физиологически трактуется как наиболее вероятное значение кардиоритма на интервале наблюдения. При нормальном распределении временного ряда (R-R) интервалов $M0$ мало отличается от математического ожидания M .

Амплитуда моды $AM0, \%$ – это число (R-R) интервалов, соответствующих значению моды, в% к объему выборки ВР. Физиологическая трактовка этого показателя связана со степенью активации симпатического отдела ВНС которая обуславливает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца.

Вариационный размах VR , мс – отражает степень вариативности значений (R-R) интервалов в исследуемом временном ряде. Он вычисляется по разности максимального (R-R)макс и минимального (R-R)мин значений (R-R) интервалов. При наличии аритмий, асистола и/или артефактов этот

показатель может быть искажен. В соответствии с рекомендациями, при вычислении VR следует отбрасывать маловероятные значения (R-R) интервалов, если соответствующая высота бина гистограммы составляет менее 3 процентов от общего количества (R-R) интервалов в рассматриваемом временном ряде. В физиологическом смысле показатель VR связывают с активностью парасимпатического отдела ВНС.

Три вышеупомянутых показателя используются для составления ряда вторичных индексов, определенных согласно рекомендациям.

- $ИН (SI)$, у.е. – индекс напряжения регуляторных систем, который отражает «степень централизации управления ритмом сердца» [6]. В нормальных условиях определяется соотношением влияний симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В ряде исследований данный параметр используется для объективизации эффективности терапии тревожных расстройств у пациентов с повышенной тревожностью

$$ИН = \frac{AM_0}{2M_0 \cdot VR}; \quad (2.6)$$

- $ИВР (IAB)$, у.е. – индекс вегетативного равновесия – может быть использован для определения соотношения между активностями симпатического и парасимпатического отделов ВНС. В норме значения этого показателя находятся в интервале (100-300) у.е, а повышенные значения свидетельствуют об увеличении тонуса симпатического отдела

$$ИВР = \frac{AM_0}{VR}; \quad (2.7)$$

- $ВПП (ARI)$, у.е. – вегетативный показатель ритма, показатель, который оценивает смещение вегетативного баланса. Небольшие значения ВПП – 6 у.е. и меньше – указывают на преобладание парасимпатической активности

$$ВПП = \frac{1}{M_0 \cdot VR}; \quad (2.8)$$

- $ПАПП (IARP)$, у.е. – показатель адекватности процессов регуляции, который оценивает «степень централизации управления ритмом» [6] и

соответствий изменений уровня функционирования синусового узла (функции автоматизма) на изменение симпатической активности

$$\text{ПАПР} = \frac{AM_0}{M_0}. \quad (2.9)$$

Спектральные показатели (Фурье анализ)

Спектральный анализ применяется для получения количественной оценки периодических процессов в сердечном ритме. При спектральном анализе сигналов ВСП выделяют следующие спектральных компоненты, согласно российским и западным стандартам [6; 112]:

- диапазон High Frequency *HF* – от 0.40 до 0.15 Гц;
- диапазон Low Frequency *LF* – от 0.15 до 0.04 Гц;
- диапазон Very Low Frequency *VLF* – от 0.040 до 0.003 Гц.

При анализе данных холтеровских исследований (суточный мониторинг) дополнительно вводят диапазон ультра низкочастотные (*ULF* – Ultra Low Frequency), содержащий частоты ниже 0.003 Гц.

Мощность высокочастотной составляющей спектра *HF* отражает активности парасимпатического отдела ВНС и автономного контура регуляции. Высокочастотные колебания сердечного ритма в спектре ВСП связаны с актом дыхания [44; 114; 132; 133].

Мощность низкочастотной составляющей спектра *LF*, по мнению Р.М. Баевского, характеризует преимущественно состояние симпатической регуляции сосудистого тонуса [41; 102; 149].

Мощность очень низкочастотной составляющей спектра *VLF* обусловлена влиянием на ритм сердца надсегментарных вегетативных структур («центрального» уровня регуляции), поскольку амплитуда этих волн тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [41; 151; 153].

Биологические ритмы, лежащие в том же диапазоне частот, что и *VLF* колебания ВСП, связаны с механизмами терморегуляции, колебаниями периферического сосудистого тонуса, активности ренина, секреции лептина

[89], что позволяет предполагать участие этих механизмов в генезе *VLF* колебаний. Существуют данные об увеличении мощности *VLF* при поражениях ЦНС, тревожно-депрессивных расстройствах [43].

В качестве спектральных показателей используются следующие величины:

- абсолютная спектральная мощность (мс^2) в каждом частотном диапазоне $HF(Fr)$, $LF(Fr)$ и $VLF(Fr)$;
- суммарную мощность спектра Total Power – $TP(Fr)$ (мс^2);
- нормированное значение мощности (%) в каждом частотном диапазоне в процентах от суммарной мощности спектра TP – $HF_n(Fr)$, $LF_n(Fr)$ и $VLF_n(Fr)$.

Также выделяют ряд вторичных индексов, использующих комбинации показателей мощностей *HF*, *LF* и *VLF*:

- индекс вегетативного баланса – $\frac{LF}{HF}$;
- индекс централизации ИЦ (*IC*)

$$\text{ИЦ} = \frac{HF+LF}{VLF}; \quad (2.10)$$

- индекс активации подкорковых нервных центров ИАП (*IAS*)

$$\text{ИАП} = \frac{LF}{VLF}. \quad (2.11)$$

Спектральные показатели (вейвлет-преобразование)

Для анализа нестационарных сигналов применяется вейвлет-преобразование, которое позволяет выявлять частотно-временные неоднородности исследуемых процессов как стационарных, так и нестационарных. Вейвлет-преобразование (*wt*) может быть использовано в качестве альтернативы Фурье (*Fr*) преобразованию [50]. Для оценки непрерывного вейвлет-преобразования использовался базисный вейвлет Гаусса восьмого порядка [113]. С помощью вейвлет-преобразования можно рассчитывать аналогичные базовые показатели:

- абсолютная спектральная мощность (мс^2) в каждом частотном диапазоне $HF(wt)$, $LF(wt)$ и $VLF(wt)$;
- суммарную мощность спектра Total Power – $TP(wt)$ (мс^2);
- нормированное значение мощности (%) в каждом частотном диапазоне в процентах от суммарной мощности спектра TP – $HF_n(wt)$, $LF_n(wt)$ и $VLF_n(wt)$;
- индекс вегетативного баланса – $LF/HF(wt)$.

Помимо этого, в качестве характеристик ВСП можно оценивать стандартные отклонения $SDHF$, $SDLF$, $SDVLF$ ВР рядов $HF(t)$, $LF(t)$, $VLF(t)$ интенсивностей периодических составляющих ВСП в диапазонах частот HF , LF и VLF , соответственно. А также стандартное отклонение $SDTP$, интенсивности суммарной мощности спектра

Дополнительно особенности вейвлет-преобразования ВСП можно анализировать по данным ВР индекса вегетативного баланса $F[\frac{LF(t)}{HF(t)}]$ [86]. Таким образом в качестве параметров локальных дисфункций АФ функционала $F[\frac{LF(t)}{HF(t)}]$ применяют количество дисфункций N_d , максимальное значение их амплитуды $(LF/HF)_{max}$ и интенсивность на интервале наблюдения $(LF/HF)_{int}$ [40].

Нелинейная динамика

Для анализа ВР традиционно применяется метод Херста, называемый также классическим методом нормированного размаха или R/S-методом. Херст установил, что нормированный размах R/S и длина ВР τ связаны степенным показателем H , названный показателем Херста. Этот показатель может принимать значения от 0 до 1. Значения $H > 0.5$ наблюдаются у персистентных ВР, т.е. таких в которых сохраняются тенденции к росту или убыванию. Если $H < 0.5$ — это означает антиперсистентность, т.е. склонность ВР к смене тенденции: рост сменяется убыванием и наоборот.

Для расчета лучше подходит метод накопленной дисперсии. Дисперсия имеет вид:

$$\text{Var} \left| \left(X(t_2) - X(t_1) \right)^2 \right| = \sigma^2 |t_2 - t_1|^{2H} \text{Var} \left| \left(X(t_2) - X(t_1) \right) \right|^2 = \sigma^2 |t_2 - t_1|^{2H}, \quad (2.12)$$

где H – показатель Херста, определяемый как угловой коэффициент из отношения $\log \sigma_{rms}(\Delta X) = c + H \log |s|$, $\sigma_{rms}(\Delta X)$ – среднеквадратичное отклонение приращений ΔX , соответствующих временному интервалу s , c – константа. При использовании этого метода требуется выполнение условия нормального распределения первых разностей (приращений) временного ряда [20].

Мультифрактальные оценки

Метод мультифрактального детрендрованного флуктуационного анализа (MFDFA) позволяет количественно оценивать фрактальные корреляционные свойства в нестационарных ВР [96]. Пошаговая реализация алгоритма метода MFDFA в среде MATLAB описана в [144] и в краткой форме воспроизводится ниже.

При проведении мультифрактального анализа методом MFDFA согласно методическим рекомендациям [3,7] использовались временные масштабы соответствующие следующим частотным диапазонам: VLF – очень низкочастотный диапазон 0.040–0.003 Гц – (25–300 сек); LF – низкочастотный диапазон – 0.15–0.04 Гц – (6.5–25 сек); Диапазон HF не оценивался из-за зашумленности [122].

Основные шаги алгоритма расчета параметров MFDFA

- оценка флуктуационных функций для q из диапазона $q=[-5,5]$

$$F_x(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \left[\frac{1}{s} \sum_{k=1}^s [NN(k) - NN_v(k)]^2 \right]^{q/2} \right\}^{1/q} \quad (2.13)$$

где NN_v локальный тренд в сегменте v , N_s число сегментов, s параметр масштаба;

- оценка показателя наклона H_x при построении флуктуационных функций от параметра s в логарифмических координатах для каждого значения q

$$F_{x(q,s)} \approx s^{H_x(q)}; \quad (2.14)$$

- оценка масштабирующего показателя $\tau(q)$

$$\tau(q) = q \cdot H_x(q) - 1; \quad (2.15)$$

- применение преобразования Лежандра для оценки функции плотности распределения вероятности спектра

$$D(\alpha) = q \cdot \alpha - \tau \quad (2.16)$$

На рисунке 2.2 представлен обобщенный вид мультифрактального спектра.

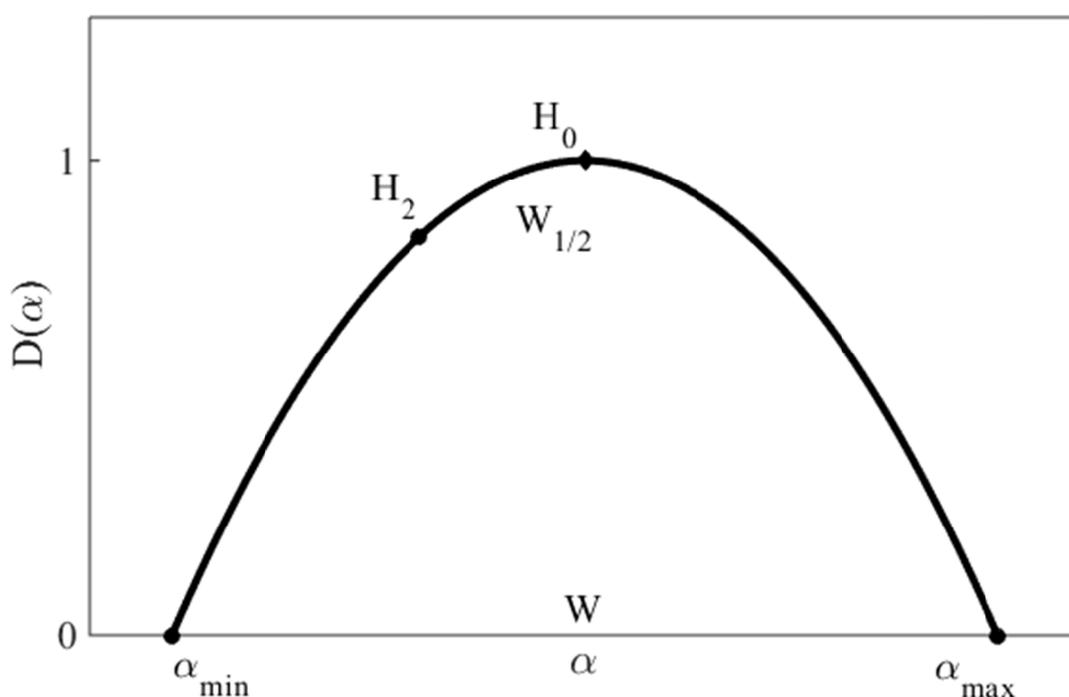


Рисунок 2.2 – Характерные мультифрактальные величины теоретического спектра

На рисунке 2.2 показатель H_0 характеризует наиболее вероятные флуктуации ВР на интервале наблюдения, H_2 – «степень корреляции», α_{min} – наименьшие флуктуации ВР на интервале наблюдения, α_{max} – наибольшие флуктуации ВР на интервале наблюдения. Ширина мультифрактального спектра W определяет разброс флуктуаций мультифрактального спектра на ВР интервале наблюдения [25; 78]. Так же в качестве параметра были проанализирована т.н. полуширина спектра $W_{1/2} = |H_2 - H_0|$ [122].

В различных работах показано, что вышеописанные мультифрактальные показатели могут выступать в качестве меры самоподобия ВР и отражать изменения в регуляторных системах организма при функциональных исследованиях [8; 80; 84].

2.2. Оценка диагностической значимости параметров вариабельности сердечного ритма

Перед проведением классификации методами машинного обучения были проведен статистический анализ параметров ВСР с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок (t) и парного критерия однородности Смирнова (ks). t-критерий Стьюдента позволяет оценить разность средних значений в двух выборках. При этом тест выдает значение $t=0$, если нулевую гипотезу о равенстве средних нельзя отвергнуть и 1 в противном случае. Низкие значения p-value говорят о неправдоподобности нулевой гипотезы. Данный тест применим только для нормально распределенных выборок. Применение критерия согласия Колмогорова показало, что для всех параметров во всех трех состояний данное условие выполняется с высокой степенью достоверности [11].

Парный критерий однородности Смирнова позволяет оценить правдоподобность нулевой гипотезы о том, что данные из двух выборок принадлежат одному распределению. Результат теста равный 1 и низкое значение p-value свидетельствуют о том, что нулевая гипотеза неправдоподобна.

В таблицах 2.1-2.3 представлены средние значения и стандартные отклонения всех 53 параметров для двух групп. Также в таблицах 2.1-2.3 представлены результаты применения критериев Стьюдента и Смирнова и соответствующие значения p-value [79].

Таблица 2.1. Статистический анализ для параметров ВСР в состоянии F

параметр	пациенты	добровольцы	p-value	t	p-value	ks
VLFn(Fr)	31±17	51±17	0.0000	1	0.0000	1

VLFn(wt)	32±18	53±18	0.0000	1	0.0000	1
AM0	37±11	53±17	0.0001	1	0.0002	1
HFfn(wt)	35±18	19±13	0.0001	1	0.0039	1
HFfn(Fr)	32±17	18±13	0.0003	1	0.0036	1
CV	8.5±6.3	4.5±2.5	0.0004	1	0.0000	1
SDNN	74±51	40±25	0.0005	1	0.0002	1
IAB	255±228	580±477	0.0010	1	0.0005	1
IARP	43±18	61±24	0.0012	1	0.0007	1
a2VLF	0.04±0.08	0.11±0.08	0.0016	1	0.0001	1
SI	148±133	337±298	0.0019	1	0.0018	1
SDLF	30±19	17±14	0.0019	1	0.0002	1
a0VLF	0.10±0.07	0.16±0.09	0.0020	1	0.0003	1
SDHF	35±37	14±13	0.0022	1	0.0001	1
SDTP	62±44	36±23	0.0023	1	0.0002	1
ARI	6.8±4.0	11.0±6.7	0.0042	1	0.0055	1
aminVLF	0.0±0.09	0.06±0.09	0.0061	1	0.0418	1
(LF/HF)max	76±77	147±125	0.0083	1	0.0148	1
IAS	1.9±2.7	0.7±0.7	0.0102	1	0.0039	1
VR	226±161	146±96	0.0105	1	0.0030	1
IC	4.4±7.4	1.3±1.1	0.0109	1	0.0000	1
RMSSD	66±83	29±29	0.0111	1	0.0003	1
LF(wt)	1412±1991	527±968	0.0156	1	0.0001	1
TP(Fr)	2251±2850	1016±1458	0.0198	1	0.0000	1
(LF/HF)int	7051±8677	15836±19249	0.0228	1	0.0923	0
WLF	0.58±0.35	0.42±0.25	0.0254	1	0.3114	0
TP(wt)	5165±9991	1594±2303	0.0301	1	0.0002	1
Nd	267±270	453±397	0.0307	1	0.1077	0
HF(Fr)	953±2024	251±527	0.0367	1	0.0000	1
LF(Fr)	818±1164	362±638	0.0379	1	0.0003	1
aminLF	0.12±0.15	0.23±0.24	0.0436	1	0.1273	0
HF(wt)	2872±8173	407±847	0.0587	0	0.0000	1
a2LF	0.22±0.16	0.31±0.21	0.0653	0	0.1006	0
amaxVLF	0.23±0.16	0.29±0.13	0.0858	0	0.0516	0
LF/HF(wt)	1.4±1.6	2.7±3.8	0.0881	0	0.0876	0
LF/HF(Fr)	1.6±2.0	2.9±3.7	0.0924	0	0.0892	0
HFmax	165±535	26±58	0.1029	0	0.0000	1
LFn(wt)	32±15	27±13	0.1427	0	0.1294	0
SDVLF	26±10	22±11	0.1512	0	0.0846	0
LFn(Fr)	35±16	30±14	0.1584	0	0.2534	0
W1/2LF	0.13±0.10	0.10±0.08	0.1836	0	0.0846	0
amaxLF	0.71±0.36	0.62±0.27	0.2551	0	0.3504	0
VLF(wt)	880±868	660±766	0.2637	0	0.0760	0
H	0.93±0.02	0.92±0.02	0.3382	0	0.1805	0
NN50	40±5	42±8	0.3697	0	0.9717	0

a0LF	0.35±0.16	0.39±0.21	0.3923	0	0.8562	0
VLF(Fr)	479±468	402±469	0.5000	0	0.0923	0
RF	0.23±0.05	0.24±0.07	0.6526	0	0.6691	0
W1/2VLF	0.05±0.06	0.05±0.03	0.8090	0	0.3733	0
M	889±109	896±141	0.8137	0	0.4688	0
M0	893±124	897±142	0.9140	0	0.7392	0
HR	68±9	68±9	0.9448	0	0.6396	0
WVLF	0.22±0.20	0.22±0.13	0.9971	0	0.1890	0

Таблица 2.2. Статистический анализ для параметров ВСР в состоянии О

параметр	пациенты	добровольцы	p-value	t	p-value	ks
SDNN	95±60	50±22	0.0000	1	0.0000	1
RMSSD	56±47	17±14	0.0000	1	0.0000	1
HFn(Fr)	27±17	8±8	0.0000	1	0.0000	1
VLFn(Fr)	36±17	65±16	0.0000	1	0.0000	1
SDHF	32±24	9±8	0.0000	1	0.0000	1
SDLF	35±19	17±10	0.0000	1	0.0000	1
SDTP	69±33	38±16	0.0000	1	0.0000	1
HFn(wt)	28±19	7±8	0.0000	1	0.0000	1
VLFn(wt)	38±19	68±16	0.0000	1	0.0000	1
aminLF	0.03±0.25	0.38±0.36	0.0000	1	0.0002	1
WLF	0.99±0.48	0.52±0.35	0.0000	1	0.0042	1
a2LF	0.11±0.27	0.50±0.30	0.0000	1	0.0000	1
aminVLF	-0.09±0.14	0.07±0.09	0.0000	1	0.0000	1
a2VLF	-0.01±0.11	0.16±0.09	0.0000	1	0.0000	1
CV	13.2±9.2	6.6±3.0	0.0001	1	0.0001	1
HF(Fr)	591±729	103±237	0.0001	1	0.0000	1
IC	2.7±3.0	0.6±0.5	0.0001	1	0.0000	1
TP(wt)	4986±5049	1674±1337	0.0001	1	0.0001	1
W1/2LF	0.42±0.37	0.15±0.13	0.0001	1	0.0064	1
LF(wt)	1713±2009	453±542	0.0003	1	0.0000	1
HFmax	43±53	9±22	0.0006	1	0.0000	1
HF(wt)	1761±2801	164±387	0.0006	1	0.0000	1
TP(Fr)	2110±1821	1032±886	0.0015	1	0.0017	1
Nd	398±439	801±582	0.0022	1	0.0017	1
AM0	39±12	50±16	0.0030	1	0.0238	1
LF/HF(Fr)	2.4±2.1	6.6±7.2	0.0033	1	0.0077	1
LF(Fr)	888±1164	300±367	0.0034	1	0.0001	1
(LF/HF)int	11963±14815	38414±46273	0.0036	1	0.0006	1
LF/HF(wt)	2.3±2.1	6.9±8.5	0.0047	1	0.0072	1
LFn(Fr)	36±15	25±14	0.0054	1	0.0048	1
H	0.87±0.08	0.92±0.03	0.0054	1	0.0817	0
IAS	1.6±2.4	0.4±0.4	0.0059	1	0.0000	1

LFn(wt)	33±15	23±14	0.0070	1	0.0124	1
VR	225±96	170±70	0.0071	1	0.0488	1
a0VLF	0.18±0.14	0.26±0.11	0.0089	1	0.0009	1
IAB	227±152	430±422	0.0142	1	0.0162	1
(LF/HF)max	89±102	282±419	0.0161	1	0.0000	1
W1/2VLF	0.18±0.21	0.10±0.05	0.0213	1	0.0670	0
SI	161±128	289±284	0.0248	1	0.0026	1
IARP	54±25	68±27	0.0346	1	0.0045	1
amaxVLF	0.36±0.21	0.46±0.17	0.0424	1	0.0286	1
SDVLF	34±13	28±10	0.0430	1	0.4904	0
VLF(wt)	1511±1195	1056±718	0.0494	1	0.2951	0
ARI	7.4±4.0	9.8±6.0	0.0604	0	0.0317	1
amaxLF	1.03±0.41	0.88±0.35	0.1084	0	0.0418	1
a0LF	0.53±0.29	0.63±0.30	0.1709	0	0.2162	0
WVLF	0.45±0.31	0.38±0.15	0.2368	0	0.1833	0
HR	81±17	78±12	0.5412	0	0.8417	0
RF	0.21±0.05	0.21±0.06	0.5600	0	0.9297	0
NN50	35±7	35±7	0.8136	0	0.9997	0
M	772±163	779±128	0.8391	0	0.8417	0
M0	758±174	765±130	0.8561	0	0.6101	0
VLF(Fr)	631±393	628±485	0.9810	0	0.8514	0

Таблица 2.3. Статистический анализ для параметров ВСР в состоянии К

параметр	добровольцы	пациенты	p-value	t	p-value	ks
HFfn(Fr)	33±16	16±13	0.0000	1	0.0036	1
VLFfn(Fr)	34±15	54±15	0.0000	1	0.0000	1
SDLF	38±21	20±13	0.0000	1	0.0002	1
HFfn(wt)	35±17	17±14	0.0000	1	0.0039	1
VLFfn(wt)	35±16	58±16	0.0000	1	0.0000	1
SDTP	83±54	44±23	0.0001	1	0.0002	1
a2VLF	0.02±0.07	0.11±0.10	0.0001	1	0.0001	1
IC	3.1±3.3	1.0±0.7	0.0002	1	0.0000	1
SDHF	46±48	16±12	0.0002	1	0.0001	1
a2LF	0.10±0.19	0.34±0.28	0.0002	1	0.1006	0
LF(wt)	2089±2298	631±887	0.0004	1	0.0001	1
SDNN	107±82	57±27	0.0005	1	0.0002	1
CV	12.7±10.9	6.3±2.8	0.0006	1	0.0000	1
aminLF	-0.02±0.19	0.23±0.34	0.0006	1	0.1273	0
WLF	0.85±0.44	0.53±0.31	0.0008	1	0.3114	0
aminVLF	-0.04±0.10	0.05±0.11	0.0012	1	0.0418	1
LF/HF(Fr)	1.2±0.9	3.5±3.9	0.0023	1	0.0892	0
RMSSD	83±102	32±28	0.0035	1	0.0003	1
Nd	184±215	438±421	0.0036	1	0.1077	0

VR	295±171	201±88	0.0037	1	0.0030	1
LF/HF(wt)	1.0±0.6	3.2±3.9	0.0038	1	0.0876	0
W1/2LF	0.26±0.28	0.12±0.10	0.0040	1	0.0846	0
(LF/HF) _{int}	4066±5329	17680±25885	0.0061	1	0.0923	0
TP(Fr)	3123±3870	1271±1432	0.0063	1	0.0000	1
(LF/HF) _{max}	52±38	163±215	0.0072	1	0.0148	1
SDVLF	38±15	28±13	0.0078	1	0.0846	0
IAS	1.4±1.9	0.6±0.3	0.0086	1	0.0039	1
LF(Fr)	963±1086	425±600	0.0096	1	0.0003	1
a0VLF	0.13±0.10	0.20±0.11	0.0105	1	0.0003	1
TP(wt)	8817±16189	2160±2305	0.0113	1	0.0002	1
VLF(wt)	1890±1451	1102±1113	0.0117	1	0.0760	0
HF(Fr)	1395±2989	246±441	0.0177	1	0.0000	1
AM0	33±15	42±15	0.0207	1	0.0002	1
IAB	172±174	320±327	0.0278	1	0.0005	1
ARI	5.1±3.0	7.1±4.6	0.0404	1	0.0055	1
HF(wt)	4837±13573	426±656	0.0409	1	0.0000	1
HF _{max}	128±337	21±34	0.0476	1	0.0000	1
SI	103±117	179±180	0.0479	1	0.0018	1
LF _n (wt)	29±12	24±10	0.0758	0	0.1294	0
IARP	40±21	48±19	0.1166	0	0.0007	1
amaxVLF	0.3±0.21	0.36±0.16	0.1494	0	0.0516	0
amaxLF	0.83±0.40	0.72±0.32	0.2037	0	0.3504	0
VLF(Fr)	764±483	599±572	0.2048	0	0.0923	0
M0	864±163	912±150	0.2069	0	0.7392	0
LF _n (Fr)	32±14	28±10	0.2183	0	0.2534	0
H	0.91±0.04	0.92±0.02	0.2272	0	0.1805	0
a0LF	0.36±0.16	0.42±0.23	0.2417	0	0.8562	0
NN50	40±6	42±8	0.2463	0	0.9717	0
W1/2VLF	0.11±0.15	0.08±0.05	0.3154	0	0.3733	0
M	882±113	904±138	0.4645	0	0.4688	0
HR	69±10	67±9	0.5308	0	0.6396	0
RF	0.22±0.06	0.23±0.07	0.5528	0	0.6691	0
WVLF	0.33±0.29	0.31±0.16	0.6688	0	0.1890	0

Исходя из данных, приведенных в таблицах 2.1-2.3, можно сделать ряд выводов.

1. Стоит отметить, что усредненные оценки параметров вегетативного баланса (параметры функционала *LF/HF*) группы пациентов, страдающих АГ, гораздо выше, чем у относительно здоровых добровольцев. В особенности это характерно для параметров в состоянии О (таблица 2.2). Это

можно трактовать как сдвиг вегетативного баланса и повышение активности симпатического отдела ВНС в случае АГ.

2. По данным обоим примененных статистических критериев имеется возможность выбрать ряд параметров, которые статистически значимо отличаются для группы относительно здоровых добровольцев и больных, страдающих артериальной гипертензией. Например, статистические параметры (дисперсия, коэффициент вариации), геометрические параметры (вариационный размах, амплитуда моды, индекс напряжения), спектральные параметры (абсолютные и относительные значения мощностей, параметры ВР полученных с помощью вейвлет-преобразования), параметры функционала $F\left[\frac{LF(t)}{HF(t)}\right]$ и ряд мультифрактальных параметров ($a_{max}LF$, WLF , $a_{max}VLF$, a_2VLF , a_0VLF). Это указывает на то, параметры сигналов ВСР содержат в себе информацию, которая позволяет отличать относительно здоровых добровольцев от больных, страдающих артериальной гипертензией.

Однако, с учетом средних значений и стандартных отклонений этих параметров, данную задачу нельзя решить, используя только один параметр. Поэтому были применены методы машинного обучения, которые позволяют решать задачу классификации в многомерном признаковом пространстве.

2.3. Исследование возможности диагностирования артериальной гипертензии, основанного на применении дискриминантного анализа

Решалась задача бинарной классификации. Два класса: пациенты, страдающие АГ II-III степени, и относительно здоровые добровольцы. Для оценки точности классификации использовались стандартные оценки эффективности двойной классификации.

Введем обозначения: P – количество больных, страдающих артериальной гипертензией; N – количество здоровых добровольцев; TP – количество правильно определенных больных, страдающих артериальной

гипертонией; TN – количество правильно определенных здоровых добровольцев; FP – количество неправильно определенных больных, страдающих артериальной гипертонией; FN – количество неправильно определенных здоровых добровольцев.

Тогда правильность классификации можно будет количественно оценить по следующим параметрам: ACC = $(TN+TP)/(TP+FP+FN+TN)$ – общая точность классификации; SEN = TP/P – чувствительность; SPE = TN/N – специфичность.

Для наиболее равномерного использования имеющихся данных и оценки надежности классификации использовалась 5-кратная схема перекрестной проверки (кросс-валидация) [100]. Исходная выборка разбивалась на 5 подгрупп одновременно для двух групп. Таким образом формировались подгруппы по 6 человек для здоровых добровольцев и 8 человек для больных пациентов, страдающих артериальной гипертонией. Выборки формировались случайным образом. На четырех подгруппах производилось обучение модели, на пятой проводилось тестирование. Данная процедура повторялась для каждой из 5 подгрупп. Итоговые оценки общей точности, чувствительности и специфичности получались путем усреднения по 5 итерациям перекрестной проверки.

В качестве метода классификации использовался линейный и квадратичный дискриминантный анализ (ДА) [106]. Линейный ДА позволяет найти линейную комбинацию входных оценок для адекватного распределения входных двух классов. При квадратичном ДА находится квадратичная функция для адекватного распределения входных двух классов.

В данной работе анализировались всевозможные комбинации переменных. С учетом общего числа анализируемых переменных – 53 – количество сочетаний может достигнуть 1378 для двух переменных, 23426 для трех переменных и 292825 для четырех переменных. С целью уменьшения времени вычисления было решено оставить только те комбинации, которые получены от некоррелирующих оценок. Для

дальнейшего анализа были оставлены только те комбинации, образованные переменными которые имеют коэффициент корреляции ниже, чем 0.25. Данный подход обоснован, поскольку ряд переменных дублируют друг друга по физиологической интерпретации. После такого отбора для двух переменных осталось 629 комбинаций, для трех переменных 1985 и для четырех переменных 1995 [82].

Комбинации из двух переменных

В таблице 2.4 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон при использовании линейного ДА для комбинаций из двух переменных. Еще 14 комбинаций, порожденных сочетаниями от статистических и спектральных оценок, имеют общей точностью 75.7%.

Таблица 2.4. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для линейного ДА для параметров в состоянии F, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
M VLFn(wt)	77.1	80.0	73.3
VLFn(Fr) VLF(wt)	77.1	80.3	72.7
VLFn(Fr) SDVLF(wt)	77.1	80.3	72.7

В таблице 2.5 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для линейного ДА комбинациями из двух переменных. Еще 42 комбинации, порожденными сочетаниями спектральных и мультифрактальных оценок, обладающих общей точностью классификации более 80%.

Таблица 2.5. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для линейного ДА для параметров в состоянии O, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
HFn(Fr) W1/2 LF	85.7	95.0	72.7
HFn(wt) W1/2 LF	85.7	92.8	76.0
LF/HF(Fr) VLFn(wt)	85.7	92.8	76.0
VLFn(Fr) H	85.7	95.0	72.7

VLFn(Fr) LF/HF(Fr)	85.7	92.8	76.0
VLFn(Fr) LF/HF(wt)	85.7	95.0	72.7
VLFn(wt) H	85.7	92.8	76.0
VLFn(wt) LF/HF(wt)	85.7	92.8	76.0

В таблице 2.6 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон для квадратичного ДА комбинациями из двух переменных.

Таблица 2.6. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для квадратичного ДА для параметров в состоянии F,%

Параметры	ACC	SEN	SPE
H VLFn(wt)	75.7	75.3	76.0
LF/HF(Fr) VLFn(Fr),	75.7	73.1	79.3

В таблице 2.7 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для квадратичного ДА комбинациями из двух переменных. Еще 36 комбинаций, порожденных сочетаниями статистических, спектральных и мультифрактальных оценок имеют точность классификации выше 80%.

Таблица 2.7. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для квадратичного ДА для параметров в состоянии O,%

Параметры	ACC	SEN	SPE
ЧСС H2 VLF	84.3	92.5	73.3
LF/HF(Fr) VLFn(wt)	85.7	87.8	82.7
SDVLF(wt) VLFn(wt)	84.3	90.3	76.0
VLFn(Fr) (LF/HF)max	84.3	85.3	83.3
VLFn(Fr) H	85.7	95.0	73.3
VLFn(Fr) LF/HF(wt)	84.3	82.8	86.0
VLFn(Fr) SDVLF(wt)	84.3	87.8	79.3
VLFn(wt) H	84.3	92.8	73.3
VLFn(wt) LF/HF(wt)	84.3	85.3	82.7
VLFn(wt) W1/2 LF	84.3	87.5	80.0

Исходя из данных таблиц 2.4–2.7, можно сделать ряд выводов. Характеристики сигналов в состоянии ортостатической нагрузки позволяет достичь классификационной точности выше, чем для характеристик сигналов в состоянии Фон. Для комбинаций из двух переменных наиболее информативными являются комбинации спектральных и мультифрактальных оценок. Однако на основании показанных результатов нельзя построить классификатор с одновременно высокой точностью, специфичностью и чувствительностью.

Комбинации из трех переменных

В таблице 2.8 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон для линейного ДА комбинация из трех переменных. Еще 17 комбинаций, порожденных сочетаниями статистических, спектральных и мультифрактальных оценок имеют точность классификации равную 77.1%.

Таблица 2.8. Оценка эффективности классификации комбинаций из трех переменных для линейного ДА для параметров в состоянии F,%

Параметры	ACC	SEN	SPE
M0 (LF/HF)max H2 VLF	78.6	82.5	72.7

В таблице 2.9 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для линейного ДА комбинациями из трех переменных.

Таблица 2.9. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для линейного ДА для параметров в состоянии O,%

Параметры	ACC	SEN	SPE
HFn(Fr) ИАП W1/2 LF	88.6	97.5	76.7
ЧСС VLFn(Fr) α max LF	88.6	92.8	83.3
ЧСС VLFn(Fr) H2 LF	91.4	95.0	86.7
LF(Fr) HFn(Fr) W1/2 LF	88.6	97.5	76.7
VLF(Fr) VLFn(Fr) (LF/HF)int	88.6	92.8	82.7
VLFn(Fr) (LF/HF)int W1/2 LF	90.0	92.8	86.7
VLFn(Fr) LF/HF(Fr) VLF(wt)	88.6	92.8	82.7
VLFn(Fr) LF/HF(Fr) W1/2 LF	90.0	92.8	86.7

VLFn(Fr) LF/HF(wt) W1/2 LF	90.0	92.8	86.7
VLFn(Fr) VLF(wt) LF/HF(wt)	88.6	92.8	82.7
HFn(Fr) ИАП W1/2 LF	88.6	97.5	76.7
ЧСС VLFn(Fr) α_{max} LF	88.6	92.8	83.3
ЧСС VLFn(Fr) H2 LF	91.4	95.0	86.7
LF(Fr) HFn(Fr) W1/2 LF	88.6	97.5	76.7

В таблице 2.10 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон для Квадратичного ДА комбинациями из трех переменных.

Таблица 2.10. Оценка эффективности классификации комбинаций из трех переменных для квадратичного ДА для параметров в состоянии F, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
VLFn(Fr) (LF/HF)int H	77.1	70.8	86.0
VLFn(wt) (LF/HF)int H	77.1	70.8	86.0
VLFn(wt) H0 LF H	77.1	78.1	76.0

В таблице 2.11 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для квадратичного ДА комбинация из трех переменных. Еще 83 комбинации, порожденными сочетаниями спектральных, статистических и мультифрактальных оценок, имеют точность классификации выше 85% при чувствительности и специфичности не ниже 75%.

Таблица 2.11. Оценка эффективности классификации комбинаций из трех переменных для квадратичного ДА для параметров в состоянии O, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
LF/HF(Fr) SDVLF(wt) VLFn(wt)	90.0	90.3	89.3
SDVLF(wt) VLFn(wt) LF/HF(wt)	90.0	90.3	89.3
ЧСС VLFn(Fr) SDVLF(wt)	88.6	85.3	93.3
VLFn(Fr) LF/HF(Fr) VLF(wt)	88.6	87.8	89.3
VLFn(Fr) LF/HF(Fr) SDVLF(wt)	88.6	87.8	89.3
VLFn(Fr) LF/HF(Fr) W1/2 LF	88.6	90.3	86.7
VLFn(Fr) VLF(wt) LF/HF(wt)	88.6	87.8	89.3
VLFn(Fr) (LF/HF)max W VLF	88.6	92.8	83.3
LF/HF(Fr) VLFn(wt) W1/2 LF	88.6	90.3	86.7
SDVLF(wt) VLFn(wt) (LF/HF)int	88.6	92.8	82.7
VLFn(wt) (LF/HF)max W VLF	88.6	90.3	86.7

Исходя из данных таблиц 2.8-2.11, можно сделать вывод о следующем. Характеристики сигналов в состоянии ортостатической нагрузки позволяет достичь классификационной точности, выше чем для характеристик сигналов в состоянии Фон, как и для случая двух переменных. Для комбинаций трех переменных наиболее информативными являются комбинации из спектральных оценок, а так же комбинации из спектральных, мультифрактальных и статистических параметров. Использование трех переменных улучшает точность классификации, по сравнению с использованием двух переменных, при этом достигается достаточно высокая точность (90% и выше), при высоких значениях специфичности (до 89.3%) и чувствительности (до 92.8%).

Комбинации из четырех переменных

В таблице 2.12 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон для линейного ДА комбинация из четырех переменных. Еще 27 комбинаций, порожденных сочетаниями статистических, спектральных и мультифрактальных оценок имеют точность классификации равную 77,1%.

Таблица 2.12. Оценка эффективности классификации комбинаций из четырех переменных для линейного ДА для параметров в состоянии Ф, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
ИВР ИАП (LF/HF)int W1/2 VLF	78.6	85.3	69.3
VLF(Fr) ИАП LF/HF(wt) amax VLF	78.6	90.3	62.0
LF/HF(Fr) ИАП VLF(wt) amax VLF	78.6	87.8	65.3
ИАП VLF(wt) LF/HF(wt) amax VLF	78.6	87.8	65.3
HF(wt) (LF/HF)int H2 VLF H	78.6	82.8	72.7

В таблице 2.13 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для линейного ДА комбинация из четырех переменных. Еще 93 комбинации, порожденными сочетаниями

спектральных, статистических и мультифрактальных оценок, имеют точность классификации выше 85% при чувствительности и специфичности не ниже 75%.

Таблица 2.13. Оценка эффективности классификации комбинаций из четырех переменных для линейного ДА для параметров в состоянии О, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
ЧСС VLFn(Fr) VLF(wt) (LF/HF)max	91.4	90.3	93.3
ЧСС SDVLF(wt) VLFn(wt) (LF/HF)max	91.4	90.3	93.3
ЧСС VLFn(Fr) RF H2 LF	90.0	92.5	86.7
ЧСС VLFn(Fr) SDVLF(wt) (LF/HF)max	90.0	87.8	93.3
ЧСС VLF(wt) VLFn(wt) (LF/HF)max	90.0	90.3	90.0

В таблице 2.14 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния Фон для Квадратичного ДА комбинация из четырех переменных.

Таблица 2.14. Оценка эффективности классификации комбинаций из четырех переменных для квадратичного ДА для параметров в состоянии Ф, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
ВПР ИАП Nd W1/2 VLF	77.1	95.0	51.3
ВПР ИАП (LF/HF)int W1/2 VLF	75.7	90.0	54.7
VLFn(Fr) (LF/HF)max amin LF W1/2 VLF	75.7	77.8	72.0

В таблице 2.15 представлены наивысшие оценки, точности классификации по параметрам сигнала получаемые для состояния ортостатической нагрузки для квадратичного ДА комбинация из четырех переменных. Еще 77 комбинации, порожденными сочетаниями спектральных, статистических и мультифрактальных оценок, имеют точность классификации выше 85% при чувствительности и специфичности не ниже 75%.

Таблица 2.15. Оценка эффективности классификации комбинаций из двух переменных для квадратичного дискриминантного анализа для параметров в состоянии О, %

Параметры	ACC	SEN	SPE
-----------	-----	-----	-----

ЧСС SDVLF(wt) VLFn(wt) (LF/HF)max	92.9	92.8	93.3
ЧСС VLFn(Fr) SDVLF(wt) (LF/HF)max	91.4	92.8	90.0
М VLFn(Fr) VLF(wt) (LF/HF)max	90.0	92.8	86.0
ЧСС VLFn(Fr) VLF(wt) (LF/HF)max	90.0	90.3	90.0
ЧСС VLF(wt) VLFn(wt) (LF/HF)max	90.0	90.3	90.0
VLF(Fr) VLFn(Fr) (LF/HF)int W VLF	90.0	92.5	86.7

Исходя из данных таблиц 2.12–2.15, можно сделать вывод о следующем. Характеристики сигналов в состоянии Ортостаз позволяет достичь классификационной точности, выше, чем для характеристик сигналов в состоянии Фон, как и для случая двух и трех переменных. Для комбинаций четырех переменных наиболее информативными являются комбинации спектральных и статистических параметров. Использование четырех переменных так же улучшает точность классификации, по сравнению с использованием двух переменных, при этом достигается достаточно высокая точность, специфичности и чувствительность. При определенных комбинациях спектральных характеристик и HR все три параметра принимают значения выше 90%.

Таким образом, в рамках данного исследования было проведено изучение диагностической возможности оценок статистических, геометрических, спектральных и нелинейных методов для определения принадлежности к группам относительно здоровых добровольцев и пациентов, страдающих АГ. Результаты применения статистических критериев выявили, что имеется ряд параметров variability сердечного ритма, у которых распределение и средние значения статистически значимо отличаются для группы относительно здоровых добровольцев и пациентов, страдающих АГ [82].

В качестве метода классификации использовался дискриминатный анализ. Представленные результаты показывают, что точность классификации повышается при увеличении количества используемых переменных. Для комбинаций из четырех переменных, порожденных ЧСС,

оценками VLF диапазона и показателями отношения LF к HF , точность, чувствительность и специфичность превышает 90%. При этом линейный и квадратичный ДА дают сопоставимые оценки.

Результаты настоящего исследования показывают возможность использования комбинированных оценок кратковременных сигналов variability сердечного ритма для диагностики артериальной гипертонии. Следующий шаг – сравнение результатов полученных с помощью дискриминантного анализа с другими методами машинного обучения.

2.4. Сравнение возможности диагностирования артериальной гипертонии методами машинного обучения

В общем, использование методов машинного обучения для классификации функционального состояния по данным variability сердечного ритма подразумевает использование разных подходов: метод опорных векторов, дискриминантный анализ, деревья решений [58; 69; 104]. Однако обоснование выбора конкретного метода, в известных работах, как правило не приводится. В этой подглаве сравниваются результаты применения разных методов машинного обучения для диагностирования артериальной гипертонии. Рассматриваются следующие методы машинного обучения: линейный и квадратичный дискриминантный анализ (LDA и QDA), метод k -ближайших соседей (k -NN), метод опорных векторов (SVM RBF), деревья решений (DT) и наивный классификатор Байеса (NB) [71].

Метод k -ближайших соседей

Метод k -ближайших соседей является непараметрическим методом машинного обучения. Для присваивания объекту класса выбирается тот, который наиболее распространен среди k «соседей» данного объекта. Класс «соседей» берется из тренировочной выборки. В настоящей работе анализировались различные значения параметра k - 3,4,5 [125].

Метод опорных векторов

Суть метода в построении оптимальной разделяющей гиперплоскости между разными классами, такой, что расстояние между двумя ближайших точек, лежащих по разности стороны гиперплоскости максимально. В настоящей работе используется радиальная базисная функция [103].

Деревья решений

В подходе Деревья Решений, модель принятия решения строится на последовательности бинарных выборов, которые формируют структуру в виде «дерева». Классификатор деревьев решений импортируется следующим образом. В настоящей работе анализируются классификатор с фиксированным значением максимальной высоты дерева (`max_depth=5`). Параметр максимальной высоты дерева указывает на максимальное количество выборов, которое разрешается использовать до достижения листового узла. Листовой узел – узел, не имеющий дочерних элементов [145].

Наивный Байес

Данный метод, основан на применении теоремы Байеса со строгими (наивными) предположениями о независимости. В настоящей работе используется классификатор с подразумевающим нормальное (Гауссово) распределение [119].

Метрика сравнение результатов точности классификации

Результаты перекрестной проверки зависят от случайного числа – при разбиении на подгруппы. При сравнении различных методов машинного обучения, таких как деревья принятия решений, которые чувствительны к начальным данным, целесообразно повторять процедуру перекрестной проверки. Блок-схема алгоритма оценки точности результатов классификации представлена на рисунке 2.3.

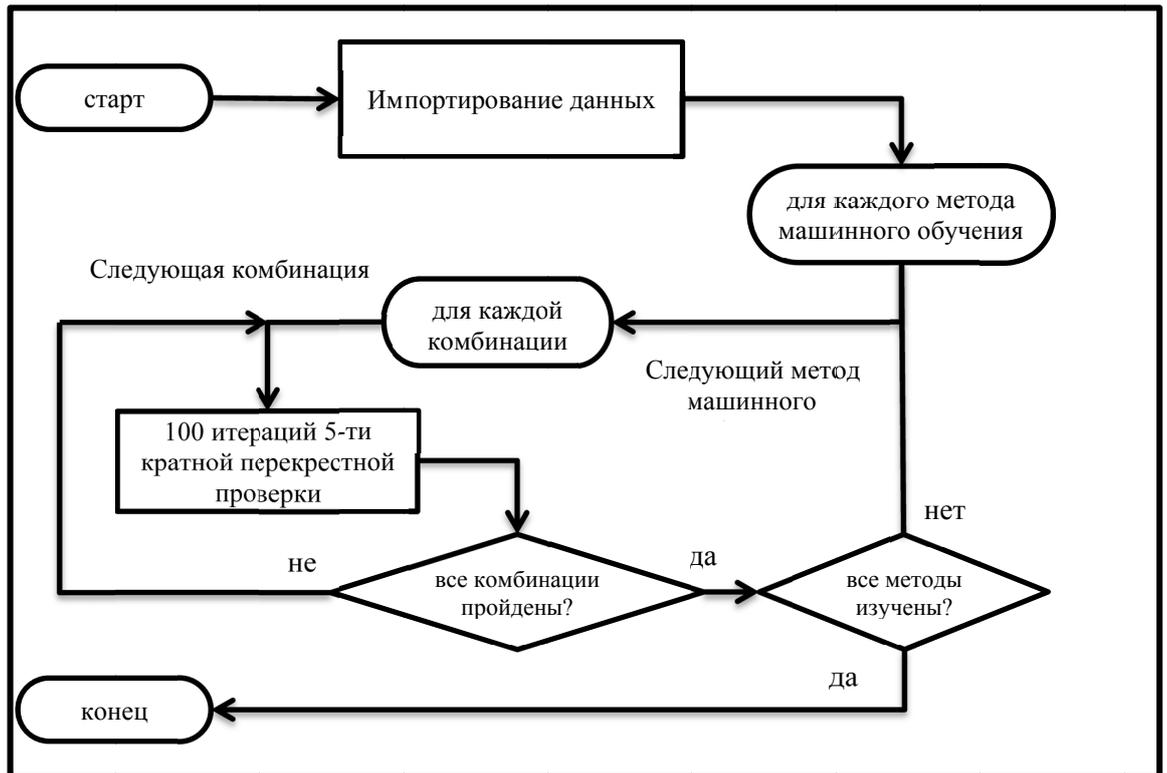


Рисунок 2.3 – Алгоритм оценки точности некоррелированных комбинаций

В настоящем исследовании процедура пятикратной перекрестной проверки была повторена 100 раз. Поскольку ранее было показано, что использование параметров в состоянии O наиболее информативно, с точки зрения точности классификации, то в настоящем исследовании сравнение эффективности методов машинного обучения проводилось только для параметров зарегистрированных в этом функциональном состоянии.

Результаты

Производительность классификаторов была усреднена в 5 перекрестных проверках и более 100 реализаций. На рисунках 2.4-2.7 показан обзор характеристик классификаторов для всех комбинаций для различного количества параметров в комбинациях. Все цветные полосы на рисунках 2.4-2.7 имеют одинаковый диапазон - от 50 до 100%.

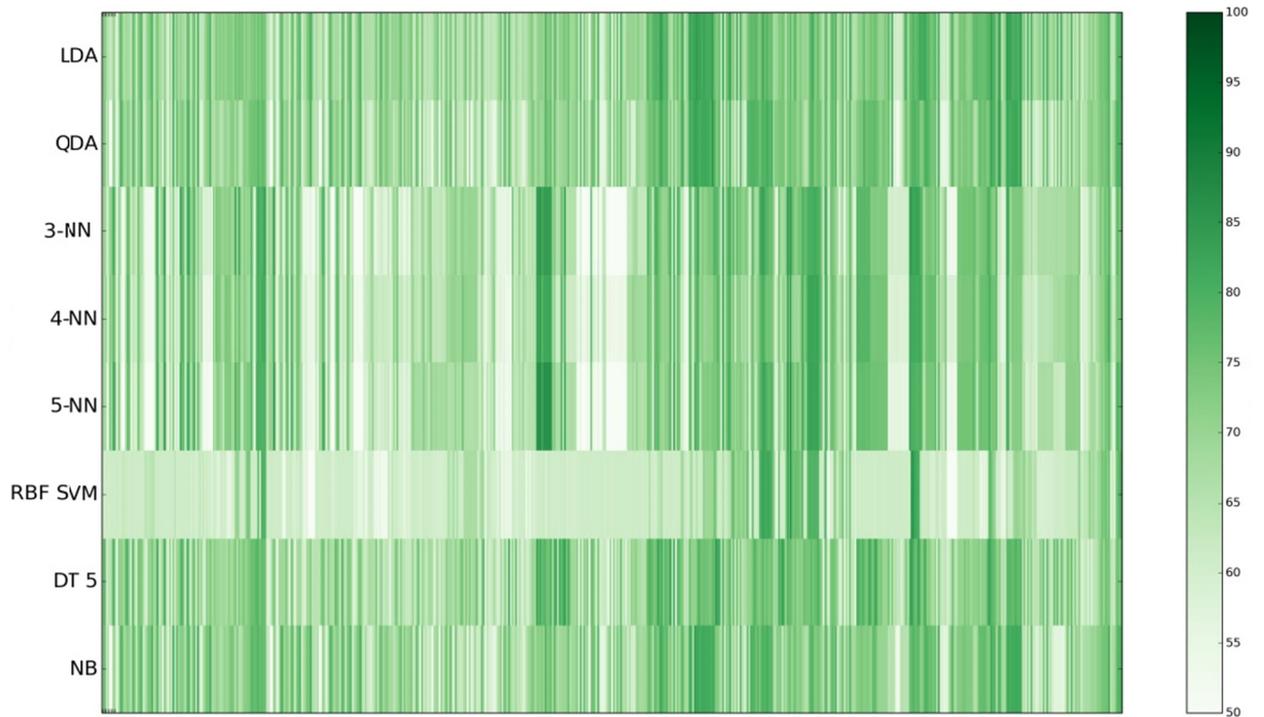


Рисунок 2.4 – Точность классификации для комбинаций из 2 параметров

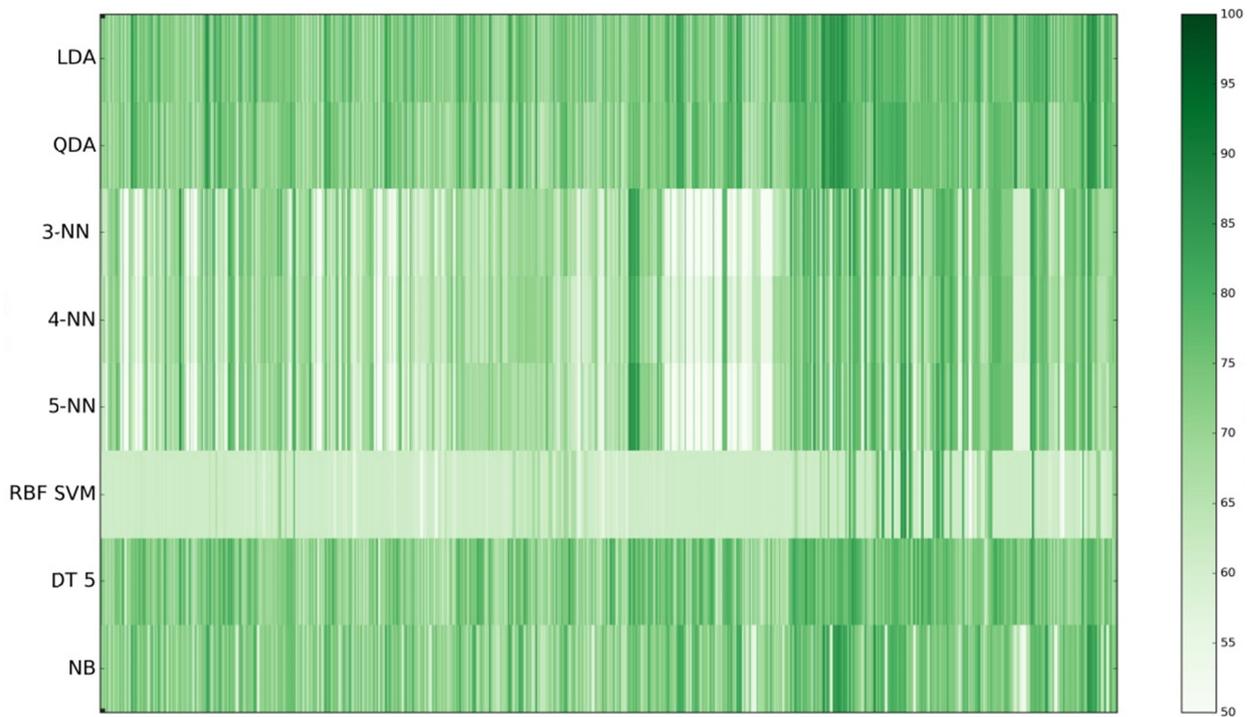


Рисунок 2.5 – Точность классификации для комбинаций из 3 параметров

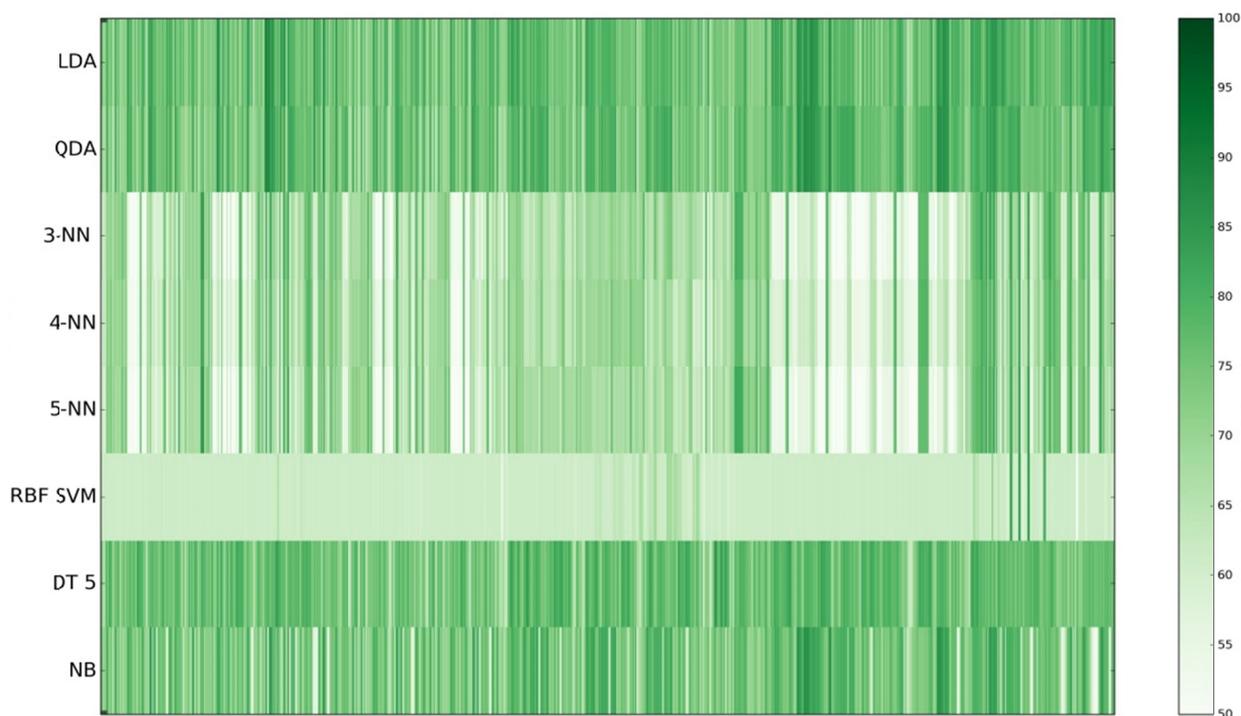


Рисунок 2.6 – Точность классификации для комбинаций из 4 параметров

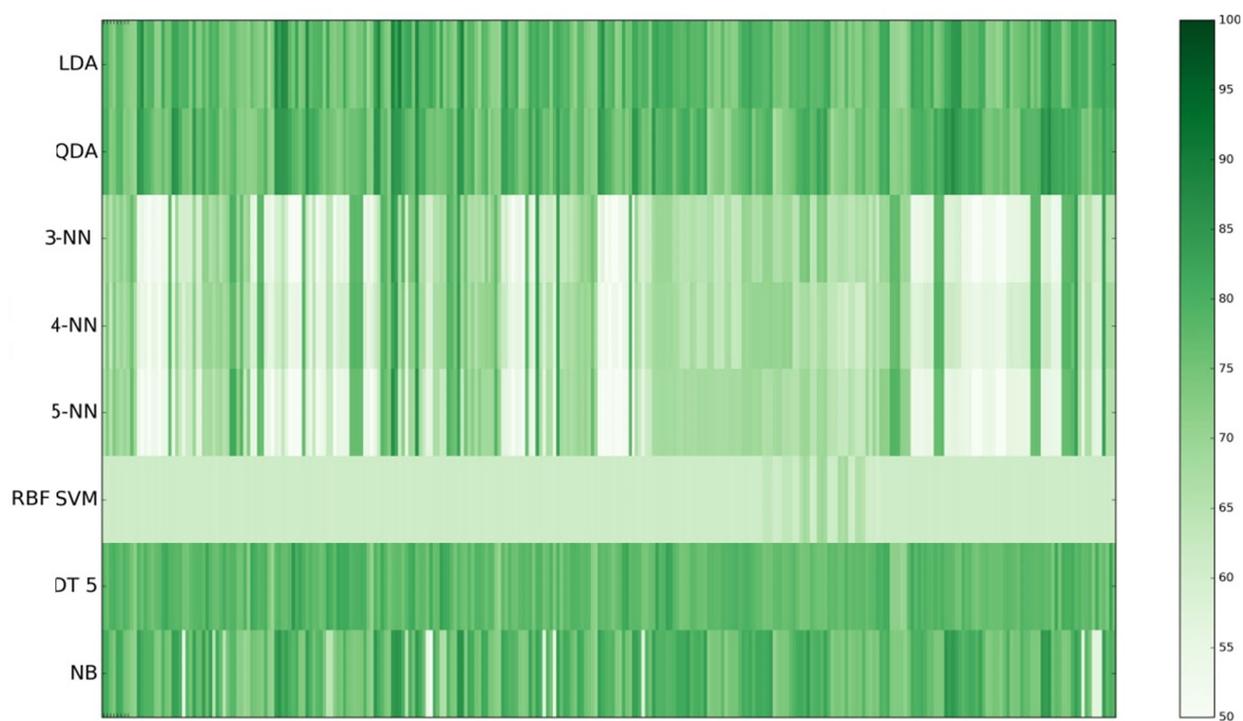


Рисунок 2.7 – Точность классификации для комбинаций из 5 параметров

В таблице 2.16 представлены максимальные результаты достигаемые каждым методом машинного обучения, для разного числа параметров в комбинации.

Таблица 2.16. Максимальные результаты точности классификации, %

n	<i>LDA</i>	<i>QDA</i>	<i>3-NN</i>	<i>4-NN</i>	<i>5-NN</i>	<i>RBF SVM</i>	<i>DT</i>	<i>NB</i>
2	85.1	85.6	85.9	85.6	87.6	87.8	84.3	85.2
3	88.6	88.5	87.5	85.5	87.1	87.5	85.0	85.1
4	91.3	90.3	87.1	85.5	86.6	86.7	87.1	87.3
5	89.1	87.4	85.1	84.2	86.5	69.3	84.4	84.7

Согласно данным, представленным на рисунках, наивысшая классификация достигается путем дискриминантного анализа. Более того, на рисунках 2.4–2.7 можно ясно видеть, что методы дискриминантного анализа имеют больше комбинаций с относительно высокой оценкой, чем любой другой подход. Кроме того, для метода опорных векторов только несколько комбинаций имеют приемлемый уровень оценки классификации.

Стоит упомянуть, что в целом точность классификации возрастает по мере увеличения числа признаков в наборах. Для 4-функциональных наборов достигается максимум - точность для наборов 5-функций ниже для всех подходов машинного обучения. Он значительно падает при использовании метода опорных векторов.

В таблице 2.17 представлены лучшие результаты, достигнутые всеми подходами машинного обучения для комбинаций из четырех параметров.

Таблица 2.17. Наилучшие результаты классификации артериальной гипертонии

Точность.%	Параметры			
LDA				
91.3±1.7	HR	VLFn(Fr)	LF/HF(Fr)	VLF(wt)
90.3±1.3	HR	VLFn(Fr)	VLF(wt)	(LF/HF)int
90.0±1.8	HR	LF/HF(Fr)	VLF(wt)	VLFn(wt)
90.4±1.6	HR	VLFn(Fr)	LF/HF(Fr)	SDVLF
90.1±1.8	HR	LF/HF(Fr)	SDVLF	VLFn(wt)
90.1±1.6	HR	SDVLF	VLFn(wt)	(LF/HF)int
QDA				
90.3±1.7	HR	VLFn(Fr)	LF/HF(Fr)	VLF(wt)
3-NN				
87.1±2.1	LF/HF(Fr)	SDVLF	VLFn(wt)	W1/2 VLF
4-NN				

85.5±2.4	SDVLF	VLF _n (wt)	LF/HF(wt)	W1/2 VLF
5-NN				
86.6±1.3	HR	HF(Fr)	LF _n (Fr)	W1/2 VLF
SVM RBF				
86.7±2.2	IAS	RF	α ₂ LF	W VLF
DT				
87.1±3.4	IARP	LF/HF(Fr)	IAS	W LF
NB				
88.1±1.0	VLF(Fr)	VLF _n (Fr)	LF/HF(Fr)	W1/2 LF

Среди 53 изученных параметров ВСП 36 комбинаций имеют точность классификации выше 85%. В таблице 2.18 приведен анализ встречаемости разных параметров в комбинациях. Наивысшая встречаемость отмечена для различных спектральных характеристик, связанных со спектральным диапазоном *VLF*, отношением *LF / HF* и статистическим признаком *ЧСС*. К наиболее редким параметрам стоит отнести мультифрактальные оценки, полученные для *LF* диапазона.

Таблица 2.18. Встречаемость параметров в комбинациях с точностью классификации выше, чем 85%

Параметры	Встречаемость. %	Параметры	Встречаемость. %
<i>VLF_n</i> (Fr)	50.89	<i>Nd</i>	4.73
<i>VLF</i> (Fr)	50.89	<i>M₀</i>	4.73
<i>VLF_n</i> (wt)	47.93	<i>WLF</i>	4.73
<i>W_{1/2} VLF</i>	34.91	<i>IARP</i>	3.55
<i>LF/HF</i> (Fr)	34.32	<i>IC</i>	2.96
<i>HR</i>	33.73	<i>HF</i> (Fr)	2.96
<i>SDVLF</i>	30.18	<i>α₂ LF</i>	2.96
<i>(LF/HF)_{max}</i>	24.26	<i>LF_n</i> (wt)	2.37
<i>LF/HF</i> (wt)	18.34	<i>SI</i>	2.37
<i>(LF/HF)_{int}</i>	18.34	<i>LF_n</i> (Fr)	1.78
<i>W_{1/2} LF</i>	17.75	<i>α_{min} LF</i>	1.78
<i>H</i>	13.61	<i>ARI</i>	1.78
<i>W VLF</i>	13.02	<i>HF_n</i> (Fr)	1.78
<i>IAS</i>	10.65	<i>SDHF</i>	1.18
<i>VLF</i> (wt)	7.69	<i>IAB</i>	0.59

RF	6.51	$NN50$	0.59
$\alpha_{\max} LF$	5.92	$\alpha_0 LF$	0.59
M	5.33	$\alpha_{\max} VLF$	0.59

В таблице 2.19 представлены 7 признаков, которые образуют комбинации с точностью выше 90%. Все эти комбинации состоят из ЧСС, одной функции, связанной с отношением LF / HF , и двух параметров, связанных со спектральным диапазоном VLF .

Таблица 2.19. Встречаемость параметров в комбинациях с точностью классификации выше, чем 90%

Параметры	Встречаемость, %
HR	100.0
$LF/HF(Fr)$	62.5
$VLF(wt)$	62.5
$VLF_n(wt)$	50.0
$VLF_n(Fr)$	50.0
$SDVLF$	37.5
$(LF/HF)_{int}$	37.5

2. 4. 1 Исследование возможности диагностирования артериальной гипертензии методами машинного обучения с применением метода главных компонент

Полученные результаты были сравнены с распространённым подходом к анализу внутренней структуры набора данных – метод главных компонент (РСА) [101]. Для этого проводится анализ ковариационной матрицы с целью нахождения проекций данных, отсортированных по значению дисперсии данных. Первая главная компонента обладает наибольшей дисперсией. При этом полный набор главных компонент образует ортогональный базис.

Как видно из таблиц в работе используются параметры, значительно отличающиеся друг от друга по абсолютному значению. Поскольку метод главных компонент чувствителен к масштабированию, то целесообразно стандартизировать параметры. Для каждого параметра проводилось вычитание среднего и нормировка на стандартное отклонение.

В таблице 2.20 представлены значения объясненной дисперсии, а также накопленной дисперсии для первых 15 главных компонент. По данным в таблице видно, что первые 10 главных компонент объясняют 93% дисперсии исходного массива данных. Вклад последующих компонент – 1% или меньше.

Таблица 2.20. Анализ данных методом главных компонент

Главная компонента	Объясненная дисперсия, %	Накопленная дисперсия, %
1	34.88	34.88
2	17.65	52.54
3	13.03	65.57
4	8.87	74.45
5	5.38	79.83
6	4.10	83.93
7	3.55	87.47
8	2.42	89.89
9	1.78	91.67
10	1.36	93.03
11	1.01	94.04
12	0.95	94.98
13	0.84	95.82
14	0.74	96.56
15	0.61	97.17

На рисунке 2.8 представлена визуализация матрицы трансформации исходных 53 параметров к первым 15 главным компонентам. Видно, что каждая главная компонента содержит большое число исходных параметров. Таким образом, алгоритму главных компонент не удастся выделить в массиве исходных данных несколько наиболее значимых.

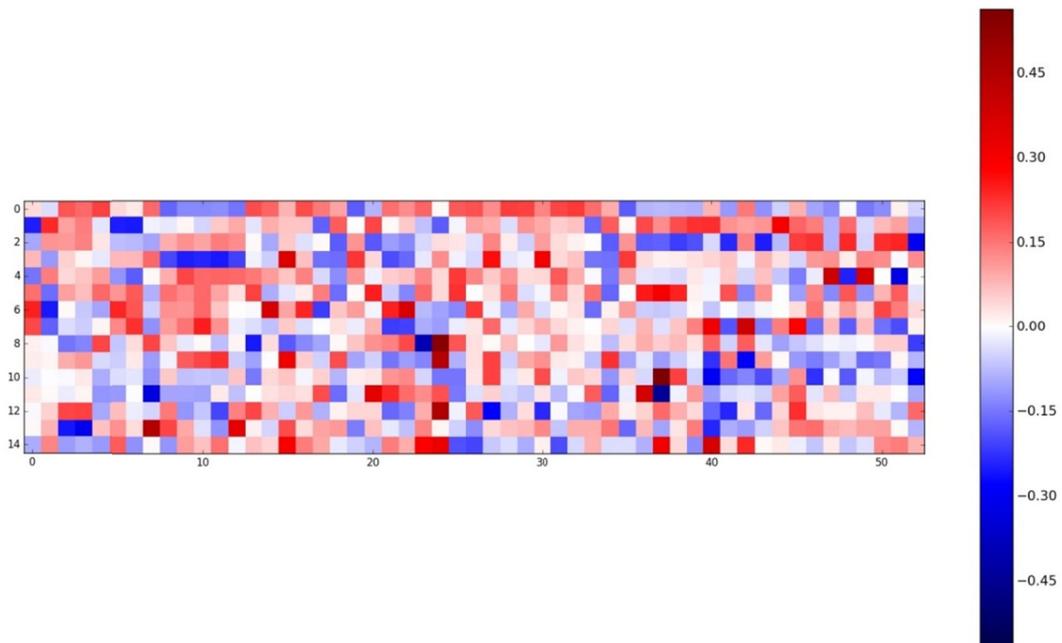


Рисунок 2.8 – Матрица трансформации метода главных компонент

Было проведено сравнение результатов поиска в некоррелированном пространстве с данными, полученными с помощью метода главных компонент. Для этого комбинации из первых 10 главных компонент были последовательно оценены для каждого метода машинного обучения с использованием 5-тикратной перекрестной проверки, повторенный 100 раз. На рисунке 2.9 представлен максимальные точности классификации достигаемые каждым из методов машинного обучения для комбинаций главных компонент.

	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	RBF SVM	DT 5	NB
2	82.4%	81.4%	81.6%	78.2%	82.9%	67.6%	77.4%	82.2%
3	80.2%	81.5%	82.5%	77.2%	82.5%	63.6%	76.3%	79.9%
4	81.1%	83.1%	84.9%	80.7%	80.3%	60.8%	77.7%	78.8%
5	83.2%	85.5%	81.8%	78.2%	80.5%	60.9%	76.0%	78.6%
6	84.0%	84.5%	82.3%	79.6%	80.2%	60.9%	76.0%	76.8%
7	85.3%	85.0%	82.5%	78.6%	80.9%	60.9%	79.2%	76.2%
8	84.4%	82.8%	84.4%	80.9%	81.8%	60.9%	77.6%	75.7%
9	83.6%	81.1%	84.0%	80.2%	81.5%	60.8%	76.8%	73.3%
10	82.7%	81.9%	84.7%	80.0%	83.4%	61.0%	78.0%	74.0%

Рисунок 2.9 – Оценки точности классификации комбинаций главных компонент

Стоит отметить, что наилучшей точностью классификации обладают линейный и квадратичный дискриминантный анализ и метод ближайших соседей (3-NN). Результаты метода опорных векторов значительно хуже. Сравнивая результаты, приведенные на рисунке 2.9 и в таблице 2.17, можно сделать вывод о том, что комбинации, полученные поиском в некоррелированном пространстве, имеют лучшую точность классификации для всех методов машинного обучения.

2.5. Выводы по главе

Исследования, проведенные в главе 2, позволили установить возможность диагностирования артериальной гипертонии по данным variability сердечного ритма с точностью выше 90%:

1. Для решения задачи диагностирования артериальной гипертонии среди рассматриваемых методов машинного обучения наиболее подходящим является дискриминантный анализ (линейный и квадратичный), т.к. эти методы имеют высокую точность классификации и низкие отклонения для разных реализаций при перекрестной проверке – $91.3 \pm 1.7\%$. Отмечено, что наихудшие результаты классификации были получены для метода опорных векторов – 86.7%. Поэтому этот метод машинного обучения не будет использоваться в следующей главе.

2. Проведен сравнительный анализ результатов точности классификации в некоррелированном пространстве параметров ВСП и результатов, полученных с помощью метода главных компонент. Показано, что точности классификации для комбинаций некоррелированных параметров сигналов ВСП выше, чем точности классификации с применением метода главных компонент (соответственно, более 90% и менее 85%).

3. Определено, что набор комбинации из четырех параметров ВСП является более предпочтительным решением, поскольку показатель точности классификации в этом случае выше и более стабилен, чем для комбинаций из двух, трех и пяти параметров. Прямой перебор комбинаций требует достаточно больших вычислительных ресурсов. Более целесообразным является применение метода отбора значимых параметров.

4. Отмечено также, что мультифрактальные оценки встречаются достаточно редко – только один из параметров ($W_{1/2} VLF$) часто встречается в комбинациях, имеющих точность классификации выше, чем 85%. При этом на расчет мультифрактальных оценок тратится гораздо больше времени, чем

на остальные оценки, поэтому эти оценки были исключены из дальнейшего рассмотрения; в следующей главе будет проведен дополнительный анализ информационных параметров.

ГЛАВА 3. ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

3.1. Расширенный вектор параметров variability сердечного ритма

Во второй главе рассмотрена процедура классификации, в которой используется исходный вектор параметров ВСР. В таблицах 3.1-3.6 представлен расширенный перечень параметров ВСР, отличный от рассмотренных во второй главе настоящей работы. Полный набор параметров включает в себя статистические параметры (таблица 3.1), геометрические параметры (таблица 3.2), спектральные параметры (таблица 3.3) в соответствии рекомендациям Европейского Общества Кардиологии [112] и Комиссии по клинко-диагностическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике МЗ РФ [6], а также набор наиболее значимых нелинейных параметров (таблица 3.4) [141].

В настоящем исследовании, помимо общепринятых параметров использовались параметры вейвлет-преобразования (таблицы 3.5 и 3.6) [86]. Всего использовалось 64 непересекающихся множеств параметров в трех функциональных состояниях. Поскольку параметры в разных функциональных состояниях рассматривались отдельно, то максимальная длина вектора параметров равнялась 192.

Статистические показатели включают в себя общие показатели, такие как среднее и стандартное отклонение. А также, показатели специфичные для рядов ВСР, в которых учитывается взаимосвязь между последующими интервалами [112]. В таблице 3.1 параметр ZCR оценивается по отношению к среднему значению M временного ряда NN .

Таблица 3.1. Статистические параметры ВСР.

Параметр	Описание
M	Среднее значение R-R интервалов
HR	Частота сердечных сокращений
SDNN	Среднеквадратическое отклонение R-R интервалов
skewness	Коэффициент асимметрии
kurtosis	Коэффициент эксцесса
CV	Коэффициент вариации
RMSSD	Квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами
NN50	Количество интервалов, отличающихся не более чем на 50 мс
pNN50	Процент NN50 от общего числа интервалов
SDSD	Стандартное отклонение разностей между соседними интервалами
ZCR	Частота пресечения среднего значения

В таблице 3.2 стандартными оценками являются показатели моды, амплитуды моды, вариационного размаха и индекс Святого Георга [112]. Остальные индексы рассчитываются на основе стандартных параметров в соответствии с рекомендациями российских ученых [6].

Таблица 3.2. Геометрические параметры ВСР

Параметр	Описание
M0	Мода
VR	Вариационный размах
AM0	Амплитуда моды
SI	Индекс напряжения регуляторных систем
IAB	Индекс вегетативного равновесия
ARI	Вегетативный показатель ритма
IARP	Показатель адекватности процессов регуляции
St. George Index	Индекс Святого Георга

В случае оценок параметров Фурье и вейвлет преобразований оригинальные временные ряды NV были предварительно интерполированы с частотой дискретизации 10 Гц используя кубические сплайны [74]. Для

расчета вейвлет преобразования использовался базисный вейвлет Гаусса восьмого порядка [113]. Выбор данной базисной функции обусловлен низкими значениями частотных краевых эффектов [15].

Главные частотные компоненты ВСР: высокочастотная (high frequency - *HF*), от 0.15 до 0.40 Гц; низкочастотная (low frequency - *LF*), от 0.04 до 0.15 Гц; очень низкочастотная (very low frequency - *VLF*), от 0.003 до 0.040 Гц.

Таблица 3.3. Спектральные параметры ВСР (Фурье)

Параметр	Описание
HF(Fr)	Высокочастотная мощность Фурье-спектра
LF(Fr)	Низкочастотная мощность Фурье-спектра
VLF(Fr)	Очень низкочастотная мощность Фурье-спектра
TP(Fr)	Полная мощность Фурье-спектра
LF/HF(Fr)	Показатель вегетативного баланса Фурье-спектра
HF _n (Fr)	Нормированная мощность HF Фурье-спектра
LF _n (Fr)	Нормированная мощность LF Фурье-спектра
VLF _n (Fr)	Нормированная мощность VLF Фурье-спектра
IC	Индекс централизации
IAS	Индекс активации подкорковых нервных центров
HF _{max}	Максимальная мощность спектральной составляющей HF
RF	Средняя дыхательная частота
LF _{max}	Максимальная мощность спектральной составляющей LF
f(LF _{max})	Частота соответствующая LF _{max}
VLF _{max}	Максимальная мощность спектральной составляющей VLF
f(VLF _{max})	Частота соответствующая VLF _{max}

В таблице 3.4 показатели *SD1* и *SD2* рассчитываются для Графика Пуанкаре – метод отображения временного ряда *NN* в координатах (текущий интервал – последующий интервал). Показатели Энтропии являются мерами регулярности и сложности временных сигналов [148]. В таблице 3.5, в дополнение к стандартным спектральным оценкам ВСР, представлены параметры стандартных отклонений и Энтропии временных рядов, полученных с помощью вейвлет преобразования. В таблице 3.6 представлены информационные параметры функционала $F\left[\frac{LF(t)}{HF(t)}\right]$. Локальные дисфункции этого функционала представляют значимую информацию о функциональных изменениях при нагрузочных пробах [86].

Таблица 3.4. Нелинейные параметры ВСП

<i>Параметр</i>	<i>Описание</i>
En	Энтропия Шеннона
EnInterp	Энтропия Шеннона для интерполированного сигнала
ApEn	Approximate Entropy
SamEn	Sample Entropy
SD1	Стандартное отклонение перпендикулярно линии идентичности
SD2	Стандартное отклонение вдоль линии идентичности
SD1/SD2	Отношения стандартных отклонений графика Пуанкаре

Таблица 3.5. Спектральные параметры ВСП (Вейвлет-преобразование)

<i>Параметр</i>	<i>Описание</i>
HF(wt)	Высокочастотная мощность Вейвлет-спектра
LF(wt)	Низкочастотная мощность Вейвлет-спектра
VLF(wt)	Очень низкочастотная мощность Вейвлет-спектра
TP(wt)	Полная мощность Вейвлет-спектра
HF _n (wt)	Нормированная мощность HF Вейвлет-спектра
LF _n (wt)	Нормированная мощность LF Вейвлет-спектра
VLF _n (wt)	Нормированная мощность VLF Вейвлет-спектра
mHF(wt)	Средняя мощность высокочастотной составляющей Вейвлет-спектра
mLF(wt)	Средняя мощность низкочастотной составляющей Вейвлет-спектра
mVLF(wt)	Средняя мощность очень низкочастотной составляющей Вейвлет-спектра
SDHF(wt)	Стандартное отклонение BP HF(t)
SDLF(wt)	Стандартное отклонение BP LF(t)
SDVLF(wt)	Стандартное отклонение BP VLF(t)
EnHF(wt)	Энтропия Шеннона BP HF(t)
EnLF(wt)	Энтропия Шеннона BP LF(t)
EnVLF(wt)	Энтропия Шеннона BP VLF(t)

Таблица 3.6. Параметры вейвлет дисфункций ВСП

<i>Параметр</i>	<i>Описание</i>
LF/HF(wt)	Показатель вегетативного баланса Вейвлет-спектра
(LF/HF) _{max}	Максимальное значение дисфункций
(LF/HF) _{int}	Интенсивность дисфункций
N _d	Число дисфункций
pN _d	Относительное число дисфункций, ортонормированное на длину сигнала (LF/HF)[t]

3.2. Комплекс диагностически значимых параметров вариабельности сердечного ритма

В настоящей работе использованы методы машинного обучения, основанные на разных принципах [83]. К рассмотренным методам машинного обучения относятся:

- линейный и квадратичный дискриминантный анализ (LDA и QDA) – построение разделяющей гиперплоскости в виде линейной или квадратичной функции [62];
- метод к-ближайших соседей (k-NN) – классификация основанная на анализе сходства с ближайшими объектами k в обучающей выборке [125];
- деревья решений (DT) – представление логических конструкций вида «если то» в виде иерархической последовательности [136];
- метод наивного Байеса (NB) – метод анализа апостериорных вероятностей с дополнительным предположением о независимости используемых признаков [119].

Для того чтобы сравнить эффективность различных подходов к машинному обучению, был использован метод скользящей перекрестной проверки (LOOCV). LOOCV - это так называемый исчерпывающий тип перекрестной проверки, который использует одно из наблюдений в наборе данных в качестве тестового набора, в то время как остальные данные используются как набор тренировок. Эта процедура повторяется для всех наблюдений в наборе данных. Применение процедуры LOOCV предотвращает переобучение набора тестовых данных при оценке эффективности внешних данных, ранее не показанных классификатору [131; 157].

Задача диагностирования артериальной гипертонии была сведена к бинарной классификации. Два класса – относительно здоровые добровольцы и пациенты страдающие АГ. Эффективность классификации оценивалась по общей точности, при использовании процедуры LOOCV. В работе

проанализирована точность классификации, достигаемая каждым методом машинного обучения. Стоит отметить, что в настоящем исследовании рассматривались различные комбинации исходного вектора характеристик (выборки): характеристики в одном функциональном состоянии (F, O, K); комбинация характеристик в двух функциональных состояниях (F-O, F-K, O-K) и комбинация характеристик в трех функциональных состояниях (F-O-K)

Использование полного вектора характеристик

Прежде всего, был проведен анализ точности классификатор при использовании полного вектора информационных параметров. Точность классификации представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Точность классификации при использовании полного вектора параметров, %.

выборка	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F	57.4	26.5	63.2	69.1	72.1	73.5	67.6
O	66.2	58.8	75.0	72.1	75.0	72.1	66.2
K	54.4	66.2	58.8	64.7	70.6	63.2	66.2
F-O	58.8	66.2	76.5	79.4	79.4	67.6	64.7
F-K	62.0	50.0	70.6	72.1	72.1	76.5	70.6
O-K	60.3	75.0	70.6	63.2	72.1	61.8	64.7
F-O-K	73.5	64.7	69.1	70.6	76.5	66.2	64.7

Использование одной характеристики в разных функциональных состояниях

Достаточно распространенный подход – использование одной характеристики в нескольких функциональных состояниях. В таблице 3.8 представлены максимальные результаты точности.

Таблица 3.8. Точность классификации при использовании одного параметра в разных функциональных состояниях, %.

выборка	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F-O	82.4	80.9	82.4	82.4	80.9	79.4	80.9
F-K	77.9	73.5	79.4	82.4	83.8	72.1	79.4
O-K	82.4	82.4	79.4	82.4	82.4	77.9	83.8
F-O-K	82.4	80.9	80.9	82.4	80.9	83.8	85.3

В случае, когда отбор характеристик не производился, максимальная точность классификации достигалась при использовании метода ближайших соседей при использовании комбинированного вектора характеристик F-O. Стоит также отметить, что все максимальные результаты по точности классификации были достигнуты в тех векторах характеристик, которые содержат характеристики состояния O. Однако, максимально достигаемая точность при таком подходе составила всего 79.4. Поэтому целесообразно искать пути оптимизации исходного вектора состояний.

Метод главных компонент

Метод главных компонент (PCA) является достаточно часто применяемой процедурой преобразования исходных данных в набор главных компонент. Набор главных компонент формирует ортогональный базис, причем первая главная компонента содержит наибольшую дисперсию набора данных. В таблице 3.9 представлены максимальные результаты точности классификации. В таблице 3.9 указаны два числа: первое, количество используемых главных компонент, второе – точность классификации.

Таблица 3.9. Точность классификации при использовании PCA (количество используемых главных компонент – точность классификации,%).

выборка	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F	7-73.5	10-66.2	8-67.6	2-70.6	4-70.6	9-67.6	2-67.6
O	8-82.4	8-83.8	5-82.4	6-82.4	8-86.8	6-77.9	2-76.5
K	6-79.4	2-69.1	5-69.1	5-66.2	2-70.6	7-63.2	6-73.5
F-O	8-83.8	9-79.4	7-77.9	3-79.4	3-80.9	5-63.2	6-76.5
F-K	8-77.9	8-70.6	8-69.1	2-72.1	7-75.0	7-70.6	10-69.1
O-K	9-86.8	10-82.4	4-83.8	4-80.9	3-83.8	4-73.5	3-75.0
F-O-K	10-85.3	8-77.9	3-82.4	9-80.9	3-80.9	5-72.1	10-75.0

При использовании PCA, для оценки точности классификации использовались комбинации из первых 10 главных компонент. При этом величина накопленной объясненной дисперсии составляла не менее 0.8. Также, как и в предыдущем случае, наибольшая точность классификации достигалась для векторов характеристик, содержащих состояние O. Помимо

этого стоит отметить, что максимальная точность была достигнута LDA при использовании 9 главных компонент в состоянии О-К, а для 5-NN – при использовании 8 главных компонент в состоянии О.

Полный перебор в некоррелированном пространстве

Метод полного перебора гарантированно находит оптимальное решение. Однако его использование для большого числа переменных затруднено, ввиду большого количества перестановок. В таблице 3.10 представлено число сочетаний для комбинаций из k параметров для n переменных.

Таблица 3.10. Размерность исследуемого пространства переменных

	n		
k	64	128	192
2	2 016	8 128	18 336
3	41 664	341 376	1 161 280
4	635 376	10 668 000	54 870 480
5	7 624 512	264 566 400	2 063 130 048

Для уменьшения пространства поиска предлагается использовать коэффициент корреляции и оценивать только те комбинации, которые образованы некоррелированными параметрами ВСП [81]. Это допустимо, поскольку часть информационных параметров временных рядов variability сердечного ритма являются дублирующими по медико-биологической интерпретации и в математическом аспекте. В таблице 3.11 представлено количество не коррелирующих комбинаций для разных функциональных состояний.

Таблица 3.11. Количество некоррелированных комбинаций

k	F	O	K	F-O	F-K	O-K	F-O-K
2	958	931	979	2 248	1 988	2 283	-
3	5 444	4 470	5 065	42 983	35 165	43 362	46 631
4	15 204	8 701	11 050	323 855	239 807	303 158	942 612
5	23 797	7 035	11 547	-	-	-	-

На рисунке 3.1 представлен алгоритм оценки точности некоррелированных комбинаций для разных методов машинного обучения

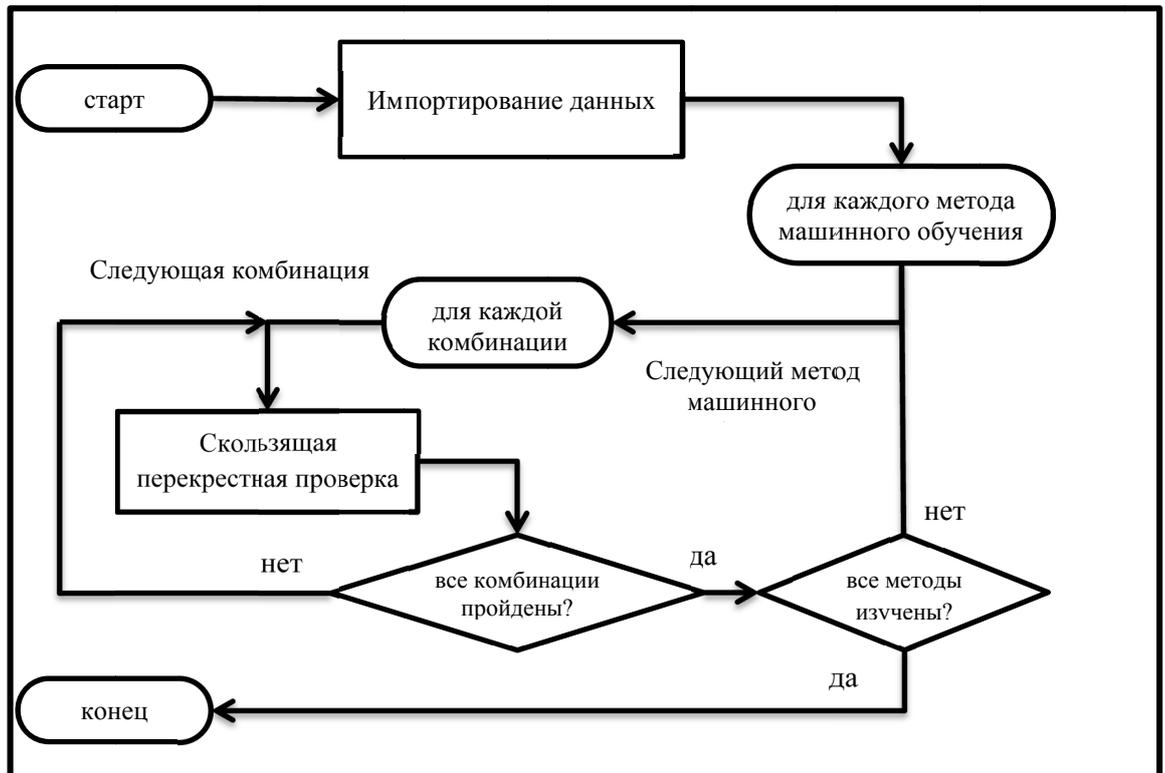


Рисунок 3.1 – Алгоритм оценки точности некоррелированных комбинаций

В таблице 3.12 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании параметров одного функционального состояния.

Таблица 3.12. Точность классификации при использовании параметров одного состояния, %.

n	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
	F						
2	76.5	83.8	80.9	79.4	82.4	83.8	85.3
3	77.9	86.8	83.8	79.4	82.4	86.8	85.3
4	79.4	86.8	83.8	80.9	82.4	88.2	86.8
5	79.4	86.8	77.9	75.0	77.9	88.2	85.3
	O						
2	86.8	85.3	85.3	86.8	89.7	83.8	86.8
3	88.2	91.2	91.2	89.7	91.2	86.8	88.2
4	89.7	89.7	91.2	89.7	91.2	88.2	88.2
5	88.2	91.2	89.7	88.2	91.2	89.7	92.6
	K						
2	77.9	77.9	79.4	82.4	79.4	79.4	79.4

3	77.9	82.4	82.4	82.4	80.9	85.3	79.4
4	77.9	82.4	82.4	82.4	80.9	86.8	79.4
5	79.4	79.4	82.4	82.4	80.9	86.8	77.9

В таблице 3.13 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании параметров двух функциональных состояний

Таблица 3.13. Точность классификации при использовании параметров двух состояний, %.

n	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F – O							
2	86.8	85.3	85.3	79.4	82.4	88.2	85.3
3	88.2	88.2	88.2	82.4	89.7	91.2	89.7
4	89.7	91.2	91.2	89.7	91.2	92.6	92.6
F – K							
2	79.4	86.8	80.9	82.4	82.4	88.2	86.8
3	80.9	86.8	83.8	85.3	82.4	92.6	86.8
4	82.4	88.2	83.8	85.3	85.3	92.6	88.2
O – K							
2	82.4	83.8	86.8	82.4	79.4	85.3	82.4
3	88.2	86.8	88.2	88.2	89.7	89.7	89.7
4	89.7	89.7	91.2	89.7	91.2	92.6	89.7

В таблице 3.14 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании параметров трех функциональных состояний

Таблица 3.14. Точность классификации при использовании параметров трех состояний, %.

n	F – O – K						
	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
3	86.8	88.2	88.2	85.3	85.3	91.2	88.2
4	89.7	91.2	88.2	88.2	89.7	95.6	89.7

Результаты полного перебора в некорелированном пространстве были ограничены по длине комбинации, из-за большого числа вариантов. Так, максимальное число характеристик в комбинации составило 5. Как и в предыдущих случаях, наибольшая точность классификации связана с

параметрами функционального состояния O . При этом точность классификации с использованием параметров в состояниях F и K , сопоставима с точностью достигаемой при использовании метода главных компонент. Максимальная точность классификации была достигнута методом DT при использовании комбинации F *EnInterp*, O *HFn(Fr)*, K *fVLFmax*, K *SDLF*. Несмотря на то, что точность классификации улучшилась, открытым остается вопрос – это максимальная точность, или же результаты можно улучшить путем добавления дополнительных параметров?

Модифицированный алгоритм жадного поиска

Алгоритм жадного поиска подразумевает принятие, на каждом шаге локально-оптимальных решений. На первом шаге оценивается точность классификации отдельных параметров. Выбирается тот параметр, которая дает наибольшую точность классификации. На втором шаге рассматриваются точности комбинаций оставшихся параметров с параметром, выбранном на первом шаге. Выбирается комбинация параметров, дающая наибольшую точность. И так далее. Процесс продолжается до тех пор, пока все переменные не перебраны, или пока алгоритм дает увеличение точности классификации.

Для ускорения вычислительного процесса применялась модификация этого алгоритма. Во-первых, рассматриваются только такие комбинации, которые образованы некоррелированными параметрами. Выбраны два пороговых значения коэффициента корреляции c – 0.25 и 0.50. Во-вторых, если на шаге имеется несколько параметров и/или комбинаций параметров, имеющих максимальный результат, то они все сохраняются для следующего шага. Однако, если это приводит к тому, что число комбинаций для анализа на следующем шаге становится велико, тогда алгоритм прерывается.

В таблице 3.15 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании параметров одного функционального состояния

Таблица 3.15. Точность при использовании параметров одного состояния, %
(количество параметров)

C	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F							
0.25	76.5 (2)	86.8 (5)	83.8 (3)	80.9 (4)	82.4 (3)	89.7 (7)	85.3 (2)
0.50	79.4 (5)	86.8 (5)	83.8 (4)	80.9 (4)	82.4 (2)	89.7 (5)	86.8 (5)
O							
0.25	86.8 (2)	91.2 (3)	91.2 (3)	86.8 (2)	91.2 (3)	85.3 (2)	86.8 (2)
0.50	91.2 (4)	91.2 (3)	91.2 (3)	88.2 (3)	92.6 (4)	88.2 (7)	92.6 (7)
K							
0.25	77.9 (2)	77.9 (2)	82.4 (3)	82.4 (2)	80.9 (3)	80.9 (2)	79.4 (2)
0.50	79.4 (7)	79.4 (7)	82.4 (3)	82.4 (2)	80.9 (3)	80.9 (5)	80.9 (10)

В таблице 3.16 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании переменных двух функциональных состояний

Таблица 3.16. Точность при использовании характеристик двух состояний, %
(количество параметров)

C	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F – O							
0.25	91.2 (6)	91.2 (3)	91.2 (3)	86.8 (2)	91.2 (3)	92.6 (3)	89.7 (8)
0.50	92.6 (5)	95.6 (6)	91.2 (3)	89.7 (4)	92.6 (4)	94.1 (7)	94.1 (6)
F – K							
0.25	79.4 (3)	88.2 (4)	83.8 (3)	83.8 (3)	85.3 (4)	89.7 (4)	88.2 (5)
0.50	82.4 (5)	91.2 (11)	83.8 (3)	83.8 (3)	85.3 (4)	91.2 (3)	88.2 (4)
O – K							
0.25	88.2 (6)	92.6 (5)	86.8 (2)	88.2 (3)	91.2 (3)	85.3 (2)	88.2 (7)
0.50	94.1 (8)	95.6 (11)	88.2 (3)	91.2 (4)	92.6 (4)	92.6 (7)	94.1 (8)

В таблице 3.17 представлены максимальные точности, достигаемые при использовании переменных трех функциональных состояний

Таблица 3.17. Точность при использовании характеристик трех состояний, %
(количество параметров)

C	LDA	ODA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
F – O – K							
0.25	91.2 (6)	88.2 (4)	88.2 (3)	88.2 (3)	91.2 (3)	91.2 (3)	89.7 (7)
0.5	92.6 (4)	94.1 (5)	88.2 (3)	91.2 (4)	92.6 (4)	94.1 (6)	92.6 (5)

Как видно из результатов, приведенных в таблицах 3.15– 3.17 использование жадного алгоритма позволяет улучшить результаты точности классификации для ряда методов машинного обучения за счет увеличения количества используемых параметров. Так точность классификации при использовании QDA увеличилась до 95.6% при использовании 6 характеристик в комбинированном состоянии F-O. Однако, данный подход не всегда гарантирует оптимальное решение. Например, максимальная точность классификации, достигаемая DT уменьшилась. Поэтому целесообразно оценить и другие подходы отбора значимых параметров.

Генетическое программирование

На рисунке 3.2 представлена схема применения методологии генетического программирования [109].

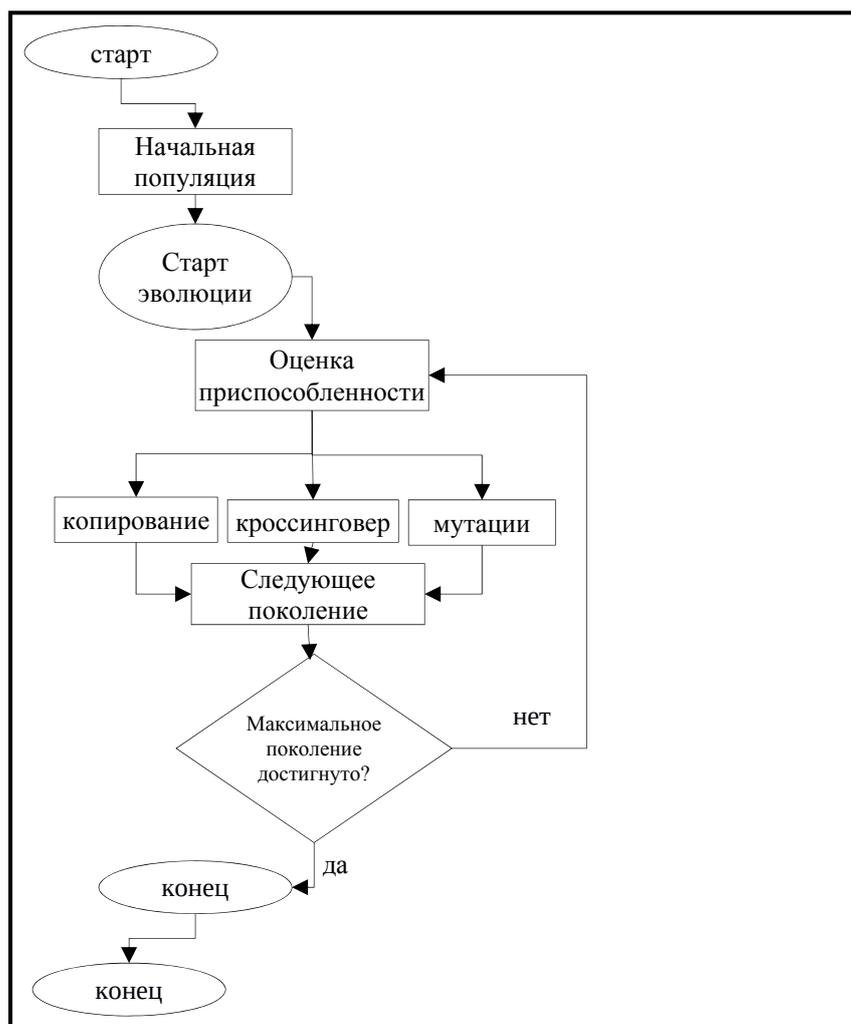


Рисунок 3.2 – Схема применения генетического программирования

Основные моменты, которые стоит определять при использовании генетических алгоритмов это кодировка, начальная популяция, критерий отбора и стратегия эволюции.

В настоящей работе используется простейшая бинарная кодировка. Каждая «хромосома» состоит из 192 генов (64 параметра в трех состояниях). Значение «1» в хромосоме означает, что конкретный параметр включен в комбинацию, значение «0» означает, что конкретный параметр не включен в комбинацию. Схема кодировки показана на рисунке 3.3.

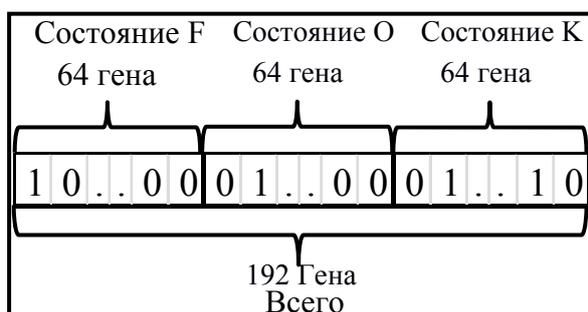


Рисунок 3.3 – Схема кодировки комбинаций параметров

В качестве начальной популяции было решено выбрать 100 случайно выбранных не коррелированных комбинаций из трех переменных. Критерием отбора является точность классификации, полученной при использовании скользящей перекрестной проверке (LOOCV). Как правило, стратегия эволюции определяется соотношением трех главных генетических операций – копирование, кроссинговер и мутация.

При копировании, потомок является точной копией предка. В нашем случае, 10 представителей текущего поколения, имеющие лучшие оценки по критерию отбора напрямую копируются в следующее поколение. При кроссинговере хромосомы ребенка определяются взаимодействием между хромосомами родителей. В нашем случае каждый ген «ребенка», имеет 50% процентную вероятность принадлежать одному из родителей. 10 представителей текущего поколения, случайным образом формируют 30 пар родителей, которые в результате образуют 30 потомков с перекрестными хромосомами. Мутации это проявления случайных изменений в хромосоме.

В нашем случае мутация меняет ген на противоположный – «1» на «0» и «0» на «1», соответственно. Каждый ген в хромосоме имеет 3% шанс мутировать. Всего в каждое последующее поколение переходит 60 мутантов, полученных из 10 лучших представителей текущего поколения.

В исследовании имеются два ограничения на операции Мутации и Кроссинговера: каждая хромосома должна содержать как минимум две единицы; каждая хромосома должна кодировать комбинацию, которая состоит из попарно не коррелированных характеристик. В случае невыполнения этого критерия: для операции Кроссинговер потомок случайным образом выбирается из родителей; для операции Мутация потомок мутирует пока он не станет удовлетворять критерию. В работе максимальное число поколений, равно 20. Для большего учета различных вероятностей Генетический алгоритм был применен 25 раз. Результаты применения генетического алгоритма для всех 25 реализаций приведены в таблице 3.18.

В таблице 3.19 представлены максимальные точности, достигаемые различными методами машинного обучения при использовании различных подходов к выбору информационных параметров. Как видно из данных, приведенных в таблице 3.19, генетическое программирование позволило увеличить точность классификации для всех используемых методов машинного обучения, кроме метода ближайших соседей.

Максимальная точность классификации была достигнута методом квадратичного дискриминантного анализа 98.5%. Всего, было получено пять комбинаций, обладающие максимальной точностью классификации (таблица 3.20). Эти комбинации были выбраны для дальнейшего анализа оценки эффективности лечебного процесса.

Таблица 3.18. Точность классификации при использовании генетического программирования, %

LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
92.6	94.1	83.8	88.2	92.6	92.6	97.1
91.2	91.2	88.2	89.7	88.2	92.6	97.1
89.7	97.1	83.8	88.2	83.8	94.1	95.6
92.6	94.1	85.3	86.8	89.7	92.6	94.1
92.6	92.6	86.8	83.8	91.2	92.6	94.1
92.6	95.6	83.8	83.8	91.2	94.1	95.6
94.1	92.6	91.2	88.2	80.9	92.6	91.2
92.6	89.7	89.7	89.7	91.2	94.1	94.1
92.6	91.2	86.8	86.8	91.2	94.1	97.1
92.6	94.1	83.8	85.3	91.2	92.6	94.1
92.6	95.6	88.2	89.7	91.2	92.6	94.1
91.2	94.1	85.3	86.8	89.7	92.6	94.1
91.2	92.6	83.8	85.3	92.6	88.2	92.6
92.6	95.6	83.8	89.7	86.8	92.6	94.1
92.6	95.6	83.8	89.7	86.8	97.1	95.6
92.6	98.5	88.2	85.3	80.9	92.6	91.2
92.6	92.6	83.8	88.2	92.6	92.6	94.1
92.6	95.6	89.7	91.2	89.7	91.2	94.1
91.2	94.1	83.8	83.8	89.7	92.6	97.1
92.6	95.6	83.8	85.3	80.9	92.6	94.1
92.6	97.1	83.8	91.2	89.7	94.1	95.6
95.6	94.1	85.3	89.7	89.7	88.2	94.1
91.2	91.2	88.2	91.2	92.6	92.6	95.6
92.6	95.6	80.9	88.2	80.9	94.1	95.6
94.1	91.2	85.3	86.8	91.2	92.6	92.6

Таблица 3.19. Максимальные точности классификации, %

Метод отбора	LDA	QDA	3-NN	4-NN	5-NN	DT	NB
Все параметры	73.5	66.2	76.5	79.4	79.4	76.5	70.6
Одна оценка в разных состояниях	82.4	82.4	82.4	82.4	83.8	83.8	85.3
РСА	86.8	83.8	83.8	82.4	86.8	77.9	76.5
Модифицированный жадный алгоритм	94.1	95.6	91.2	91.2	92.6	94.1	94.1
Некоррелированное пространство	89.7	91.2	91.2	89.7	91.2	95.6	92.6
Генетическое программирование	95.6	98.5	91.2	91.2	92.6	97.0	97.1

Таблица 3.20. Комбинации параметров ВСП, обладающих максимальной точностью классификации

Сокращение	Параметры
КДА-1	F SI F EnInterp O kurtosis O ZCR O LF/HF(fr) O RF O f(LFmax) O f(VLFmax) O LFn wt K HR K f(LFmax) K VLFmax K EnHF K EnVLF
КДА-2	F SI F EnInterp O HR O kurtosis O LF/HF(fr) O RF O f(VLFmax) O LFn(wt) O EnVLF K f(LFmax) K VLFmax K HF wt K EnHF K EnVLF
КДА-3	F SI F EnInterp O kurtosis O ZCR O LF/HF(fr) O RF O f(LFmax) O f(VLFmax) O LFn(wt) O EnVLF K f(LFmax) K VLFmax K EnHF K EnVLF
КДА-4	F SI F EnInterp O kurtosis O ZCR O LF/HF(fr) O RF O f(LFmax) O f(VLFmax) O LFn(wt) O EnVLF K HR K f(LFmax) K VLFmax K EnHF K EnVLF
КДА-5	F HR F EnInterp O kurtosis O IAB O LF/HF f O LFn(wt) O SD1/SD2 K IAS K f(LFmax) K SDHF K EnHF K EnVLF

3.3. Методика диагностирования артериальной гипертензии, основанная на применении нейронных сетей

Искусственные нейронные сети это особый вычислительный подход, который был вдохновлен функционированием биологических нейронных сетей. Этот подход успешно применялся при решении различных задач на разнообразных данных [59; 150; 152]. Имеется ряд работ, в которых нейронные сети применялись для оценки параметров ВСП [56; 68]. Однако в этих работах использовались ограниченные векторы параметров ВСП. Помимо этого имеется работы, в которых нейронные сети применялись для классификации степени артериальной гипертензии у людей страдающих ожирением [53], которой в качестве параметров использовались антропометрические показатели.

Во время фазы тренировки Нейронные сети «обучаются» преобразовывать входной массив данных, для того чтобы получить желаемый массив выходных данных. В настоящей работе рассматривались нейронные сети типа многослойный персептрон с варьируемым числом

скрытых слоев и нейронов. Общий вид используемых нейронных сетей представлен на рисунке 3.4.

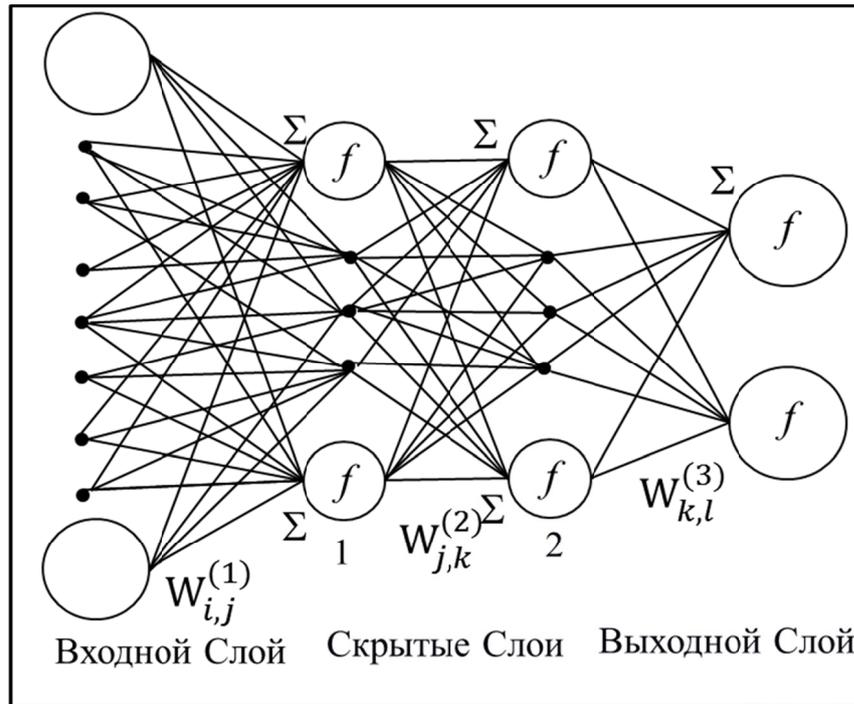


Рисунок 3.4 – Схема нейронных сетей

В настоящей работе Нейронные сети использовались в качестве классификатора [76]. На основании входных данных, представленных в виде массива параметров ВСП, нейронная сеть должна предсказывать принадлежность либо к группе практически здоровых добровольцев, либо к группе пациентов, страдающих артериальной гипертонией. Таким образом, входной слой был представлен 64 нейронами, по одному на каждый параметр ВСП. Предварительно входной массив данных был ортонормирован: для каждого параметра ВСП проводилось вычитание среднего значения и деление на стандартное отклонение. Данная процедура z-нормировки позволяет нейронной сети обрабатывать исходные данные, имеющие изначально разную амплитуду, более корректно [143].

Количество нейронов в скрытых слоях варьировалось от 1 до 64. Помимо этого анализировались два типа нейронных сетей: с одним скрытым слоем и с двумя скрытыми слоями. Выходной слой состоял из двух нейронов. Один нейрон, определяет принадлежность субъекта к группе практически

здоровых добровольцев, второй нейрон – принадлежность к группе пациентов, страдающих артериальной гипертонией. Таким образом ожидается, что нейронная сеть выдаст ответ (1,0) если субъект принадлежит к группе практически здоровых добровольцев и (0,1) если субъект принадлежит к группе пациентов, страдающих артериальной гипертонией.

Для расчета матриц весов (W) использовался метод обратного распространения ошибки. Параметр «скорость движения» (learning rate) задавался равным 0,1. В качестве критерия остановки использовался максимальный уровень суммарной ошибки, который не должен превышать 0,01. Альтернативный критерий остановки задавался максимальным числом итераций – 10000. Однако, стоит отметить что в ходе вычислений все нейронные сети сходились до достижения этого числа итерации. В качестве функции активации (f) использовалась логистическая функция. Преимуществом использования этой функции является простота вычисления производной. Вычисление производной необходимо для реализации метода обратного распространения ошибки [93; 120; 139].

Для оценки эффективности работы нейронной сети использовался метод перекрестной проверки (LOOCV). Один из субъектов изымается из выборки данных, на этой выборке проходит обучение нейронной сети, затем на убранном субъекте проводилось тестирование. Данная процедура повторялась для всех субъектов в исходном массиве данных [131]. Общая точность рассчитывалась как количество правильно определенных субъектов в ходе тестирования по методу перекрестной проверки.

Оценка возможностей нейронных сетей проводилась на данных, зарегистрированных в состоянии О (ортостатическая нагрузка). Сначала была проведена оценка точности классификации при использовании одного скрытого слоя. На рисунке 3.5 представлена зависимость точности классификации нейронных сетей с одним скрытым слоем от количества нейронов в скрытом слое.

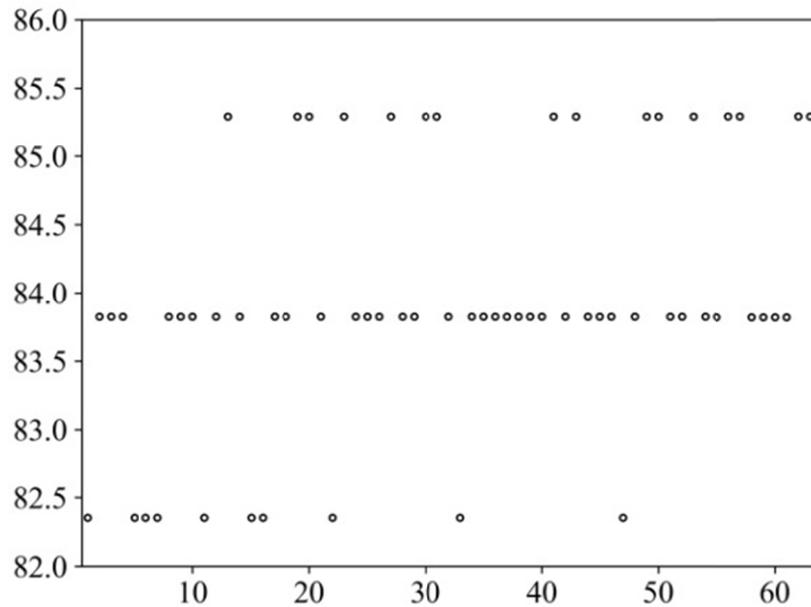


Рисунок 3.5 – Точность классификации нейронной сети с одним скрытым слоем

Минимальная точность классификации среди всех 64 конфигураций составила 82.4%; максимальная – 85.3%; средняя – 83.96%. Максимальная точность классификации была достигнута 16-тью различными конфигурациями, которые включали (13, 19, 20, 23, 27, 30, 31, 41, 43, 49, 50, 53, 56, 57, 62, 63) нейронов в скрытом слое. В целом, можно отметить, что нейронные сети с одним скрытым слоем обладают стабильными результатами.

Затем были проанализированы возможности нейронных сетей с двумя скрытыми слоями. На рисунке 3.6 показана тепловая карта точностей классификации для нейронных сетей для каждой конфигурации нейронных сетей с двумя скрытыми слоями.

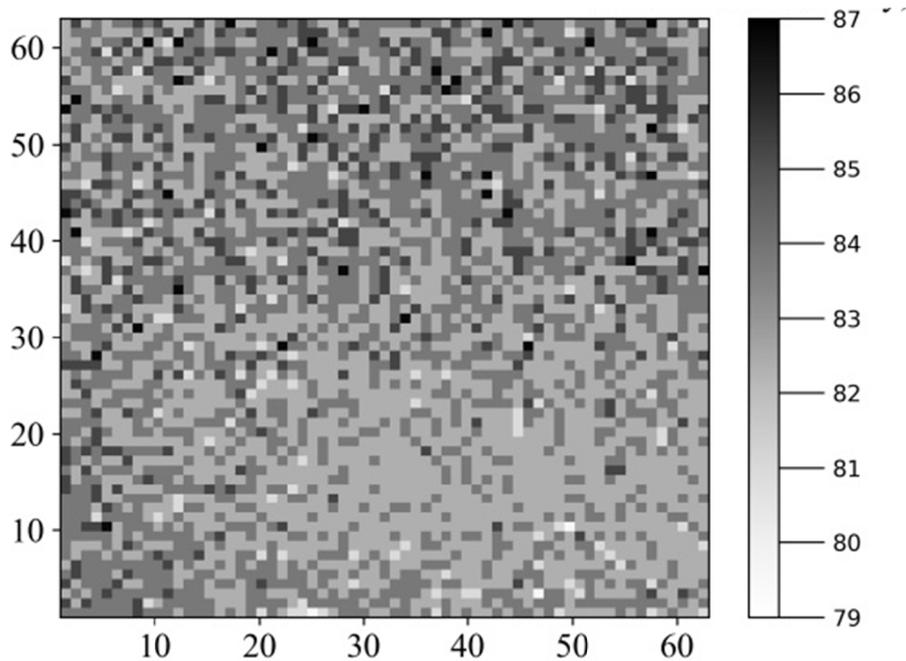


Рисунок 3.6 – Точность классификации нейронной сети с двумя скрытым слоем

Минимальна точность классификации среди всех 4096 конфигураций составила 79.4%; максимальная – 86.8%; средняя – 83.26%. Максимальная точность классификации была достигнута 38-ью различными конфигурациями. Конфигурации нейронных сетей, с двумя скрытыми слоями, достигающие максимальной точности классификации представлены в таблице 3.21. В целом, результаты точности классификации нейронных сетей с двумя скрытыми слоями сопоставимы с результатами нейронных сетей с одним скрыты слоем.

Стоит отметить, что если использовать в качестве входных данных массив параметров ВСП, зарегистрированных в состоянии Ф (функциональный покой), то не во всех случаях нейронные сети успевают сойтись за 10000 итераций. Вследствие этого, максимальная точность классификации при перекрестной проверке в этом случае составила менее 60%. Использование объединенного вектора из параметров состояния Ф и О тоже имеет более низкие результаты. Так минимальная точность классификации уменьшается до 72,4%, средняя до 77,53%, максимальная – до 82,4%.

Таблица 3.21. Количество нейронов в скрытых слоях

Первый скрытый слой	Второй скрытый слой	Первый скрытый слой	Второй скрытый слой
5	10	20	50
4	28	25	51
22	29	58	52
46	29	1	54
8	31	30	54
34	32	2	55
12	35	38	56
28	37	12	57
63	37	39	57
56	38	37	58
2	41	21	60
58	41	9	61
1	43	12	61
44	43	25	61
11	45	52	61
42	45	42	62
36	47	17	63
42	47	44	63
58	47	58	63

Сравнивая результаты применения нейронных сетей и других изучаемых методов машинного обучения при использовании полного вектора параметров, приведенных в таблицах 3.19 и 3.21, можно сделать вывод о том, нейронные сети лучше способны распознавать полезную для классификации информацию. Однако, слишком большое число «плохих» параметров может негативно сказаться на работоспособности нейронных сетей. Полученная в настоящей работе максимальная точность классификации артериальной гипертензии по данным ВСР сопоставима с результатами классификации АГ по данным антропометрических данных, представленных в работе [53].

Однако стоит отметить, что результаты, полученные с помощью нейронных сетей хуже, если принять во внимание проведение предварительного отбора наиболее значимых параметров, в том числе с

применением парадигмы эволюционного программирования. С учетом зависимости результатов нейронных сетей от конфигурации (количество скрытых слоев, количество нейронов в слоях, функции активации) и времени вычисления, проведение подобных исследований в рамках данной работе не целесообразно.

3.4. Алгоритм диагностирования артериальной гипертонии, основанный на дискриминантном анализе

Полученные в настоящей работе являются основой информационной системы поддержки принятия решений врача. На рисунке 3.7 представлена блок-схема, показывающая разработанный алгоритм поддержки принятия решения врача для экспресс-диагностики АГ.

Взаимодействие с пациентом начинается с регистрации сигналов ЭКГ. Регистрация сигналов ЭКГ проводится в трех функциональных состояниях: фоновая запись (лежа), ортостатическая нагрузка (угол подъема 70°), клиностатическая нагрузка (последствие). Рекомендуемая продолжительность регистрации в каждом функциональном состоянии – 300 секунд. Далее, программными методами, из временных рядов сигнала ЭКГ выделяются R-R интервалы и формируются сигналы ВСР [123].

Показанные в этой главе результаты свидетельствуют о том, что для формирования комплекса диагностически значимых параметров необходимо использование данных ВСР во всех трех функциональных состояниях. Если применить квадратичный дискриминантный анализ для предсказания класса испытуемого («здоровый» или «пациент, страдающий АГ»), то результатом этой операции будет предполагаемый класс испытуемого и вероятность принадлежности к этому классу. Так как в нашем случае имеется только два класса испытуемых, то применение квадратичного дискриминантного анализа позволяет свести многомерное пространство диагностически значимых параметров до одномерного пространства метрики решающего правила. При обучении классификатора формируется разделяющая

гиперплоскость, которая разделяет два класса испытуемых. В пространстве решающего правила эта гиперплоскость определяет начало координат. В нашем случае положительные значения метрики в пространстве решающих правил, соответствуют классу испытуемых «здоровые», отрицательные значения метрики соответствуют классу испытуемых «пациенты, страдающие АГ».

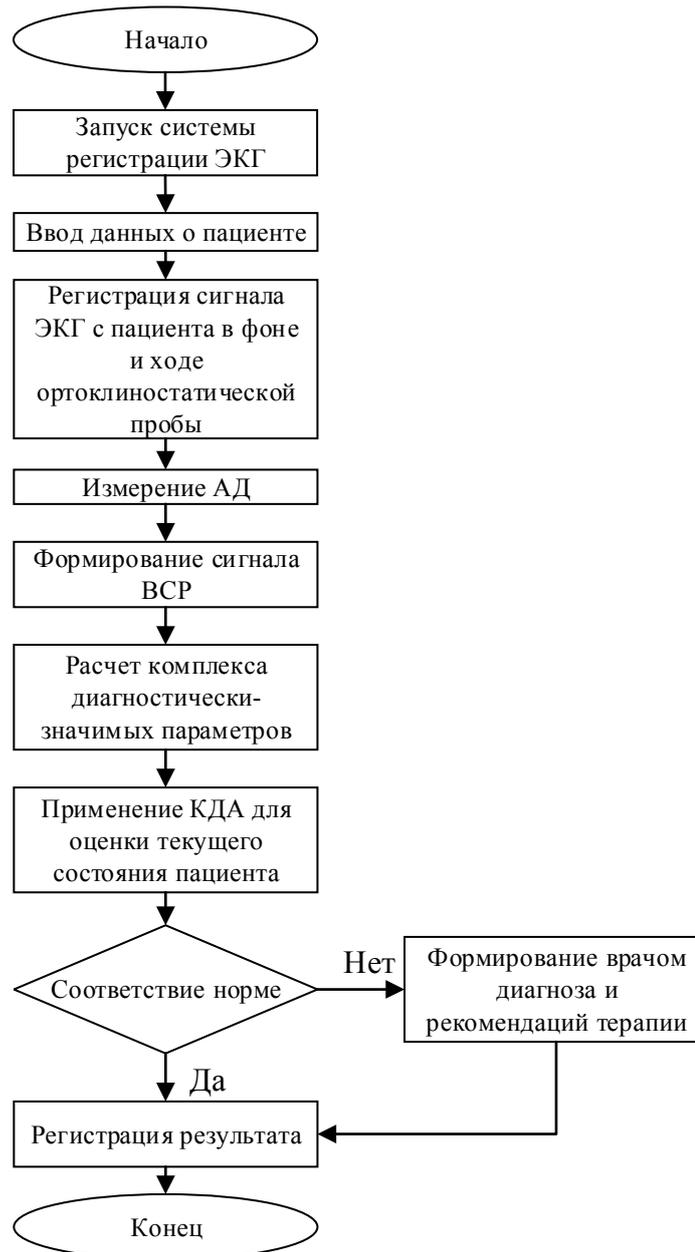


Рисунок 3.7 – Блок-схема разработанного алгоритма поддержки принятия решения

В общем, алгоритм применения дискриминантного анализа на языке python с применением библиотеки sklearn состоит из следующих шагов.

Пусть имеется матрица $X_{N \times L}$, где N – размерность комплекса диагностически значимых показателей, L – количество испытуемых субъектов. При обучении, на основании обучающей выборки для каждого из J классов происходит расчет матрицы поворота $R_{N \times N}^j$ и вектора масштаба $S_{N \times 1}^j$, а также вектора средних значений показателей $M_{N \times 1}$. Затем происходит матричное умножение согласно следующей формуле

$$X2_{N \times L}^j = (X - M) \cdot \left(R^j * \left(S^{j^{-0,5}} \right) \right), j = \overline{1, J} \quad (3.1)$$

Затем, каждая из матриц $X2^j$ поэлементно возводится в квадрат, и происходит построчное суммирование элементов (для каждого субъекта):

$$\overline{X2}_{(j,)} = \sum_{l=1}^L (X2^{j^2})_{(l)}, j = \overline{1, J} \quad (3.2)$$

Также проводится расчет нормировочных слагаемых u^j , которые равны сумме логарифмов элементов векторов масштаба S^j .

Наконец, итоговое выражение для принятия решения о принадлежности к классу j имеет вид:

$$df_{(j,)} = -0,5 * (\overline{X2}_{(j,)} + u^j) + \ln(\text{Prior}_j), j = \overline{1, J} \quad (3.3)$$

где Prior_j – априорная вероятность принадлежности к классу j .

Каждая строка полученной матрицы определяет принадлежность к классу j для каждого субъекта. В случае бинарной классификации, полученную матрицу можно упростить до вектора. Для этого, поэлементно вычтем первую строку из второй:

$$DF_{L \times 1} = df_{(1,)} - df_{(2,)} \quad (3.4)$$

При таком определении, положительные элементы вектора DF обозначают субъекты, которые согласно принятому решению принадлежат к первому классу, а отрицательные – субъекты, которые принадлежат ко второму классу. Однако описанный выше алгоритм не позволяет оценивать вклад отдельного показателя в принятое классификатором решение, из-за применения матричного умножения в формуле 3.1

Для оценки вклада отдельных параметров из комплекса диагностически значимых параметров совершим ряд преобразований. Введем обозначения $RS_{N \times N}^j = R^j * S^{j-0,5}$ и $XM_{N \times L} = X - M$. Тогда многомерная единая матрица поворотов и масштаба примет вид

$$C_{(n, N \times N)}^j = RS_{(n)}^j \cdot (RS_{(n)}^j)^T, n = \overline{1, N}, j = \overline{1, J}; \quad (3.5)$$

Многомерная матрица комплекса диагностически значимых показателей будет равна

$$F_{(l, N \times N)} = XM_{(l)} \cdot (XM_{(l)})^T, l = \overline{1, L}; \quad (3.6)$$

Далее, производится поэлементное умножение, которое является аналогом применения формул 3.1 и 3.2

$$FC_{(l, N \times N)}^j = F_{(l, N \times N)} * \sum_{n=1}^N C_{(n, N \times N)}^j, l = \overline{1, L}, j = \overline{1, J}; \quad (3.7)$$

Многомерная матрица, которая является аналогом матрицы принятия решений, полученной в формуле 3.3

$$dfM_{(j, L \times N \times N)} = -\frac{0,5}{N * N} * (FC_{L \times N \times N}^j + u^j) + \ln(\text{Prior}_j), j = \overline{1, J} \quad (3.8)$$

Наконец, для случая бинарной классификации проводится поэлементное вычитание, по аналогии с формулой 3.4

$$DFM_{L \times N \times N} = dfM_{(1, L \times N \times N)} - dfM_{(2, L \times N \times N)} \quad (3.9)$$

В итоге, для каждого из субъектов сформирована матрица $N \times N$, которая описывает вклад каждого параметра и каждой из комбинаций параметров в принятое классификатором решение. При этом выполняется условие соответствия

$$DF_{L \times 1} = \sum_{n=1}^N \sum_{n'=1}^N DFM_{(n, n')} \quad (3.10)$$

Таким образом, появляется возможность оценить обоснование принятого классификатором решения, с учетом вклада каждого отдельного параметра из комплекса диагностически значимых параметров.

На рисунках 3.8-3.11 показаны детализации обоснования принятых решений квадратичным дискриминантным анализом при использовании

комплекса диагностически значимых показателей КДА-4 для одного относительно-здорового добровольца и трех пациентов, страдающих артериальной гипертонией. На рисунках 3.8-3.11 представлены итоговая оценка (Total Score), полученная с помощью формулы 3.10, на основании которой классификатор принимает решение о принадлежности субъекта к определенному классу; вклад отдельных параметров и комбинаций параметров комплекса диагностически значимых параметров КДА-4 в принятое решение, представленный в виде матрицы; интегральный вклад каждого из функциональных состояний (F, O, K и т.д.). Положительные значения указывают на принадлежность субъекта к классу «относительно здоровые добровольцы»; отрицательные значения указывают на принадлежность к классу «пациенты, страдающие артериальной гипертонией».

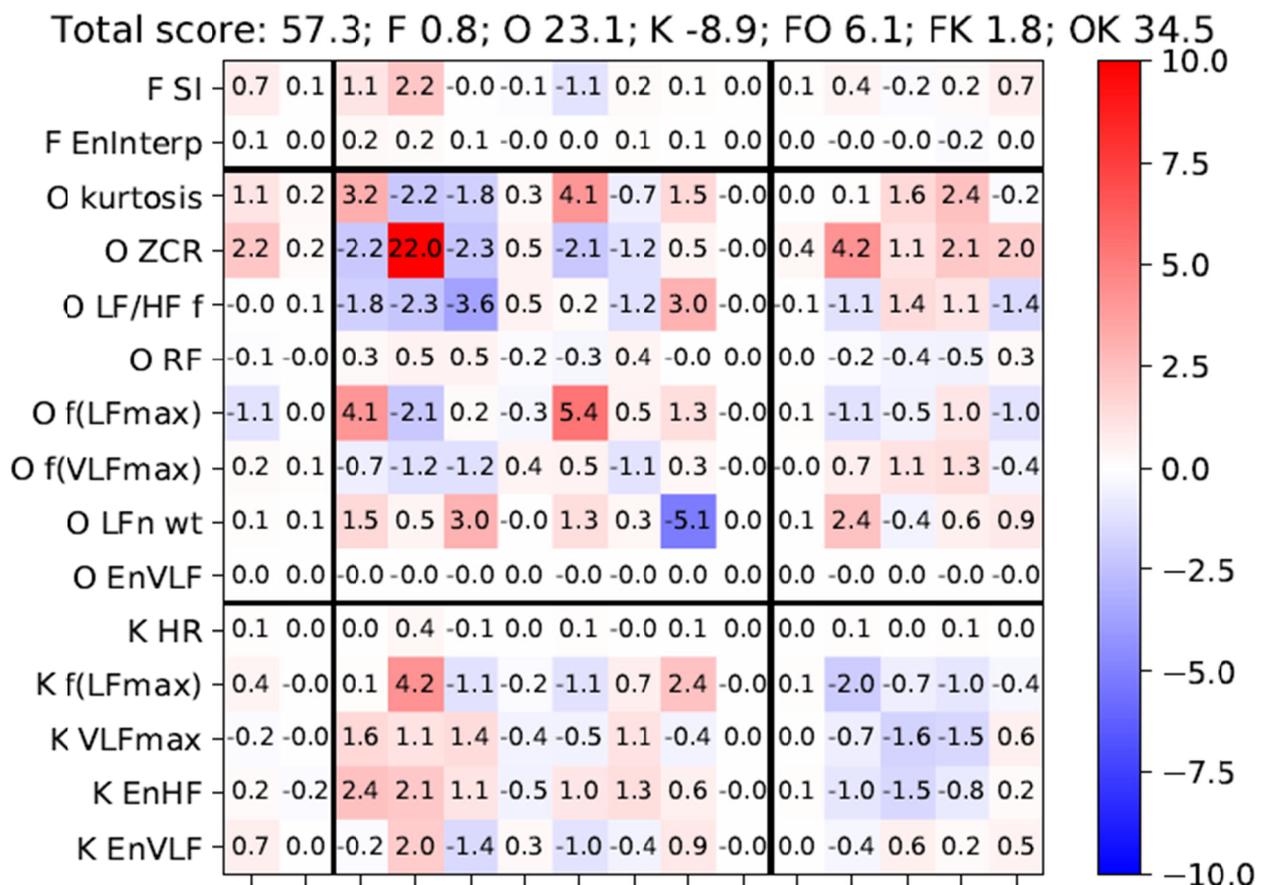


Рисунок 3.8 – детализация обоснования принятого решения для относительно здорового добровольца X.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 3.8, испытуемый Х. был верно определен классификатором как «относительно здоровый доброволец». Наибольший вклад в принятое решения внесли параметры, зарегистрированные в функциональном состоянии О, а именно параметр *ZCR*; и комбинации параметров функциональных состояний О и К.

Total score: -16.8; F -0.6; O -25.4; K -3.7; FO 2.1; FK -1.6; OK 12.4

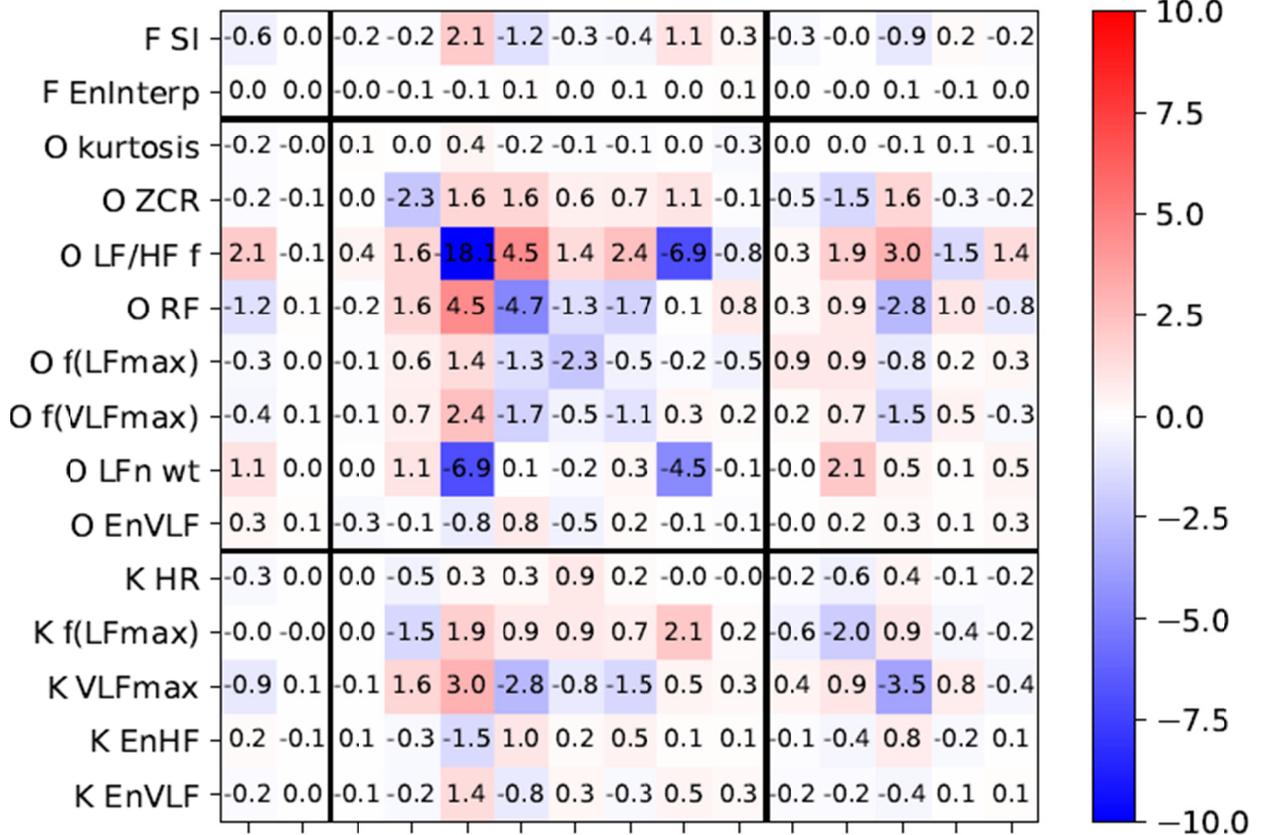


Рисунок 3.9 – детализация обоснования принятого решения для пациента Б.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 3.9, испытуемый Б. был верно определен классификатором как «пациент, страдающий артериальной гипертонией». Наибольший вклад в принятое решения внесли параметры, зарегистрированные в функциональном состоянии О - *LF/HF*, *LFn* и их комбинация.

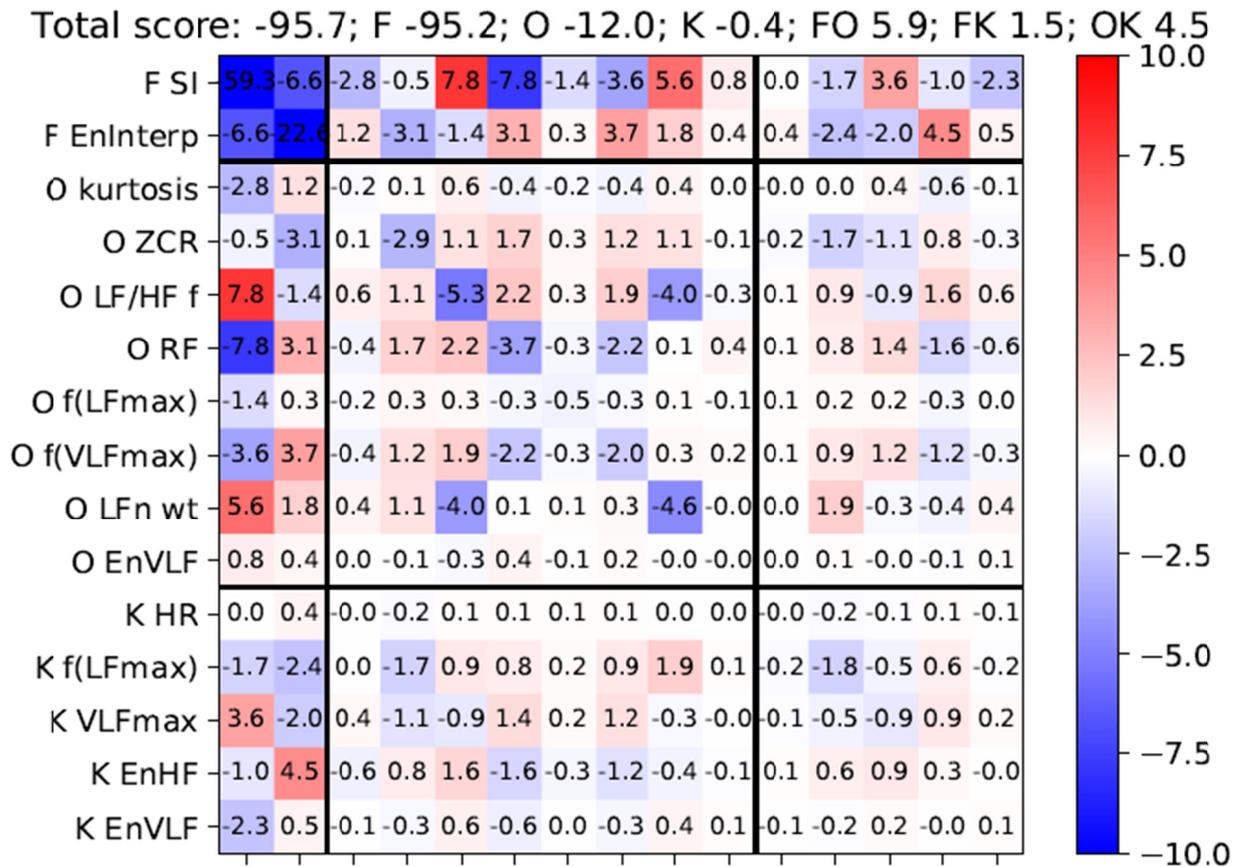


Рисунок 3.10 – детализация обоснования принятого решения для пациента Д.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 3.10, испытуемый Д. был верно определен классификатором как «пациент, страдающий артериальной гипертонией». Наибольший вклад в принятое решения внесли параметры *SI* (ИН), *EnInterp* и их комбинация, зарегистрированные в функциональном состоянии F, а также комбинации вышеупомянутых параметров с параметром *RF*, зарегистрированным в функциональном состоянии O. При этом стоит отметить вклад параметров *LF/HF*, *LFn* и их комбинации, зарегистрированные в функциональном состоянии O.

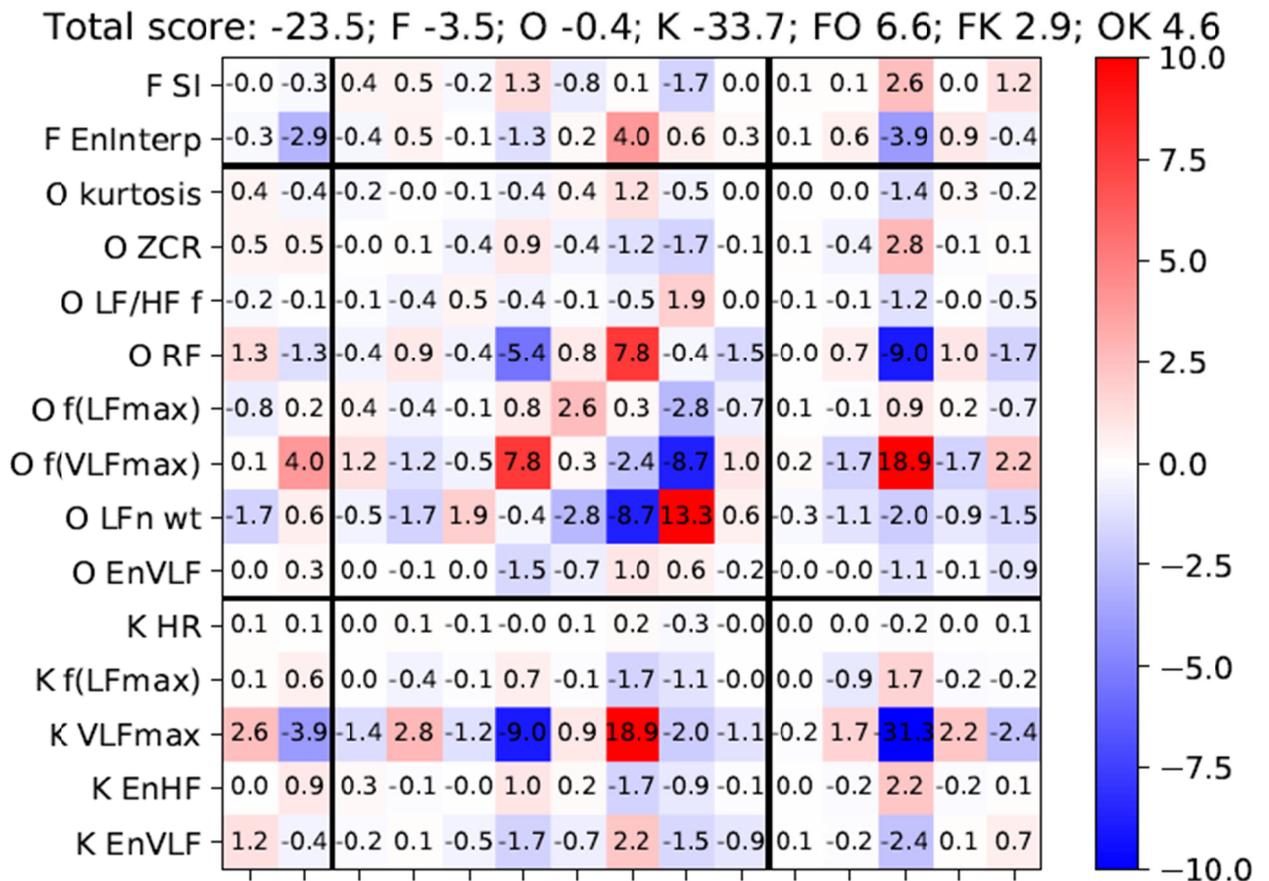


Рисунок 3.11 – детализация обоснования принятого решения для пациента П.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 3.10, испытуемый П. был верно определен классификатором как «пациент, страдающий артериальной гипертонией». Наибольший вклад в принятое решения внесли параметр $VLFmax$, зарегистрированный в функциональном состоянии К, комбинация параметров $f(VLFmax)$ и LFn , зарегистрированных в функциональном состоянии О, параметр RF , зарегистрированный в функциональном состоянии О, и его комбинация с параметром $VLFmax$, зарегистрированным в функциональном состоянии К.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что полученные комплексы диагностически значимых параметров учитывают индивидуальные особенности испытуемых для принятия решений.

3.5. Выводы по главе

Исследования оценки точности диагностирования артериальной гипертонии при использовании разных методов машинного обучения и

разных подходов к формированию комплексов диагностически значимых параметров, проведенные в главе 3 позволили установить:

1. Использование метода перебора в некоррелированном пространстве позволило достичь высоких результатов классификации при использовании Деревьев Решений (точность, чувствительность и специфичность 95.6, 95.0, 96.0%, соответственно).

2. Применение жадного алгоритма не дает увеличения точности классификации. Максимальный результат точности классификации достигнут с помощью Квадратичного Дискриминантного анализа (95.6%), но этот результат имеет более высокую специфичность (97.0%), но меньшую чувствительность (92.0%).

3. Наилучшие результаты классификации достигнуты при использовании Генетического программирования. Максимальная точность классификации (98.5%) была достигнута при использовании комплексов диагностически значимых параметров, состоящих из Статистических (M , HR , ZCR), Геометрических (SI), Спектральных (соотношение LF/HF , нормированные мощности компонентов ВСП, максимальные частоты компонентов ВСП), Нелинейных (Энтропия), Вейвлет (Энтропии временных рядов $HF(t)$, $LF(t)$, $VLf(t)$) параметров. При этом наилучшее решение содержит параметры, зарегистрированные во всех функциональных состояний.

4. Применение нейронных сетей типа многослойный персептрон позволяет достичь точности классификации 86.8%, при использовании полного вектора из 64 параметров сигналов ВСП, зарегистрированных во время ортостатической пробы.

5. На основе сформированных комплексов диагностически значимых параметров создан алгоритм принятия решений для экстресс-диагностики артериальной гипертензии.

6. Предложена методика обоснования принятого классификатором решения с учетом вклада каждого отдельного параметра из комплекса

диагностически значимых параметров Эта методика позволяет учитывать персонализированные данные при принятии решения о диагнозе больного.

7. В настоящей главе при машинном обучении использовалась относительно малая выборка клинических данных. В следующей главе будут анализироваться характеристики диагностирования артериальной гипертонии на большей выборке данных и сделана оценка специфичности полученного решения по отношению к другим заболеваниям, а также оценена возможность использования полученного решения для прогнозирования и оценки эффективности лечебного процесса.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, И ЕЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АПРОБАЦИЯ

4.1. Структурные элементы биотехнической системы

В разрабатываемой методике экспресс-диагностики артериальной гипертонии необходимы технические средства. Во-первых, для регистрации сигналов электрокардиографии. Согласно стандартам оснащения медицинских кабинетов электрокардиографы входят в перечень оборудования, которым оснащаются кабинеты врача-кардиолога, врача-ревматолога, отделений функциональной диагностики. Как правило, комплексы для регистрации и обработки сигналов ЭКГ (например, «Энцефалан-131-03») включают в себя алгоритмы для формирования сигналов ВСР (определение R-R интервалов) программными методами. Кроме того, для реализации ортоклиностатических исследований необходим поворотный стол с регулируемым углом наклона, например, типа Lojer.

Для коррекции вегетативных нарушений в настоящей работе применяется аппарат «Корректор активности симпатической нервной системы электроимпульсный «СИМПАТОКОР-01», который может использоваться сочетано с фармакологической терапией. Аппарат «СИМПАТОКОР-01» – неинвазивный нейроэлектростимулятор, который формирует между двумя многоэлементными электродами в области шеи поле пространственно-распределенных импульсов тока.

Известно, что иннервация шеи осуществляется ветвями шейного сплетения, симпатических стволов, черепномозговых нервов (V, VII, IX, X, XI и XII). Шейное сплетение (plexus cervicalis) формируется передними ветвями верхних шейных спинномозговых нервов (C1–C4), имеющими между собой соединения. Нервные образования в области шеи связаны с продолговатым мозгом, через который имеют двусторонние связи с мостом,

средним мозгом, мозжечком, таламусом, гипоталамусом и корой большого мозга. Наличие этих связей обеспечивают участие нервных образований шеи в регуляции вегетативных и высших интегративных функций, анализе сенсорных раздражений [34]. Таким образом, использование в качестве мишеней стимуляции не только верхнего шейного ганглия симпатической нервной системы и звездчатого ганглия, но и ветвей шейного сплетения, симпатических стволов, черепномозговых нервов (V, VII, IX, X, XI и XII) и входящих в них нервных образований существенно расширяет возможности нейростимуляции различных процессов в тканях головного мозга.

Особенностью формируемого аппаратом «СИМПАТОКОР-01» поля импульсов тока является то, что в его организации участвуют 12 катодов и один анод, которые находятся на разных многоэлементных электродах [37; 55]. При этом в области катодов амплитудно-частотные характеристики парциальных импульсов тока согласованы со скоростью проведения возбуждения в миелинизированных нервных волокнах, а в области анода формируется импульс, длительность которого определяется числом катодов, которые участвуют в формировании этого поля, и его амплитудно-частотные характеристики согласованы со скоростью проведения возбуждения в немиелинизированных нервных волокнах [72]. Миелинизированные волокна являются преганглионарными соматическими эфферентами, болевыми и висцеральными афферентами, в то время как немиелинизированные – болевыми и постганглионарными афферентами [32].

В клинической практике хорошо себя зарекомендовала методика применения аппарата «СИМПАТОКОР-01», известная как динамическая коррекция активности симпатической нервной системы (ДКАСНС) [19; 30; 33]. Циклограмма методики состоит из следующих этапов: функциональный покой (5 мин.) – измерение АД – стимуляция левой зоны шеи (5 мин.) – функциональный покой (5 мин.) – стимуляция правой зоны шеи (5 мин.) – функциональный покой (5 мин.) – измерение АД. Эта методика позволяет влиять на процессы вегетативной регуляции (через вегетативные ганглии) и

стимулировать нейронные центры ствола головного мозга (через проводящие пути ЦНС, расположенные в шее). Стимуляция шейных узлов симпатического ствола позволяет воздействовать на тонус сосудов артерий мозга и вегетативные ядра спинного мозга. Тем самым, аппарат для нейроэлектростимуляции способен полностью модулировать автономные процессы [21].

Современная техническая реализация компактного и мобильного аппарата «СИМПАТОКОР-01» состоит из двух блоков: первый блок имеет автономное питание, реализуемое с помощью встроенной аккумуляторной батареи, и формирует пространственно-распределенные импульсы тока. Многоканальный управляемый источник импульсного тока реализован с помощью микроконтроллера, двух мультиплексоров и источника тока. На рисунке 4.1 представлена блок-схема первого блока аппарата «СИМПАТОКОР-01».

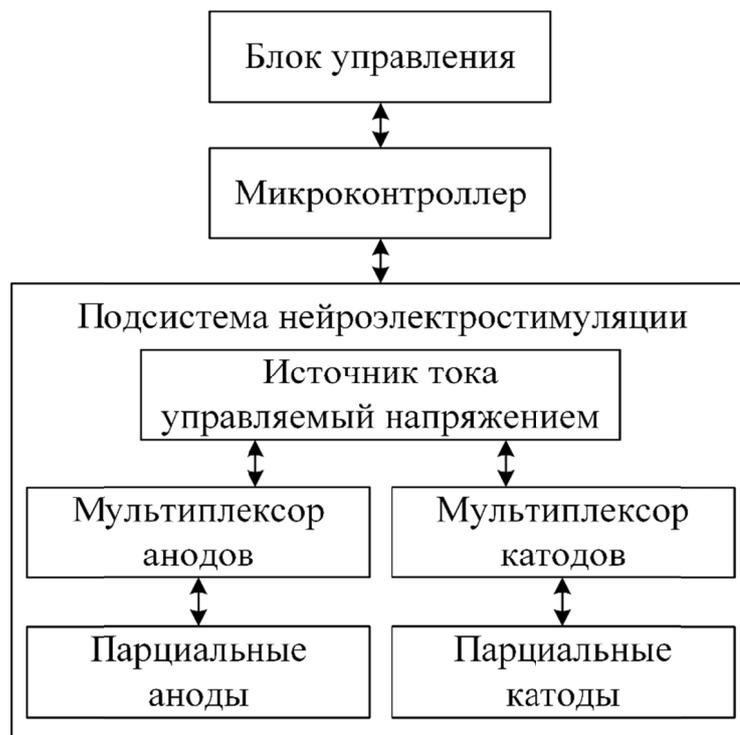


Рисунок 4.1 – Блок-схема первого блока аппарата «СИМПАТОКОР-01»

Второй блок, который по существу выполняет функции специализированного интерфейса аппарата «СИМПАТОКОР-01», реализован в виде кроссплатформенного приложения для мобильных устройств на базе

Android, iOS и Windows Phone. В мобильном приложении реализованы следующие экраны отображения данных: экран отображения доступных для подключения устройств; экран отображения характеристик процедуры нейроэлектростимуляции с возможностью их изменения [108]. На рисунке 4.2 представлен экран отображения характеристик процедуры нейроэлектростимуляции с установленными значениями Амплитуды и Длительности импульсов, а также Частоты формирования «пачек» импульсов, количество которых в «пачке» определяется количеством используемых при стимуляции катодов.

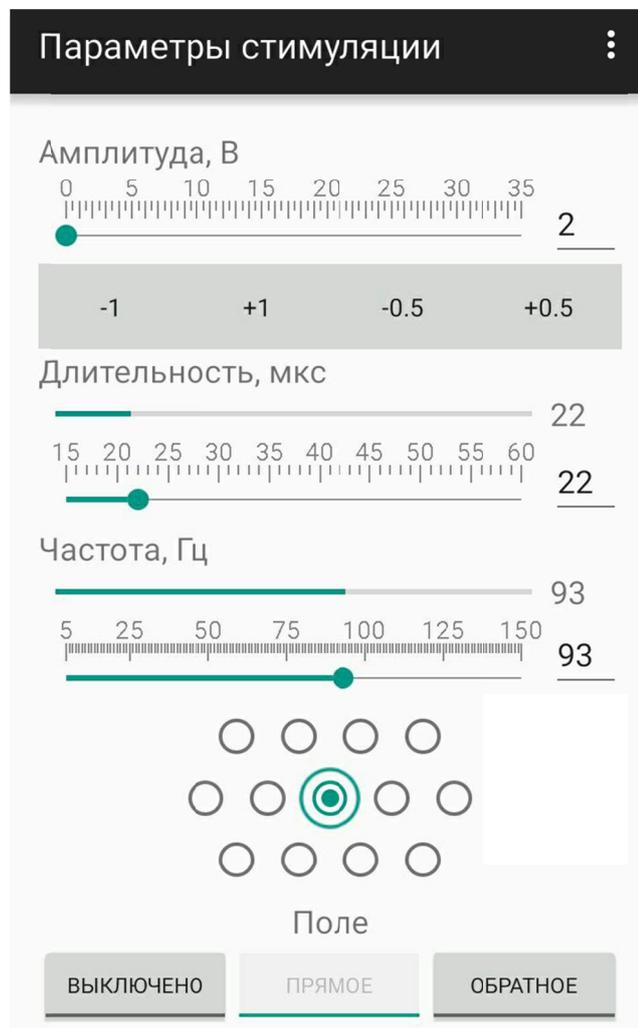


Рисунок 4.2 – Экран специализированного интерфейса аппарата «СИМПАТОКОР-01»

Смартфон может осуществлять взаимодействие с глобальной вычислительной сетью. Данное направление является актуальным с точки зрения постоянно развивающегося рынка телемедицинских услуг. Это

позволяет не только передавать информацию, формируемую в нейроэлектростимуляторе, но и получать информацию из соответствующих баз данных, для поддержки принятия решений врача при нейроэлектростимуляции. На рисунке 4.3 показана предполагаемая схема взаимодействия аппарата «СИМПАТОКОР-01» и информационной системы поддержки принятия решений. Сервис нейроэлектростимуляции должен соответствовать условиям персонифицированной медицины (хранение данных о пациенте, результатов инструментальной диагностики, данных о процедурах лечения) и может быть размещен на Сервере лечебного учреждения.

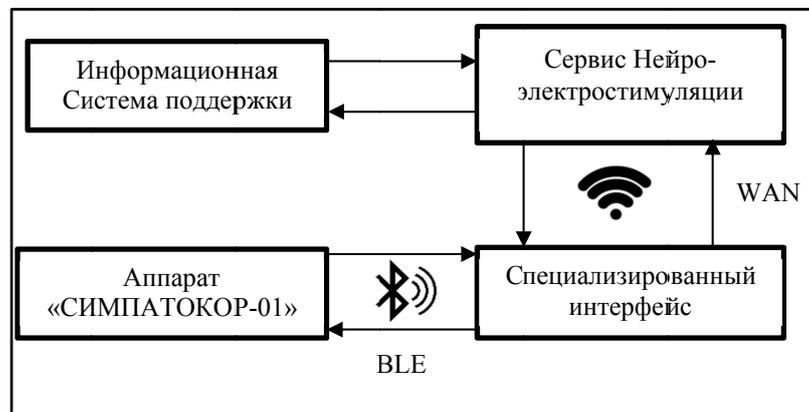


Рисунок 4.3 – Схема взаимодействия аппарата «СИМПАТОКОР-01» и системы поддержки принятия решений

Структура сервиса нейроэлектростимуляции, реализованная в виде модели базы данных в нотации «Сущность-Связь», представлена на рисунке 4.4.

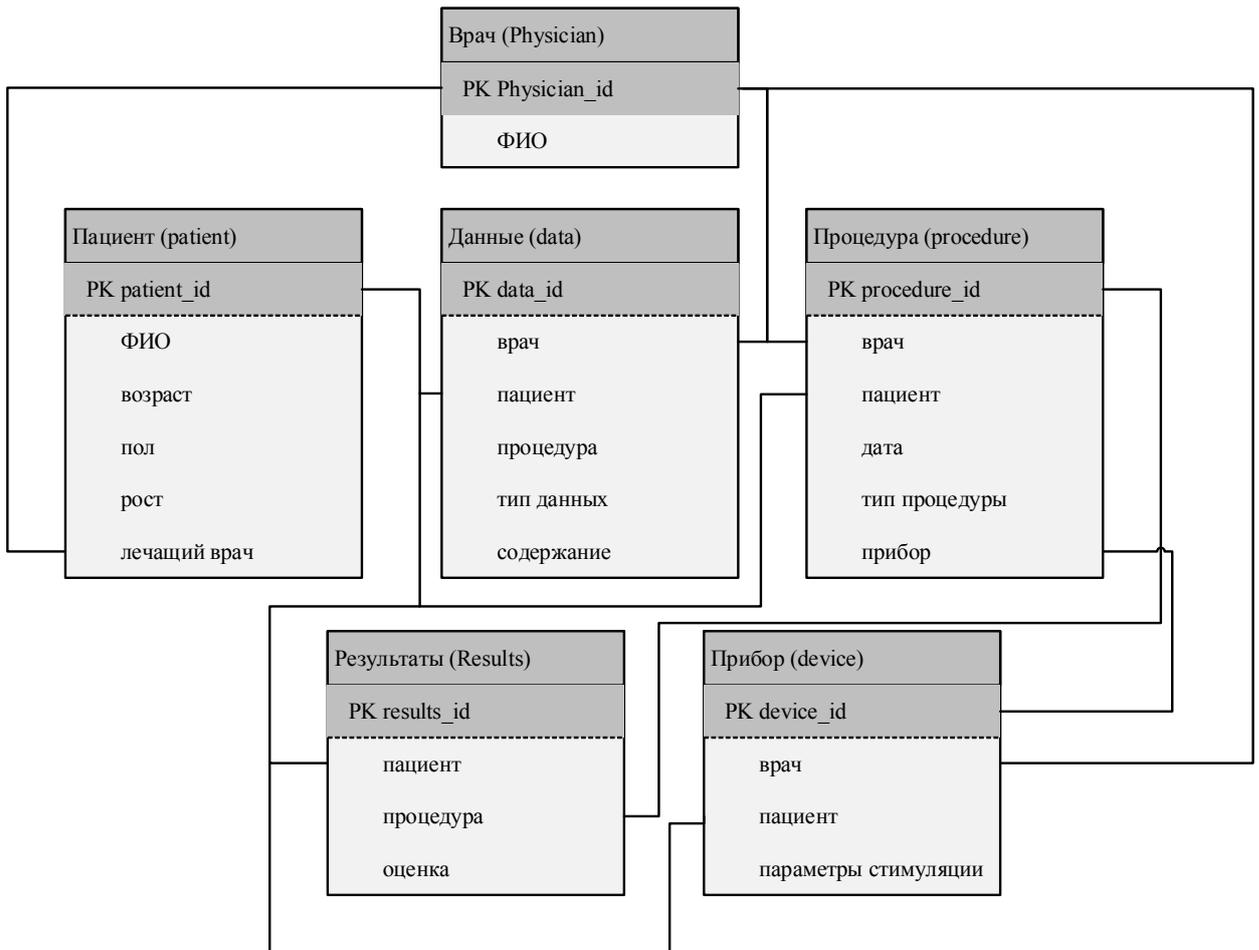


Рисунок 4.4 – База данных сервиса нейроэлектростимуляции

Основными элементами базы данных являются таблицы (сущности):

- «Врач (Physician)», имеющая колонки персональный идентификатор (physician_id), ФИО;
- «Пациент (patient)», имеющая колонки персональный идентификатор (patient_id), ФИО, возраст, пол, вес, рост, диагноз, лечащий врач(physician_id);
- «Процедура (procedure)», имеющая колонки персональный идентификатор (procedure_id), врач(physician_id), пациент (patient_id), дата, тип процедуры (осмотр, процедура нейроэлектростимуляции, функционально-нагрузочный тест), прибор;
- «Прибор (device)», имеющая колонки персональный идентификатор (device_id), врач(physician_id), пациент (patient_id), параметры стимуляции;

- «Данные (data)», имеющая колонки персональный идентификатор (data_id), врач(physician_id), пациент (patient_id), процедура (procedure_id), тип данных (АД, ВСР, биохимия, психологические тесты), содержимое файлов с данными;
- «Результаты (Results)», имеющая колонки персональный идентификатор (results_id), пациент (patient_id), процедура (procedure_id), оценка, полученная при применении комплексов диагностически значимых параметров.

Предложенная структура обеспечивает оперативный доступ к имеющейся по конкретному пациенту информации о лечебном процессе, позволяет хранить и систематизировать зарегистрированные данные, и принимать решения для управления лечением на основе этих данных. Использование подобной базы данных позволяет формировать комплексные запросы поиска (все пациенты одного доктора, все записи одного пациента, все данные по одному типу процедуры и т.п.), которые могут быть использованы для дальнейшего анализа и обработки. Взаимодействие сервиса нейроэлектростимуляции с системой принятия решений обеспечивает экспресс-диагностику нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы с учетом возможностей телемедицины.

Создание Сервиса нейроэлектростимуляции позволяет замкнуть контур взаимодействия врача и пациента, образуя тем самым биотехническую систему для лечения заболеваний, сопровождаемых нарушениями регуляции вегетативной нервной системы (рисунок 4.5) [16].

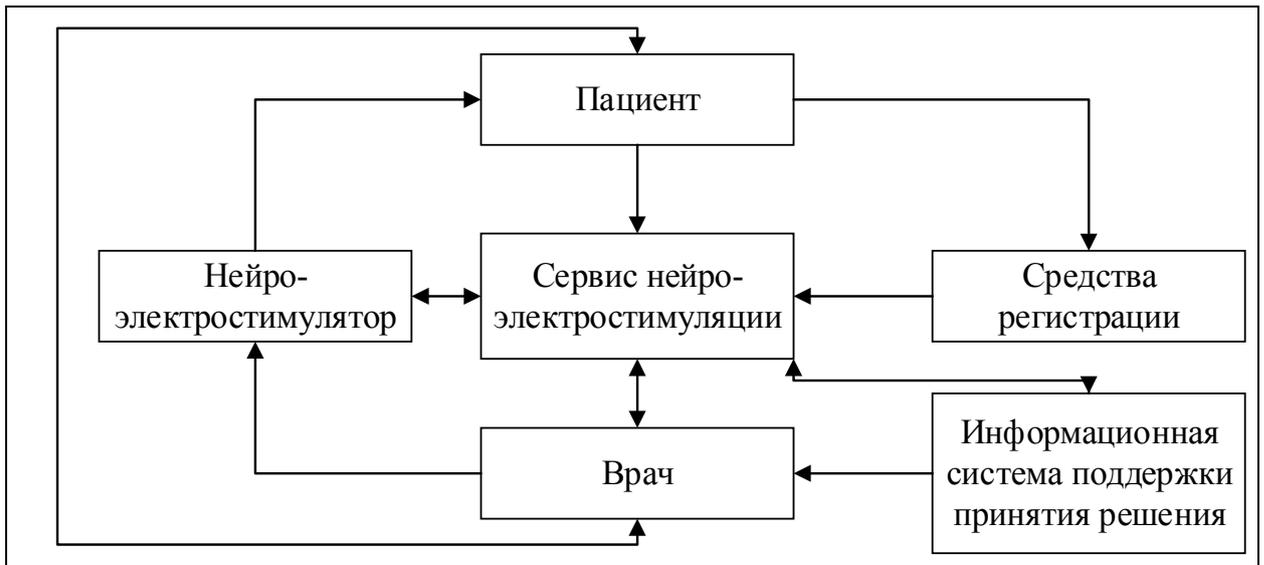


Рисунок 4.5 – Биотехническая система при лечении нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы

Создание подобной биотехнической системы реализует ряд принципов пациент-ориентированного подхода в здравоохранении, таких как персонафицированная медицина и активное вовлечение пациента в лечебный процесс. Наличие сервиса нейроэлектростимуляции решает задачи хранения зарегистрированных диагностических данных централизованно на сервере лечебного учреждения; одновременной работы с несколькими пациентами и эффективного использования ресурсов лечебного учреждения; защиты персональных данных пациентов от несанкционированного доступа. Результатом взаимодействия сервиса нейроэлектростимуляции и информационной системы поддержки принятия решений является обработка и автоматизированный анализ данных пациента, для получения экспресс-оценок диагностики артериальной гипертензии и эффективности лечебного процесса; отслеживание динамики изменения данных пациента; информационное сопровождение врача при изменении состояния пациента.

4.2. Экспериментальная апробация биотехнической системы

Для экспериментальной апробации биотехнической системы проведено исследование с участием 173 пациентов (первая дополнительная группа) с

различными диагнозами, данные исследования которых не использовались в процессе машинного обучения, описанного в главе 3. Данные были получены на базе Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн (г. Екатеринбург). Из них:

- 21 человек с диагнозом АГ I степени;
- 45 человек с диагнозом АГ II степени;
 - 13 человек с диагнозом АГ II степени и сопутствующим диагнозом Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ);
- 12 человек с диагнозом АГ III степени;
 - 18 человек с диагнозом АГ III степени и сопутствующим диагнозом ДЭ;
- 44 человека с диагнозом АГ и Ишемическая болезнь сердца;
- 12 человек с диагнозом черепно-мозговая травма и вегето-сосудистая дистония;
- 8 человек с диагнозом вегето-сосудистая дистония;

Сигналы variability сердечного ритма, были получены в ходе аналогичных измерений, описанных в подглаве 2.1 «Программа и методика исследований».

Процедура исследования включает несколько этапов. На первом этапе оценивалась точность эффективности диагностики. Для этого проводилась классификация данных больных, страдающих артериальной гипертонией I-III степени с помощью комбинаций КДА (1-5), полученных в главе 3. В таблице 4.1 представлены точности классификации для полной группы больных (АГ I-III); для больных, страдающих артериальной гипертонией I степени (АГ I); страдающих артериальной гипертонией II степени (АГ II); страдающих артериальной гипертонией III степени (АГ III); и отдельно для больных, страдающих артериальной гипертонии II-III степени (АГ II-III).

Таблица 4.1. Точность классификации для разных степеней артериальной гипертонии, %.

Группы	КДА-1	КДА-2	КДА-3	КДА-4	КДА-5
АГ I-III	88,5	82,1	89,7	89,7	83,3
АГ I	81,0	76,2	81,0	81,0	85,7
АГ II	91,1	82,2	93,3	93,3	82,2
АГ III	91,7	91,7	91,7	91,7	83,3
АГ II-III	91,2	84,2	93,0	93,0	82,5

Из данных, приведенных в таблице 4.1 можно сделать ряд выводов. Наименьшая точность классификации наблюдается для комбинаций КДА-2 и КДА 5. Это может свидетельствовать о том, что данные комбинации обладают меньшей тенденцией к обобщению. Стоит также отметить, что для группы пациентов, страдающих артериальной гипертонией I степени, все 5 комбинаций обладают относительно низким значением точности. Это может быть связано с тем, что при обучении и при перекрестной проверке использовались данные пациентов, страдающих артериальной гипертонией II-III степени. Наивысшая точность была получена комбинациями КДА-3 и КДА-4. Эти две комбинации обладают достаточно высокой возможностью к обобщению. Именно эти две комбинации были использованы для анализа специфичности решения.

Сопоставляя состав комбинаций КДА (1-5) и результаты точности классификации, приведенные в таблицах 3.20 и 4.1 соответственно, можно сделать ряд выводов. По всей видимости, низкие значения точности классификации комбинации КДА-5 свидетельствуют о том, что для состояния F (функциональный покой), параметр ЧСС (*HR*) менее информативен, чем *ИИ* (*SI*). При классификации с применением комбинации КДА-2 низкая точность классификации определяется тем, что параметр *ZCR* (частота пересечения среднего значения) для состояния O (ортостатическая нагрузка) более информативен, чем ЧСС для этого же функционального состояния. Также значимым параметром при классификации является характерная частота, соответствующая максимуму мощности спектра *LF*. И, наконец, комбинации КДА-3 и КДА-4 отличаются от комбинации КДА-1

наличием параметра Энтропия временного ряда VLF , полученного с помощью вейвлет-преобразования, что по-видимому указывает на значимость этого параметра для диагностики АГ.

Для анализа специфичности полученного решения комбинации параметров КДА-3 и КДА-4 были использованы для обучения с помощью метода машинного обучения Деревья Решений. Высота дерева варьировалась от 3 до 10. Чтобы уменьшить влияние переобучения, было поставлено ограничение на минимальное число субъектов на листе – 5 субъектов. В качестве обучающей выборки использовались комбинации параметров ВСП для пациентов с диагнозами Артериальная гипертония I степени (АН 1) и Артериальная гипертония II степени (АН 2). Для того, чтобы добиться примерного равенства размеров представителей разных классов пациенты с диагнозом Артериальная гипертония III степени с диагнозом Артериальная гипертония III степени и дополнительным диагнозом ДЭ рассматривались как один класс (АН 3).

Затем проводилось тестирование на полной выборке данных, которая помимо данных пациентов, страдающих артериальной гипертонией I-III степени, содержала данные пациентов с диагнозом Артериальная гипертония II степени и дополнительным диагнозом ДЭ (АН2+DE); с диагнозом Артериальная гипертония и Ишемическая болезнь сердца (АН+ИHD); с диагнозом черепно-мозговая травма и вегето-сосудистая дистония (СВТ+VD); с диагнозом вегето-сосудистая дистония (VD). Было отмечено, что после глубины дерева, равной 6, результаты классификации не меняются. На рисунках 4.6-4.9 представлены Матрицы ошибок для разных уровней максимальной высоты деревьев для комбинации КДА-3.

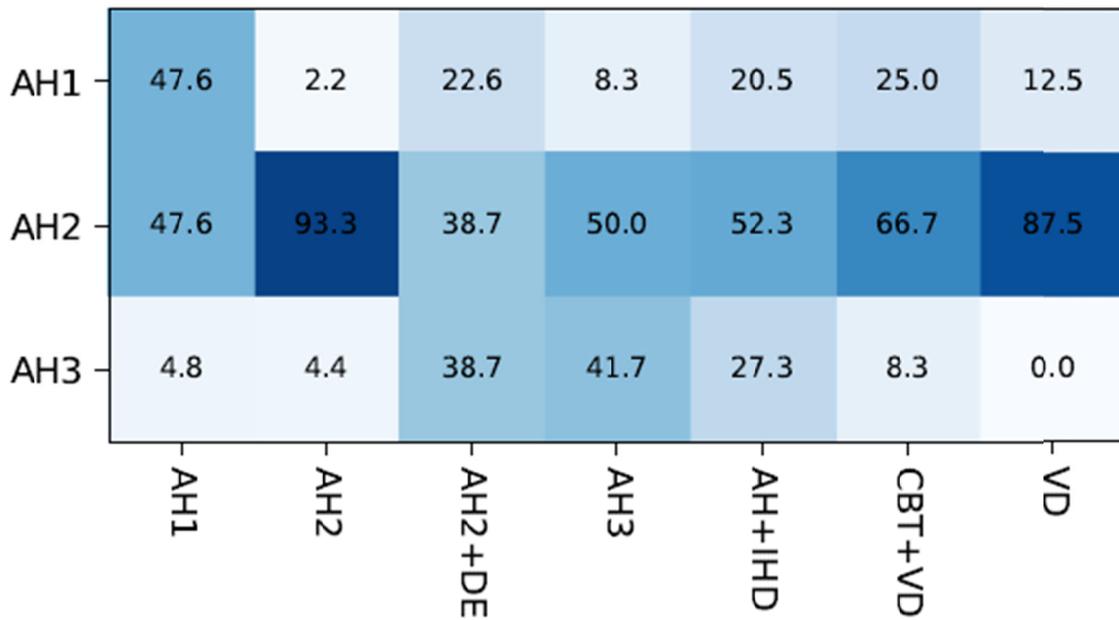


Рисунок 4.6 – Матрица ошибок для комбинации КДА-3, максимальная высота 3

Согласно данным, приведенным на рисунке 4.6, использование небольшого числа параметров из комбинации (ограничение на максимальную высоту дерева решений) позволяет получить решение, которое достаточно точно определяет пациентов, страдающих артериальной гипертонией II степени. Точность определения I и III степени существенно ниже (меньше 50%), однако стоит отметить, что в основном ложноположительным классом является «смежная» II степень. При этом диагноз артериальная гипертония II степени с дополнительным диагнозом ДЭ равно распределен между всеми тремя «исходными» классами, что может свидетельствовать о неспецифичности полученного решения к данному диагнозу. Для других диагнозов, преобладающим классом является артериальная гипертония II степени. Однако это можно связать с предрасположенностью классификатора к этому диагнозу из-за большего числа данных.

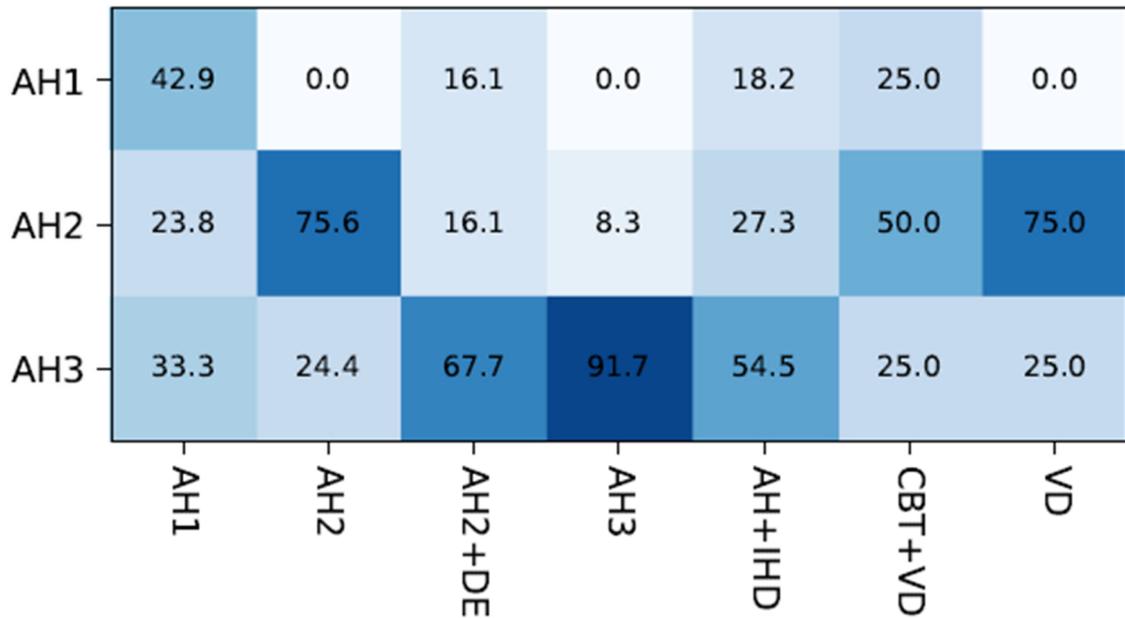


Рисунок 4.7 – Матрица ошибок для комбинации КДА-3, максимальная высота 4

Результаты, полученные для высоты дерева, показанные на рисунке 4.7, равной 4, более корректны для диагноза артериальная гипертония III степени. Точность классификации для этого диагноза значительно улучшились (более 90%), однако при этом упала точность для II степени и треть больных с артериальной гипертонией I степенью стали определяться как больные с III. При этом, для больных с диагнозом вегето-сосудистая дистония преобладающим классом остается артериальная гипертония II степени.

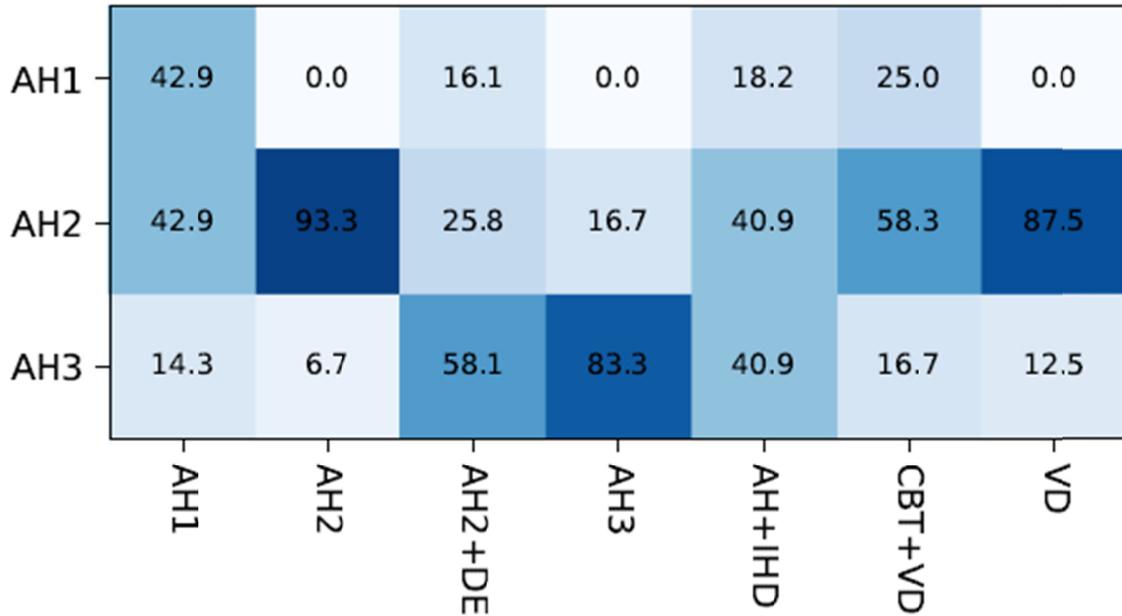


Рисунок 4.8 – Матрица ошибок для комбинации КДА-3, максимальная высота 5

Добавление следующего слоя в дереве решений позволяет скорректировать предрасположенность к артериальной гипертензии III, обретенную классификатором на предыдущей максимальной высоте. Точность определения артериальной гипертензии II степени вновь становится выше 90%, а количество пациентов, страдающих артериальной гипертензией I степени, определенных как больные с III степенью понижается.

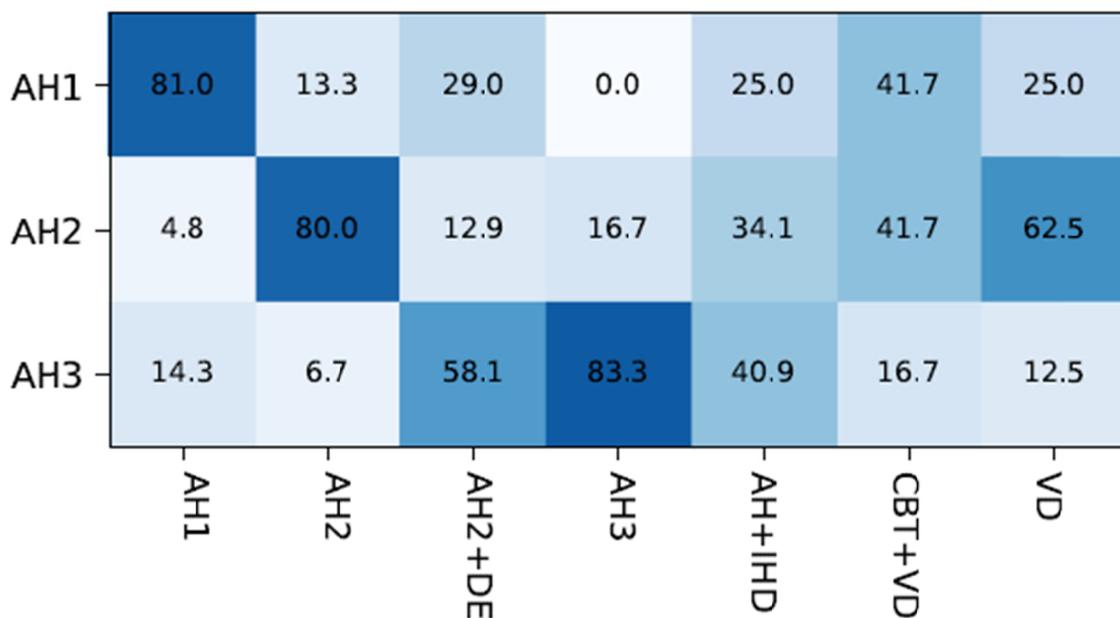


Рисунок 4.9 – Матрица ошибок для комбинации КДА-3, максимальная высота 6

При использовании высоты дерева, равной 6, удается получить приемлемые значения точности классификации для всех трех степеней артериальной гипертонии – выше 80%. При этом диагноз артериальная гипертония с дополнительным диагнозом ишемическая болезнь сердца является равновероятной для всех трех степеней артериальной гипертонии, что указывает на не специфичность полученного решения к этому диагнозу. Диагноз вегето-сосудистая дистония с черепно-мозговой травмой равновероятен для гипертонии I и II степени, что тоже может указывать на невысокую степень специфичности полученного решения к данному диагнозу. Хотя для диагноза артериальная гипертония II степени с дополнительным диагнозом ДЭ доминирующим классом является гипертония III степени, вероятность этого диагноза менее 60%. Аналогично, гипертония II степени является характерной, для пациентов с диагнозом вегето-сосудистая дистония (62,5%). В целом комбинация КДА-3 обладает достаточно высокой специфичностью для диагнозов артериальная гипертония I-III степени. Для других диагнозов можно сделать вывод о низкой специфичности этой комбинации.

Как было отмечено ранее, результаты классификации не изменяются для больших значений максимальной высоты дерева решений. Поэтому был проанализирован вид дерева решений для максимальной высоты 6. На рисунке 4.10 представлена блок-схема дерева решений для комбинации КДА-3. Параметр *gini* (Gini impurity) является наиболее часто применяемой метрикой для оптимального разбиения классов при использовании Деревьев Решений [75].

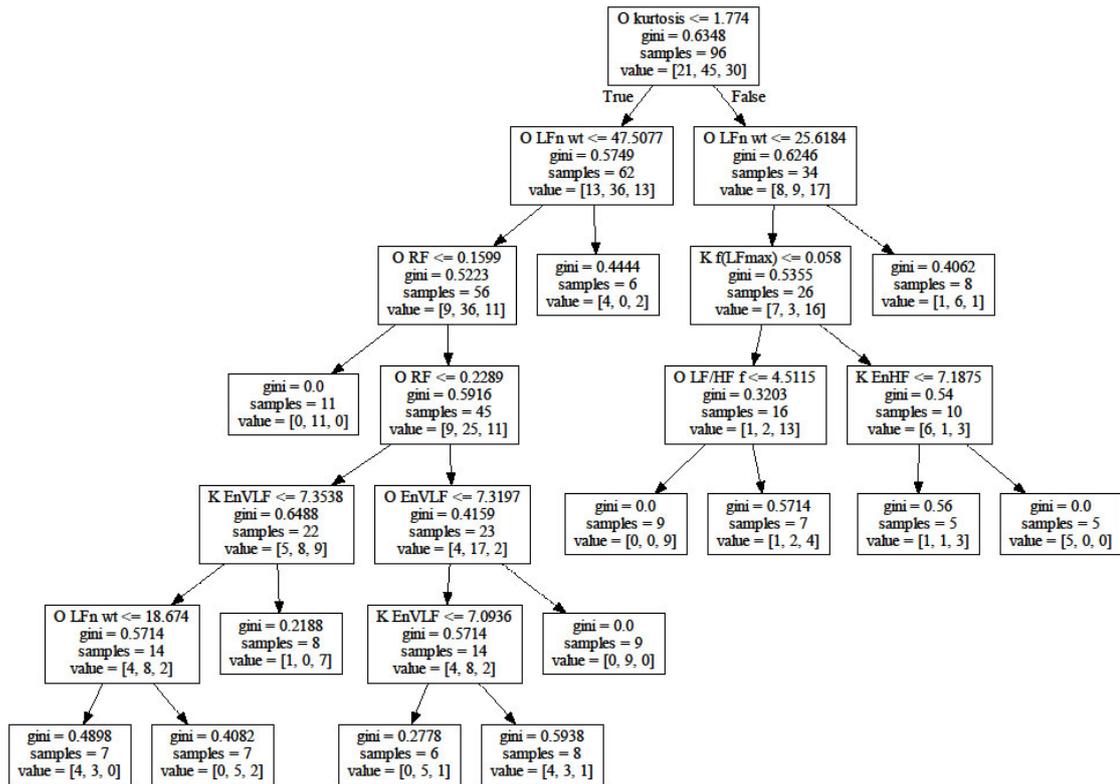


Рисунок 4.10 – Дерево решений для комбинации КДА-3, максимальная высота 6

Согласно данным, представленным на рисунке 4.10 можно сделать вывод, что увеличение высоты дерева до значений, больших 6, не возможно из-за ограничения на минимальное число субъектов на листе. Однако уменьшение этого ограничения может привести к переобучению классификатора. Из 14 параметров в комбинации КДА-3 для построения дерева решений используются 8, а именно O kurtosis, O LF/HF(Fr), O RF, O LFn(wt), O EnVLF, K f(LFmax), K EnHF, K EnVLF. Это указывает на то, что задачу определения степени артериальной гипертонии можно решить, используя комбинацию параметров меньшей размерности.

На рисунках 4.11 –4.14 представлены Матрицы ошибок для разных уровней максимальной высоты деревьев для комбинации КДА-4. Дерево решений для максимальной высоты 6 представлено на рисунке 4.15. Поскольку комбинации КДА-3 и КДА-4 отличаются только одним параметром (в КДА-4 присутствует параметр K HR), то вполне объяснимо,

что наблюдаются идентичные результаты, представленные на рисунках 4.6–4.9 и 4.11–4.14

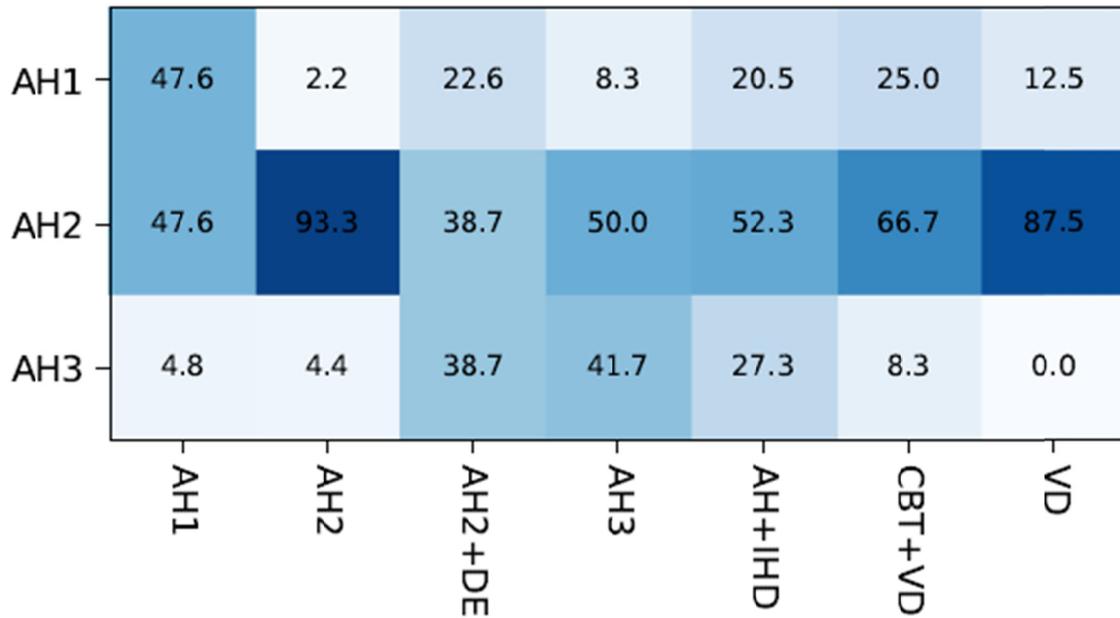


Рисунок 4.11 – Матрица ошибок для комбинации КДА-4, максимальная высота 3

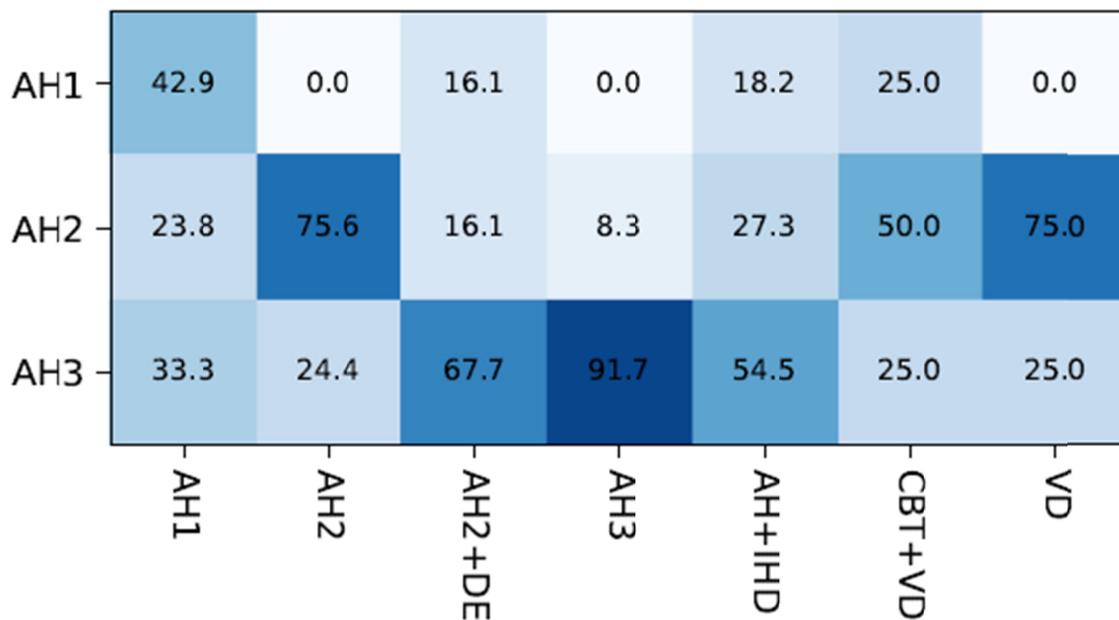


Рисунок 4.12 – Матрица ошибок для комбинации КДА-4, максимальная высота 4

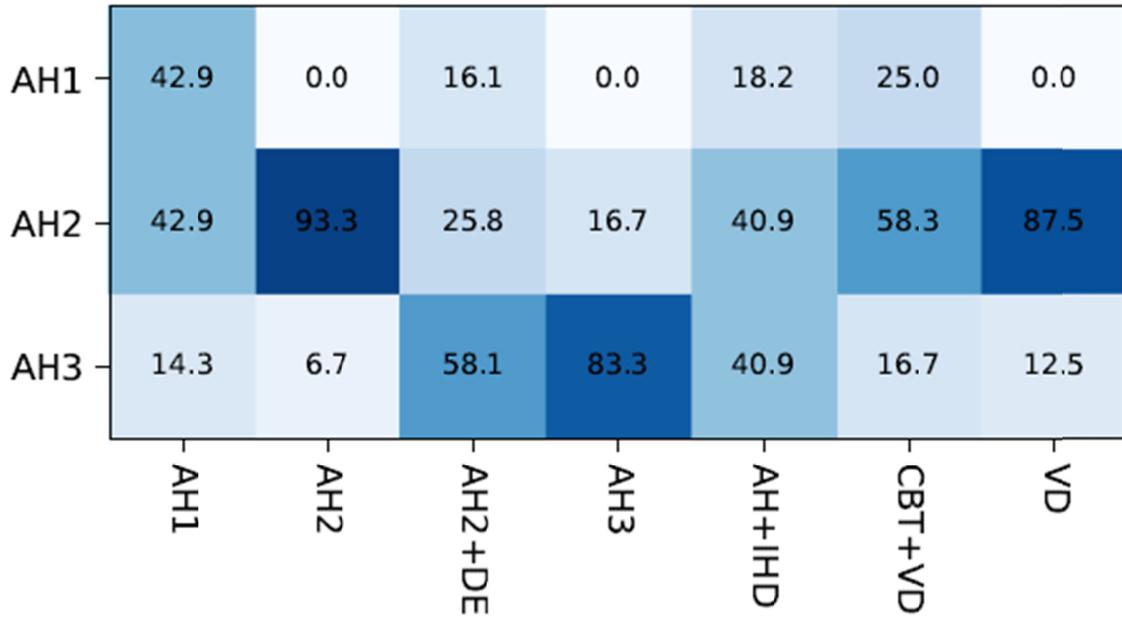


Рисунок 4.13 – Матрица ошибок для комбинации КДА-4, максимальная высота 5

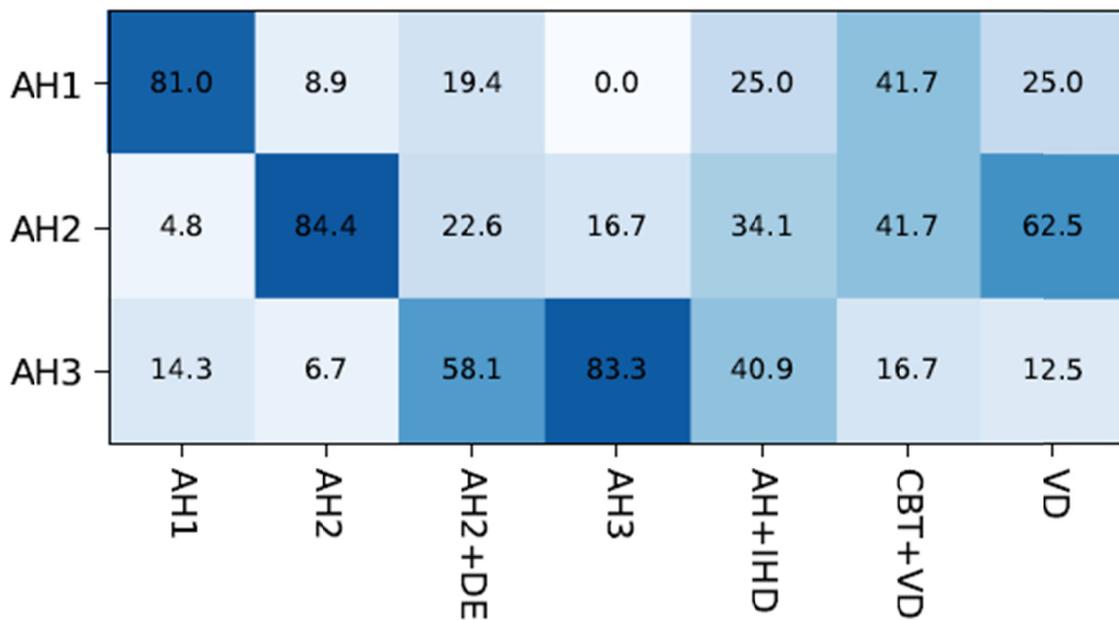


Рисунок 4.14 – Матрица ошибок для комбинации КДА-4, максимальная высота 6

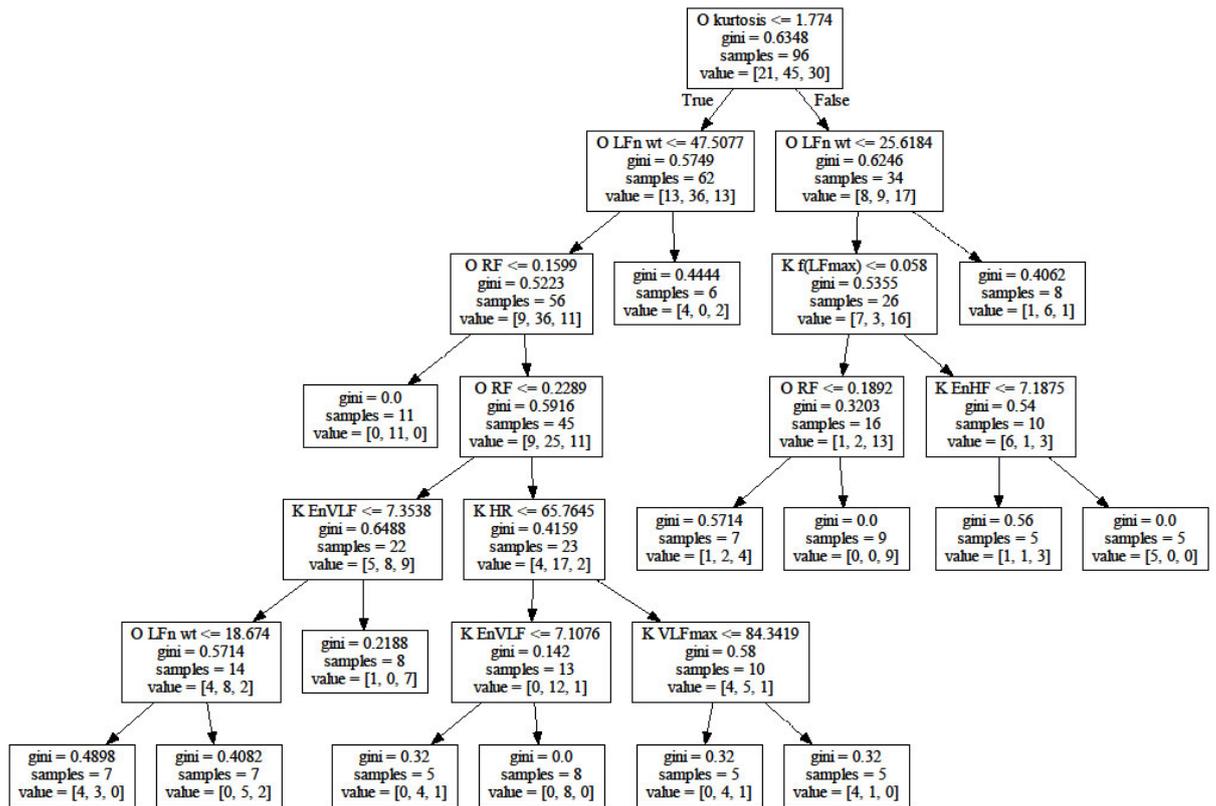


Рисунок 4.15 – Дерево решений для комбинации КДА-4, максимальная высота 6

Различие между результатами классификации с использованием комбинаций параметров КДА-3 и КДА-4 наблюдается только для максимальной высоты дерева, равной 6. При этом для решения КДА-4 точность определения пациентов, страдающих артериальной гипертензии II степени, выше на 4,4%. Согласно модели дерева решений представленной на рисунке 4.15, из 15 параметров в комбинации КДА-4, для построения дерева решений используются 9, а именно O kurtosis, O RF, O LFn(wt), K HR, K f(LFmax), K VLFmax, K EnHF, K EnVLF. Сравнивая метрики gini на рисунках 4.10 и 4.15, можно сделать вывод о том, что с помощью комбинации КДА-4 достигается более «чистое» разбиение на листах дерева решений.

Для оценки эффективности лечебного процесса были проанализированы данные 8 пациентов, страдающих АГ, которые не вошли в первую дополнительную группу [83]. Все пациенты получали стандартную комбинированную гипотензивную терапию препаратами из числа основных

групп лекарственных препаратов, используемых для лечения АГ в средних терапевтических дозах. Одновременно они получали немедикаментозное лечение с помощью нейроэлектростимулятора «СИМПАТОКОР-01» по технологии ДКАСНС.

Сигналы ВСР были получены в ходе аналогичных измерений, описанных в подглаве 2.1. При этом ортоклиностагические исследования проводились несколько раз: первичные исследования, после 1-й и после 5-й процедуры нейроэлектростимуляции по технологии ДКАСНС.

В первую очередь стоит отметить, что все 8 пациентов были классифицированы каждой комбинацией КДА-(1-5) как «пациенты, страдающие АГ», что совпало с диагнозом, поставленным врачом.

Далее, проанализированы изменения метрики в пространстве решающих правил и динамика изменений АД. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений с интервалом не менее 2 мин; при разнице $AD \geq 5$ мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принималось минимальное из трех измерений [12]. В таблице 4.2 представлены значения коэффициента корреляции между показателями диастолического (АДд) и систолического (АДс) артериального давления, и оценок расстояния до разделяющей гиперплоскости, рассчитываемых на основе комбинаций параметров variability сердечного ритма в ходе лечебного процесса у 8 пациентов.

Таблица 4.2. Коэффициенты корреляции между показателями диастолического и систолического артериального давления и оценок комбинаций параметров ВСР

	КДА-1	КДА-2	КДА-3	КДА-4	КДА-5
АДд	0.714	0.700	0.708	0.707	0.685
АДс	0.798	0.779	0.795	0.795	0.736

Представленные в таблице 4.2 данные имеют высокую степень достоверности (p -value < 0.0001). Полученные результаты свидетельствуют о

согласованности оценок, полученных при использовании параметров variability сердечного ритма, с данными инструментальных измерений АД.

Проведенная экспериментальная апробация позволяет расширить алгоритм диагностирования артериальной гипертонии, представленный в главе 3 (рис. 3.7). На рисунке 4.16 представлена блок-схема алгоритма поддержки принятия решения врача.

Последовательность операций, которые необходимо выполнить в соответствии с этим алгоритмом предполагает участие врача при первичном клиническом осмотре пациента и после окончания лечебного процесса при принятии решения, регистрацию ЭКГ при функциональных состояниях Ф, О и К, формирование сигналов ВСП, получение комплекса диагностически значимых параметров, оценку текущего функционального состояния пациента, а также сравнение полученных оценок с нормативными данными для принятия решения или о коррекции лечебного процесса (медикаментозной терапии, нейроэлектростимуляции по технологии ДКАНС, их сочетанной комбинации), или об окончании лечебного процесса.

Согласно анализу, приведенному ранее, с учетом стабильности диагностики и специфичности, лучшим является комплекс диагностически значимых параметров, обозначенный в таблице 3.20 как КДА-4. Это комплекс включает в себя следующие параметры F SI, F EnInterp, O kurtosis, O ZCR, O LF/HF(Fr), O RF, O f(LFmax), O f(VLFmax), O LFn(wt), O EnVLF, K HR, K f(LFmax), K VLFmax, K EnHF, K EnVLF.

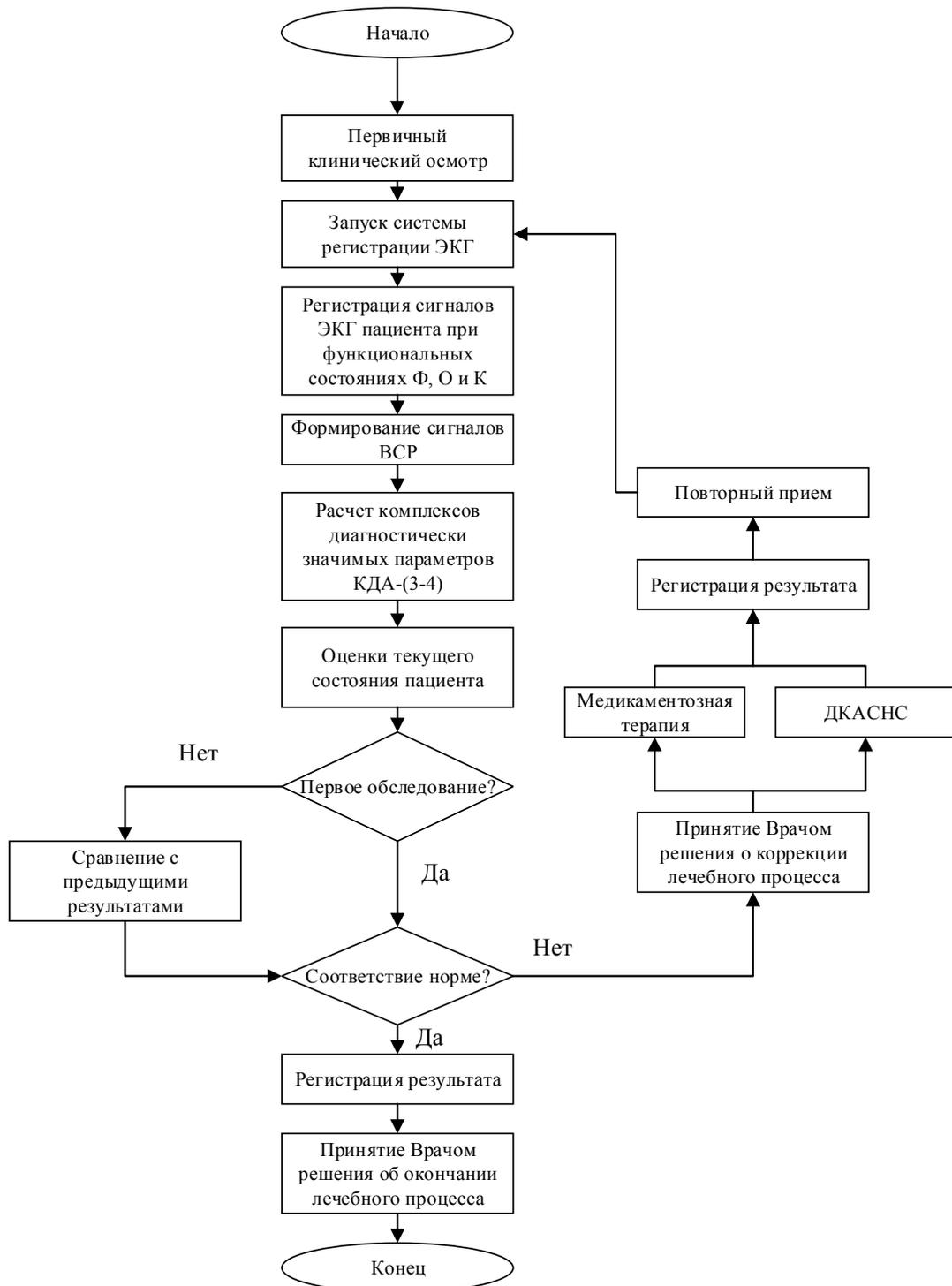


Рисунок 4.16 – Блок-схема разработанного алгоритма поддержки принятия решения врача

Если испытуемый определен как «пациент, страдающий артериальной гипертонией», то целесообразно провести оценку степени артериальной гипертонии. Применение Деревьев Решений, подразумевает использование решающих правил, полученных при обучении, представленных на рисунке 4.15.

При проведении лечебного процесса с применением информационной системы поддержки принятия решения врача целесообразна организация информационной базы для накопления данных, которые будут использоваться для уточнения характеристик диагностически значимых параметров ВСР, оценки эффективности и прогнозирования лечебного процесса.

4.3. Выводы по главе

В ходе разработки и экспериментальной апробации биотехнической системы для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, получены следующие результаты:

1. Разработана структурная схема биотехнической системы, которая включает в себя аппарат для нейроэлектростимуляции «СИМПАТОКОР-01», сервис нейроэлектростимуляции; информационную систему поддержки принятия решения врача.

2. Экспериментальная апробация показала, что из 5 полученных в главе 3 комплексов диагностически значимых параметров сигнала ВСР были выделены два, которые обладают наилучшей обобщающей способностью при анализе на большей выборке данных. Для этих комплексов проведен анализ специфичности полученного решения относительно других патологий, который свидетельствует о высокой степени специфичности предложенного решения. Исследование полученных комплексов параметров ВСР для оценки эффективности лечебного процесса в ходе применения нейроэлектростимулятора «СИМПАТОКОР-01» указывает на согласованность рассчитываемых оценок с измерениями артериального давления.

3. Предложен алгоритм поддержки принятия решения при лечении артериальной гипертензии, который позволяет проводить экспресс-диагностику артериальной гипертензии, оценивать степень артериальной

гипертонии, оценивать эффективность лечебного процесса и прогнозировать состояние пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение задач, сформулированных в диссертационной работе направлено на создание информационной системы поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы. Основные результаты диссертационной работы:

1. Исследовано использование сигналов variability сердечного ритма для диагностирования артериальной гипертонии, зарегистрированных в ходе ортоклино статических исследований.

2. Разработаны новые методики формирования комплексов диагностически значимых показателей variability сердечного ритма для экспресс-диагностики артериальной гипертонии, основанные на парадигме эволюционного программирования, которые позволяют учитывать индивидуальные особенности испытуемых.

3. Разработан новый алгоритм поддержки принятия решения врача при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушениями регуляции вегетативной нервной системы, на основе использования сформированных комплексов диагностически значимых параметров variability сердечного ритма во время выполнения ортоклино статической пробы.

4. Разработана структура биотехнической системы для лечения заболеваний, отличительной особенностью которой является наличие в ней аппарата для нейроэлектростимуляции «СИМПАТОКОР-01», адаптированного для задач телемедицины и персонализированной медицины, а также информационной системы поддержки принятия решения врача и сервиса нейроэлектростимуляции.

5. Проведена оценка стабильности результатов экспресс-диагностики, возможности использования комплекса диагностически значимых параметров для оценки степени артериальной гипертонии и для оценки эффективности лечебного процесса в ходе проведения экспериментальной апробации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

(LF/HF)int	– Интенсивность дисфункций;
(LF/HF)max	– Максимальное значение дисфункций;
AM0	– Амплитуда моды;
ApEn	– Approximate Entropy;
ARI	– Вегетативный показатель ритма;
CV	– Коэффициент вариации;
DT	– Метод деревьев решений;
En	– Энтропия Шеннона;
EnHF(wt)	– Энтропия Шеннона ВР HF(t);
EnInterp	– Энтропия Шеннона для интерполированного сигнала;
EnLF(wt)	– Энтропия Шеннона ВР LF(t);
EnVLF(wt)	– Энтропия Шеннона ВР VLF(t);
F	– Состояние функционального покоя;
f(LFmax)	– Частота соответствующая LFmax;
f(VLFmax)	– Частота соответствующая VLFmax;
H	– Показатель Херста;
HF	– диапазон спектра ВСП от 0.40 до 0.15 Гц;
HF(Fr)	– Высокочастотная мощность Фурье-спектра;
HF(wt)	– Высокочастотная мощность Вейвлет-спектра;
HFmax	– Максимальная мощность спектральной составляющей HF;
HFn(Fr)	– Показатель вегетативного баланса Фурье-спектра;
HFn(wt)	– Нормированная мощность HF Вейвлет-спектра;
HR	– Частота сердечных сокращений;
IAB	– Индекс вегетативного равновесия;
IARP	– Показатель адекватности процессов регуляции;
IAS	– Индекс активации подкорковых нервных центров;
IC	– Индекс централизации;
K	– Состояние клиностатической нагрузки;
k-NN	– Метод k ближайших соседей;
kurtosis	– Коэффициент эксцесса;
LDA	– Линейный дискриминантный анализ;
LF	– диапазон спектра ВСП от 0.15 до 0.04 Гц;
LF(Fr)	– Низкочастотная мощность Фурье-спектра;
LF(wt)	– Низкочастотная мощность Вейвлет-спектра;
LF/HF(Fr)	– Нормированная мощность VLF Фурье-спектра;
LF/HF(wt)	– Показатель вегетативного баланса Вейвлет-спектра;
LFmax	– Максимальная мощность спектральной составляющей LF;
LFn(Fr)	– Нормированная мощность HF Фурье-спектра;
LFn(wt)	– Нормированная мощность LF Вейвлет-спектра;
M	– Среднее значение R-R интервалов;
M0	– Мода;
MFDFA	– метод мультифрактального детрендированного

	флуктуационного анализа;
mHF(wt)	– Средняя мощность высокочастотной составляющей Вейвлет-спектра;
mLF(wt)	– Средняя мощность низкочастотной составляющей Вейвлет-спектра;
mVLF(wt)	– Средняя мощность очень низкочастотной составляющей Вейвлет-спектра;
NB	– Метод наивного Байеса;
Nd	– Число дисфункций;
NN	– Ряд ВСР очищенный от артефактов;
NN50	– Количество интервалов, отличающихся не более чем на 50 мс;
O	– Состояние ортостатической нагрузки;
pNd	– Относительное число дисфункций, ортонормированное на длину сигнала (LF/HF)[t];
pNN50	– Процент NN50 от общего числа интервалов;
QDA	– Квадратичный дискриминантный анализ;
RF	– Средняя дыхательная частота;
RMSSD	– Квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами;
SamEn	– Sample Entropy;
SD1	– Стандартное отклонение перпендикулярно линии идентичности;
SD1/SD2	– Отношения стандартных отклонений графика Пуанкаре;
SD2	– Стандартное отклонение вдоль линии идентичности;
SDHF	– Стандартное отклонение ВР HF(t);
SDLF	– Стандартное отклонение ВР LF(t);
SDNN	– Среднеквадратическое отклонение R-R интервалов;
SDSD	– Стандартное отклонение разностей между соседними интервалами;
SDTP	– Стандартное отклонение ВР TP(t);
SDVLF	– Стандартное отклонение ВР VLF(t);
SI	– Индекс напряжения регуляторных систем;
skewness	– Коэффициент асимметрии;
St. George Index	– Индекс Святого Георга;
SVM RBF	– Метод опорных векторов с радиальной базисной функцией;
TP(Fr)	– Полная мощность Фурье-спектра;
TP(wt)	– Полная мощность Вейвлет-спектра;
VLF	– диапазон спектра ВСР от 0.040 до 0.003 Гц;
VLF(Fr)	– Очень низкочастотная мощность Фурье-спектра;
VLF(wt)	– Очень низкочастотная мощность Вейвлет-спектра;
VLFmax	– Максимальная мощность спектральной составляющей

	VLF;
VLFn(Fr)	– Нормированная мощность LF Фурье-спектра;
VLFn(wt)	– Нормированная мощность VLF Вейвлет-спектра;
VR	– Вариационный размах;
ZCR	– Частота пресечения среднего значения;
АГ	– Артериальная гипертония;
АД	– артериальное давление;
ВНС	– вегетативная нервная система;
ВР	– временной ряд;
ВСР	– вариабельность сердечного ритма;
ДА	– Дискриминантный анализ;
ДКАСНС	– динамическая коррекция активности симпатической нервной системы;
ДЭ	– Дисциркуляторная энцефалопатия;
ЦНС	– Центральная нервная система;
ЭКГ	– электрокардиограмма;

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ variability сердечного ритма с применением вейвлет–анализа в задаче оценки адаптационных характеристик человека / В.С. Кубланов [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 1-2. – С. 13-25.
2. Анисимов А.А. Метод и система длительного мониторинга артериального давления и тревожной сигнализации гипертонического криза : канд. тех. наук / А.А. Анисимов. – СПб., 2017. – 152 с.
3. Анисимов А.А. Безокклюзионная оценка динамики артериального давления по времени распространения пульсовой волны / А.А. Анисимов, З.М. Юлдашев, Ю.Г. Бибичева // Медицинская техника. – 2014. – № 2. – С. 8-12.
4. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс–информ, 2002. – 296 с.
5. Баевский Р.М. Введение в донозологическую диагностику / Р.М. Баевский, А.П. Береснева. – М.: Фирма «Слово», 2008. – 220 с.
6. Баевский Р.М. Методические рекомендации: Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
7. Бокерия Л.А. Variability сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6. – № 4. – С. 21-32.
8. Борисов В.И. Многоканальный радиофизический комплекс для функциональных исследований головного мозга : канд. тех. наук / В.И. Борисов. – М., 2016. – 172 с.
9. Variability сердечного ритма на различных этапах гестационного процесса / С.Л. Дмитриева [и др.]. – Научно-методический электронный журнал Концепт, 2013. – 124 с.

10. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна / А.М. Вейн [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 752 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Т. 1 / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова [и др.] // Системные Гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
13. Диагностика состояния человека: математические подходы / А.В. Богомолов [и др.]. – М.: Медицина, 2003. – 464 с.
14. Дмитриев Д.А. Вариабельность сердечного ритма и артериальное давление при ментальном стрессе / Д.А. Дмитриев, Е.В. Саперова // Российский Физиологический Журнал Им. И.м. Сеченова. – 2015. – Т. 101. – № 1. – С. 98-107.
15. Долганов А.Ю. Исследование краевых эффектов базисных функций вейвлет преобразования в частотных диапазонах биомедицинских сигналов / А.Ю. Долганов // Мат. 69 Всеросс. науч.-прак. конф. мол. уч. и студ. с межд. уч. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – Екатеринбург: УГМУ, 2014. – С. 39-41.
16. Долганов А.Ю. Биотехническая система для лечения заболеваний, сопровождаемых нарушениями регуляции вегетативной нервной системы / А.Ю. Долганов, В.С. Кубланов // Биотехносфера. – 2018. – № 2. – С. 17-25.
17. Зайцев В.К. Методика вариационной пульсометрии / В.К. Зайцев, В.А. Киселев // Медицинские новости. – 2010. – № 7. – С. 12-17.
18. Использование принципов донозологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях (на примере водителей автобусов) / Р.М. Баевский [и др.] // Физиология человека. – 2009. – № 1. – С. 45-53.

19. Карташова К.И. Применение динамической коррекции активности симпатической нервной системы у больных с сенсоневральной тугоухостью / К.И. Карташова // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2010. – № 10. – С. 11-15.

20. Кроновер Р.М. Фракталы и хаос в динамических системах. Основы теории. / Р.М. Кроновер. – М.: Постмаркет, 2000. – 350 с.

21. Кубланов В.С. Новые принципы организации нейрореабилитации / В.С. Кубланов, М.В. Бабич, Т.С. Петренко // Медицинская Техника. – 2018. – № 1. – С. 6-9.

22. Кубланов В.С. Анализ биомедицинских сигналов в среде MATLAB : учебное пособие / В.С. Кубланов, В.И. Борисов, А.Ю. Долганов. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. – 120 с.

23. Кубланов В.С. Особенности применения методов нелинейной динамики для анализа сигналов вариабельности сердечного ритма / В.С. Кубланов, В.И. Борисов, С.В. Поршнева // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. – № 8. – С. 30-37.

24. Кубланов В.С. Экспериментальное моделирование последствий вегетативной регуляции при коррекции иммобилизационного стресса лабораторных крыс / В.С. Кубланов, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте // Биомедицинская радиоэлектроника. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2012. – № 8. – С. 56-67.

25. Кубланов В.С. Применение мультифрактального формализма при исследовании роли вегетативной регуляции в формировании собственного электромагнитного излучения головного мозга / В.С. Кубланов, А.Ю. Долганов, В.И. Борисов // Медицинская техника. – 2016. – № 1. – С. 21-24.

26. Кузнецова Е.С. Электроимпульсная терапия в комплексном лечении больных мягкой артериальной гипертензией : к.м.н / Е.С. Кузнецова. – Москва: ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии», 2006. – 178 с.

27. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
28. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления / М.Д. Прохоров [и др.] // Физиология человека. – 2017. – Т. 43. – № 1. – С. 70-80.
29. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб: Питер, 2000. – 256 с.
30. Набиуллина А.С. Исследование эффективности метода динамической коррекции активности симпатической нервной системы на функции памяти и внимания у человека / А.С. Набиуллина // Новые информационные технологии в образовании. – 2016. – С. 295-299.
31. Наумкина Д.Д. Применение вейвлет–анализа для распознавания типов функциональных реакций вариабельности сердечного ритма / Д.Д. Наумкина, В.Б. Парашин, В.С. Кубланов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 10. – С. 89-94.
32. Ноздрачев А.Д. Звездчатый ганглий. Структура и функции / А.Д. Ноздрачев, М.М. Фатеев. – СПб.: Наука, 2002. – 239 с.
33. Об инновационных возможностях аппарата «СИМПАТОКОР-01» в неврологии при функциональных нарушениях вегетативной и центральной нервной системы / В.С. Кубланов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 4. – С. 60-64.
34. Орлов Р.С. Нормальная физиология: учебник-2-е изд., исправл. и доп. / Р.С. Орлов, А.Д. Ноздрачев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.
35. Патифизиология / В.В. Новицкий [и др.]. – Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2012.
36. Поварещенкова Ю.А. Вариабельность сердечного ритма игроков под влиянием массажа с учетом их вегетативного тонуса / Ю.А. Поварещенкова // Ученые Записки Университета Им. П.ф. Лесгафта. – 2015. – № 2 (120). – С. 108-114.

37. Разработка технологии изготовления электродов для нейроэлектростимуляции с использованием трековых мембран / В.С. Кубланов [и др.] // Сибирский Научный Медицинский Журнал. – 2016. – Т. 36. – № 1. – С. 55-58.
38. Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход. / Р.М. Рангайян. – М.: Физматлит, 2010. – 440 с.
39. Соколова Т.А. Показатели вариабельности сердечного ритма при воздействии производственной вибрации / Т.А. Соколова, Е.В. Давыдова, Э.А. Сафронова // Научный Альманах. – 2017. – № 5-3 (31). – С. 229-232.
40. Способ анализа вариабельности сердечного ритма / В.С. Кубланов [и др.]. – RU, 2009.
41. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. / А.Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2009. – 262 с.
42. Флейшман А.Н. Ортостатическая тахикардия: диагностическое и прогностическое значение very low frequency вариабельности ритма сердца / А.Н. Флейшман // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 136-146.
43. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – Т. 32. – С. 15.
44. Хаютин В.М. Спектральный анализ колебаний ЧСС-известное, спорное, неизвестное / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Челябинск. – 2000. – С. 71-80.
45. Цырлин В.А. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней / В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, Н.В. Кузьменко // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – № 2. – С. 144-152.
46. Шляхто Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – № 3. – С. 81-88.

47. A comprehensive investigation and comparison of Machine Learning Techniques in the domain of heart disease / S. Pouriyeh [et al.] // 2017 IEEE Symposium on Computers and Communications (ISCC). – 2017. – P. 204-207.
48. A new algorithm for wavelet-based heart rate variability analysis / C.A. García [et al.] // Biomedical Signal Processing and Control. – 2013. – Vol. 8. – № 6. – P. 542-550.
49. A novel genetic programming approach for epileptic seizure detection / A. Bhardwaj [et al.] // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2016. – Vol. 124. – P. 2-18.
50. Addison P.S. Wavelet transforms and the ECG: A review / P.S. Addison // Physiological Measurement. – 2005. – Vol. 26. – Wavelet transforms and the ECG. – № 5. – P. R155-R199.
51. Adnane M. Sleep–wake stages classification and sleep efficiency estimation using single-lead electrocardiogram / M. Adnane, Z. Jiang, Z. Yan // Expert Systems with Applications. – 2012. – Vol. 39. – № 1. – P. 1401-1413.
52. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors / M. Júnior [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2004. – Vol. 83. – № 2. – P. 165-168.
53. Anthropometric predictors and Artificial Neural Networks in the diagnosis of hypertension / K. Pytel [et al.] // 2015 Federated Conference on Computer Science and Information Systems (FedCSIS). – 2015. – P. 287-290.
54. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension / Z. Bajkó [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 2012. – Vol. 317. – № 1. – P. 112-116.
55. Application of track membranes in electrodes for electrical neurostimulation / V.S. Kublanov [et al.] // 2015 International Conference on Biomedical Engineering and Computational Technologies (SIBIRCON). – 2015. – P. 99-101.

56. Applying neural network analysis on heart rate variability data to assess driver fatigue / M. Patel [et al.] // *Expert Systems with Applications*. – 2011. – Vol. 38. – № 6. – P. 7235-7242.

57. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation / M. Karas [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 97-104.

58. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis / M.O. Mendez [et al.] // *Physiological Measurement*. – 2010. – Vol. 31. – № 3. – P. 273-289.

59. Belova N.Y. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability / N.Y. Belova, S.V. Mihaylov, B.G. Piryova // *Autonomic Neuroscience*. – 2007. – Vol. 131. – Wavelet transform. – № 1–2. – P. 107-122.

60. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people / E. Rapsomaniki [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9932. – P. 1899-1911.

61. Bozhokin S.V. Analysis of non-stationary HRV as a frequency modulated signal by double continuous wavelet transformation method / S.V. Bozhokin, I.B. Suslova // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2014. – Vol. 10. – P. 34-40.

62. Cacoullos T. Discriminant analysis and applications / T. Cacoullos. – Academic Press, 2014. – 456 p.

63. Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension / Z. Havlicekova [et al.] // *European journal of medical research*. – 2009. – Vol. 14. – № 4. – P. 101.

64. Cardiac Autonomic Drive during Arterial Hypertension and Metabolic Disturbances / S.I. Kseneva [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – Vol. 161. – № 2. – P. 237-240.

65. Cardiovascular risk management and its impact on hypertension control in primary care in low-resource settings: A cluster-randomized trial / S. Mendis [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2010. – Vol. 88. – № 6. – P. 412-419.

66. Cattivelli F.S. Noninvasive cuffless estimation of blood pressure from pulse arrival time and heart rate with adaptive calibration / F.S. Cattivelli, H. Garudadri // *Wearable and Implantable Body Sensor Networks, 2009. BSN 2009. Sixth International Workshop on*. – IEEE, 2009. – P. 114-119.

67. Chazal P. de. Automatic classification of heartbeats using ECG morphology and heartbeat interval features / P. de Chazal, M. O'Dwyer, R.B. Reilly // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2004. – Vol. 51. – № 7. – P. 1196-1206.

68. Classification of heart rate data using artificial neural network and fuzzy equivalence relation / U. Rajendra Acharya [et al.] // *Pattern Recognition*. – 2003. – Vol. 36. – № 1. – P. 61-68.

69. Classifying cardiac biosignals using ordinal pattern statistics and symbolic dynamics / U. Parlitz [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 42. – № 3. – P. 319-327.

70. Committee N.Y.H.A.C. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / N.Y.H.A.C. Committee, N.Y.H. Association. – Little, Brown Medical Division, 1979. – 363 p.

71. Comparison of Machine Learning Methods for the Arterial Hypertension Diagnostics / A.Y. Dolganov [et al.] // *Applied Bionics and Biomechanics*. – 2017. – Vol. 2017. – № 5985479.

72. Computational Study of Thermal Changes during the Non-invasive Neuro-electrostimulation of the Nerve Structures in the Human Neck - Modelling Using Finite Element Method / V. Kublanov [et al.] // *Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 4: NENT(BIOSTEC 2017) Special Session on Neuro-electrostimulation in Neurorehabilitation Tasks*. – 2017. – P. 283-290.

73. Conception of health: Space-Earth / I.B. Ushakov [et al.] // Human Physiology. – 2013. – Vol. 39. – Conception of health. – № 2. – P. 115-118.
74. De Boor C.A. Practical Guide to Splines / C.A. De Boor. – Springer-Verlag, 1978. – 348 p.
75. Deng H. Bias of importance measures for multi-valued attributes and solutions / H. Deng, G. Runger, E. Tuv // International Conference on Artificial Neural Networks. – Springer, 2011. – P. 293-300.
76. Development of the Decision Support System in Treatment of Arterial Hypertension - Application of Artificial Neural Networks for Evaluation of Heart Rate Variability Signals / A. Dolganov [et al.] // Proceedings of the 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 3: NENT (BIOSTEC 2018) Special Session on Neuro-electrostimulation in Neurorehabilitation Tasks. – 2018. – P. 325-331.
77. Discrimination power of long-term heart rate variability measures for chronic heart failure detection / P. Melillo [et al.] // Medical & Biological Engineering & Computing. – 2011. – Vol. 49. – № 1. – P. 67-74.
78. Dolganov A. Application of Multifractal Formalism in Study of the Role of Autonomic Regulation in Formation of Intrinsic Electromagnetic Radiation of the Brain. / A. Dolganov, V. Kublanov, V. Borisov // Biomedical Engineering. – 2016. – Vol. 50. – № 1. – P. 30-34.
79. Dolganov A. Application of the Discriminant Analysis for Diagnostics of the Arterial Hypertension - Analysis of Short-Term Heart Rate Variability Signals / A. Dolganov, V. Kublanov, V. Borisov // Proceedings of the 4th International Congress on Neurotechnology, Electronics and Informatics - Volume 1: NEUROTECHNIX 4th International Congress on Neurotechnology, Electronics and Informatics. – 2016. – P. 45-52.
80. Dolganov A. Summary Processing of Radiophysical Complex MRTHR Signals - Multifractal Analysis of the Brain Microwave Radiation and Heart Rate Variability / A. Dolganov, V. Kublanov, V. Borisov // Proceedings of the 9th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and

Technologies - Volume 4: BIOSIGNALS (BIOSTEC 2016) 9th International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing. – 2016. – P. 143-149.

81. Dolganov A. On the Possibilities of the Discriminant Analysis for the Arterial Hypertension Diagnosis: Evaluation of the short-term heart rate variability feature combinations / A. Dolganov, V. Kublanov, H. Gamboa // Proceedings - 2017 Siberian Symposium on Data Science and Engineering (SSDSE). – 2017. – P. 74-79.

82. Dolganov A. Diagnostics of the Arterial Hypertension by Means of the Discriminant Analysis - Analysis of the Heart Rate Variability Signals Features Combinations / A. Dolganov, V. Kublanov, Y. Kazakov // Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 4: NENT (BIOSTEC 2017) BIOSTEC 2017 - Special Session on Neuro-electrostimulation in Neurorehabilitation Tasks. – 2017. – P. 291-298.

83. Dolganov A. Towards a Decision Support System for Disorders of the Cardiovascular System - Diagnosing and Evaluation of the Treatment Efficiency / A. Dolganov, V. Kublanov // Proceedings of the 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 5: AI4Health (BIOSTEC 2018) International Workshop on Artificial Intelligence for Health. – 2018. – P. 727-733.

84. Dolganov A.Y. The interface between the brain microwave radiation and autonomic nervous system / A.Y. Dolganov, V.S. Kublanov, V.I. Borisov // International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER. – Montpellier, France, 2015. – Vols. 2015-July. – P. 922-925.

85. Ebrahimi F. Automatic sleep staging by simultaneous analysis of ECG and respiratory signals in long epochs / F. Ebrahimi, S.-K. Setarehdan, H. Nazeran // Biomedical Signal Processing and Control. – 2015. – Vol. 18. – P. 69-79.

86. Egorova D.D. Principal Components Method for Heart Rate Variability Analysis / D.D. Egorova, Y.E. Kazakov, V.S. Kublanov // Biomedical Engineering. – 2014. – Vol. 48. – № 1. – P. 37-41.

87. German-Sallo Z. Wavelet Transform based HRV Analysis / Z. German-Sallo // *Procedia Technology*. – 2014. – Vol. 12. – P. 105-111.
88. Harvey D.Y. Automated Feature Design for Numeric Sequence Classification by Genetic Programming / D.Y. Harvey, M.D. Todd // *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*. – 2015. – Vol. 19. – № 4. – P. 474-489.
89. Heart rate variability and treatment outcome in major depression: A pilot study / F.A. Jain [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. – 2014. – Vol. 93. – Heart rate variability and treatment outcome in major depression. – № 2. – P. 204-210.
90. Heart rate variability in elite triathletes, is variation in variability the key to effective training? A case comparison / D.J. Plews [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2012. – Vol. 112. – № 11. – P. 3729-3741.
91. Heart Rate Variability in Middle-Aged Men with New-Onset Hypertension / P. Pavithran [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2008. – Vol. 13. – № 3. – P. 242-248.
92. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure / N. Chattipakorn [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 120. – № 3. – P. 289-296.
93. Hornik K. Multilayer feedforward networks are universal approximators / K. Hornik, M. Stinchcombe, H. White // *Neural Networks*. – 1989. – Vol. 2. – № 5. – P. 359-366.
94. Hypertension and Autonomic Control / N.T. da Silva [et al.] // *American Journal of Medical Sciences and Medicine*. – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. 48-53.
95. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / E.B. Schroeder [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – № 6. – P. 1106-1111.
96. Ihlen E.A.F. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab / E.A.F. Ihlen // *Frontiers in Physiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 141-150.

97. Inflammation is related to unbalanced cardiac autonomic functions in hypertension: an observational study / A. Çelik [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 233-240.
98. Introduction to the programming of deep brain stimulators / J. Volkmann [et al.] // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* – 2002. – Vol. 17 Suppl 3. – P. S181-187.
99. Is pulse transit time a good indicator of blood pressure changes during short physical exercise in a young population? / J. Proença [et al.] // *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE.* – IEEE, 2010. – P. 598-601.
100. Jain A.K. Statistical pattern recognition: A review / A.K. Jain, R.P.W. Duin, J. Mao // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* – 2000. – Vol. 22. – Statistical pattern recognition. – № 1. – P. 4-37.
101. Jolliffe I. Principal component analysis / I. Jolliffe. – Wiley Online Library, 2002. – 271 p.
102. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // *Cardiovascular Research.* – 2006. – Vol. 70. – The enigma of Mayer waves. – № 1. – P. 12-21.
103. Kampouraki A. Heartbeat Time Series Classification with Support Vector Machines / A. Kampouraki, G. Manis, C. Nikou // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine.* – 2009. – Vol. 13. – № 4. – P. 512-518.
104. Khandoker A.H. Support vector machines for automated recognition of obstructive sleep apnea syndrome from ECG recordings / A.H. Khandoker, M. Palaniswami, C.K. Karmakar // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine.* – 2009. – Vol. 13. – № 1. – P. 37-48.
105. Koza J.R. Genetic programming: on the programming of computers by means of natural selection. Vol. 1 / J.R. Koza. – MIT press, 1992. – 819 p.
106. Krzanowski W.J. Principles of multivariate analysis: a user's perspective. Rev edition. Oxford Oxfordshire / W.J. Krzanowski. – New York: Oxford University Press, 2000. – 586 p.

107. Kubios HRV—heart rate variability analysis software / M.P. Tarvainen [et al.] // *Computer methods and programs in biomedicine*. – 2014. – Vol. 113. – № 1. – P. 210-220.

108. Kublanov V. Principles of Organization and Control of the New Implementation of the “SYMPATHOCOR-01” Neuro-electrostimulation Device / V. Kublanov, M. Babich, A. Dolganov // *Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, Vol 4: Biosignals*. – 2017. – P. 276-282.

109. Kublanov V. Genetic programming application for features selection in task of arterial hypertension classification / V. Kublanov, A. Dolganov, H. Gamboa // *Proceedings - 2017 International Multi-Conference on Engineering, Computer and Information Sciences, SIBIRCON 2017*. – Novosibirsk Akademgorodok, Russia: IEEE, 2017. – P. 561-565.

110. Kublanov V.S. New Principles for the Organization of Neurorehabilitation / V.S. Kublanov, M.V. Babich, T.S. Petrenko // *Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 52. – № 1. – P. 9-13.

111. Kurylyak Y. A Neural Network-based method for continuous blood pressure estimation from a PPG signal / Y. Kurylyak, F. Lamonaca, D. Grimaldi // *2013 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC) 2013 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*. – 2013. – P. 280-283.

112. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / M. Malik // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – Heart rate variability. – № 5. – P. 1043-1065.

113. Mallat S. *A Wavelet Tour of Signal Processing* / S. Mallat. – 2009. – 832 p.

114. Malpas S.C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls / S.C. Malpas // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2002. – Vol. 282. – № 1. – P. H6-H20.

115. Mathematical modeling of cardiovascular coupling: central autonomic commands and baroreflex control / A. Silvani [et al.] // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2011. – Vol. 162. – № 1. – P. 66-71.

116. Melillo P. Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study: students under stress due to university examination / P. Melillo, M. Bracale, L. Pecchia // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2011. – Vol. 10. – № 96. – P. 1-13.

117. Meta-analysis of randomized controlled trials of cranial electrostimulation. Efficacy in treating selected psychological and physiological conditions / S. Klawansky [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1995. – Vol. 183. – № 7. – P. 478-484.

118. Monitoring of mental workload levels during an everyday life office-work scenario / B. Cinaz [et al.] // *Personal and Ubiquitous Computing*. – 2013. – Vol. 17. – № 2. – P. 229-239.

119. Murphy K.P. Naive bayes classifiers / K.P. Murphy // *University of British Columbia*. – 2006. – P. 1-8.

120. Neural network design / H.B. Demuth [et al.]. – Martin Hagan, 2014. – 800 p.

121. Oakley J.C. Spinal cord stimulation: mechanisms of action / J.C. Oakley, J.P. Prager // *Spine*. – 2002. – Vol. 27. – Spinal cord stimulation. – № 22. – P. 2574-2583.

122. On reading multifractal spectra. multifractal age for healthy aging humans by analysis of cardiac interbeat time intervals / D. Makowiec [et al.] // *Acta Physica Polonica B, Proceedings Supplement*. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 159-170.

123. Pan J. A real-time QRS detection algorithm / J. Pan, W.J. Tompkins // *IEEE transactions on biomedical engineering*. – 1985. – № 3. – P. 230–236.

124. PerDMCS: Weighted Fusion of PPG Signal Features for Robust and Efficient Diabetes Mellitus Classification / V.R. Reddy [et al.] // *Special Session*

on Smart Medical Devices - From Lab to Clinical Practice. – 2018. – PerDMCS. – P. 553-560.

125. Peterson L.E. K-nearest neighbor / L.E. Peterson // Scholarpedia. – 2009. – Vol. 4. – № 2. – P. 1883.

126. Physiological, calibrating finger vascular physiology for Finapres / K.H. Wesseling [et al.] // Homeostasis in health and disease: international journal devoted to integrative brain functions and homeostatic systems. – 1995. – Vol. 36. – № 2-3. – P. 67.

127. Prakash E.S. Cardiovascular autonomic regulation in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure and recent-onset hypertension / E.S. Prakash, K. Sethuraman, S.K. Narayan // Clinical and experimental pharmacology and physiology. – 2005. – Vol. 32. – № 5-6. – P. 488-494.

128. Prediction of Head-Up Tilt Test Result: Is it Possible? / U. Turk [et al.] // Pacing and clinical electrophysiology. – 2010. – Vol. 33. – № 2. – P. 153-158.

129. Prolonged QT interval and reduced heart rate variability in patients with uncomplicated essential hypertension / S. Maule [et al.] // Hypertension research. – 2008. – Vol. 31. – № 11. – P. 2003.

130. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity / R. Virtanen [et al.] // Journal of human hypertension. – 2003. – Vol. 17. – № 3. – P. 171.

131. Refaeilzadeh P. Cross-validation / P. Refaeilzadeh, L. Tang, H. Liu // Encyclopedia of database systems. – Springer, 2009. – P. 532-538.

132. Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation / D.P. Williams [et al.] // Frontiers in psychology. – 2015. – Vol. 6. – P. 261.

133. Resting high-frequency heart rate variability is related to resting brain perfusion / B. Allen [et al.] // Psychophysiology. – 2015. – Vol. 52. – № 2. – P. 277-287.

134. Ringwood J.V. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model / J.V. Ringwood, S.C. Malpas // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2001. – Vol. 280. – № 4. – P. R1105-R1115.

135. Risk-Predicting Model for Incident of Essential Hypertension Based on Environmental and Genetic Factors with Support Vector Machine / Z. Pei [et al.] // *Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences*. – 2018. – № 10 (1). – P. 126-130.

136. Rokach L. *Data mining with decision trees: theory and applications* / L. Rokach, O. Maimon. – World Scientific, 2008. – 328 p.

137. Sannino G. Indirect Blood Pressure Evaluation by Means of Genetic Programming / G. Sannino, I.D. Falco, G.D. Pietro // *Biomedical Engineering Systems and Technologies : Communications in Computer and Information Science*. – Springer, Cham, 2015. – P. 75-92.

138. Sannino G. Non-invasive estimation of blood pressure through genetic programming / G. Sannino, I.D. Falco, G.D. Pietro // *BIODEVICES 2015 - 8th International Conference on Biomedical Electronics and Devices, Proceedings; Part of 8th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2015*. – 2015. – P. 241-249.

139. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview / J. Schmidhuber // *Neural Networks*. – 2015. – Vol. 61. – Deep learning in neural networks. – P. 85-117.

140. Simpson B.A. Spinal cord stimulation in 60 cases of intractable pain. / B.A. Simpson // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1991. – Vol. 54. – № 3. – P. 196-199.

141. Sivanantham A. Cardiac arrhythmia detection using linear and non-linear features of HRV signal / A. Sivanantham, S. Shenbaga Devi // *2014 International Conference on Advanced Communication Control and Computing Technologies (ICACCCT)*. – 2014. – P. 795-799.

142. Slavin K.V. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain / K.V. Slavin // *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. – 2008. – Vol. 5. – № 1. – P. 100-106.

143. Sola J. Importance of input data normalization for the application of neural networks to complex industrial problems / J. Sola, J. Sevilla // *IEEE Transactions on Nuclear Science*. – 1997. – Vol. 44. – № 3. – P. 1464-1468.

144. Statistical physics and physiology: Monofractal and multifractal approaches / H.E. Stanley [et al.] // *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. – 1999. – Vol. 270. – № 1–2. – P. 309-324.

145. Swain P.H. The decision tree classifier: Design and potential / P.H. Swain, H. Hauska // *IEEE Transactions on Geoscience Electronics*. – 1977. – Vol. 15. – № 3. – P. 142-147.

146. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension / R.H. Fagard [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – № 11. – P. 2280-2285.

147. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress / H. Ruediger [et al.] // *Journal of human hypertension*. – 2004. – Vol. 18. – № 5. – P. 307.

148. The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets / J.M. Yentes [et al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 349-365.

149. The forgotten role of central volume in low frequency oscillations of heart rate variability / M. Ferrario [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0120167.

150. Tkacz E.J. An application of wavelet neural network for classification of patients with coronary artery disease based on HRV analysis / E.J. Tkacz, P. Kostka // *Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Cat. No.00CH37143)*. – 2000. – Vol. 2. – P. 1391-1393.

151. Unique very low-frequency heart rate variability during deep sleep in humans / F. Togo [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 53. – № 1. – P. 28-34.

152. Using Neural Network to Recognize Human Emotions from Heart Rate Variability and Skin Resistance / C.K. Lee [et al.] // 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference. – 2005. – P. 5523-5525.

153. Usui H. Relationship between physical activity and the very low-frequency component of heart rate variability after stroke / H. Usui, Y. Nishida // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 24. – № 4. – P. 840-843.

154. Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing / J.L. Ducla-Soares [et al.] // Experimental Physiology. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 677-686.

155. White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation / S.A. Neumann [et al.] // American journal of hypertension. – 2005. – Vol. 18. – № 5. – P. 584-588.

156. WHO. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013 / WHO. – 2013. – 40 p.

157. Zhang Y. Cross-validation for selecting a model selection procedure / Y. Zhang, Y. Yang // Journal of Econometrics. – 2015. – Vol. 187. – № 1. – P. 95-112.