

Вычислительные модели в цифровой персонализированной медицине

В. Б. Семенютин¹, В. И. Антонов², Г. Ф. Малыхина^{2*}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Адрес: 195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

* g_f_malychina@mail.ru

Аннотация

Развитие персонализированной медицины определяется синергией ученых из нескольких областей медицины, математики и информатики. Подходы, основанные на современных методах измерения, обработки сигналов и машинного обучения, дополняют основные методы изучения биологических процессов, позволяют выявить механизмы заболевания и персонализировать стратегию лечения. Статья посвящена разработке нового метода контроля системы ауторегуляции мозгового кровообращения пациентов в режиме реального времени. Процесс церебральной ауторегуляции определяется сигналами скорости кровотока в артериях основания головного мозга и системного артериального давления, регистрируемых неинвазивными методами фотоплетизмографии и транскраниальной доплерографии в диапазоне волн Майера. Существующие методы основаны на взаимной корреляционной функции, функции фазового сдвига между сигналами скорости кровотока и давления или на оценке передаточной функции системы ауторегуляции. В статье предлагается использовать фрактальные методы, основанные на расчете гельдеровских мультифрактальных спектров сигналов и на определении корреляционной размерности системы. Преимущество фрактальных методов заключается в том, что их можно применять к сигналам, инвариантным к масштабу. Комбинация мультифрактальных и традиционных спектрально-корреляционных методов в информационно-измерительной системе позволит повысить качество мониторинга церебральной ауторегуляции непосредственно у постели больного, учитывать особенности пациента и, тем самым, развивать принцип персонализированной медицины.

Ключевые слова: волны Майера, церебральная ауторегуляция, мультифрактальный спектр, корреляционная размерность

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-29-01190 «Разработка и применение методов математического анализа физиологических параметров для оперативной диагностики патологических состояний пациентов с оценкой рисков их перехода в критические состояния в режиме реального времени».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семенютин В. Б., Антонов В. И., Малыхина Г. Ф. Вычислительные модели в цифровой персонализированной медицине // Современные информационные технологии и ИТ-образование. 2022. Т. 18, № 4. С. 889-899. doi: <https://doi.org/10.25559/SITITO.18.202204.889-899>

© Семенютин В. Б., Антонов В. И., Малыхина Г. Ф., 2022



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.



Computational Models of Digital Personalized Medicine

V. B. Semenyutin^a, V. I. Antonov^b, G. F. Malykhina^{b*}

^a Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Address: 2 Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russian Federation

^b Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Address: 29 Polytechnicheskaya St., St. Petersburg 195251, Russian Federation

* g_f_malykhina@mail.ru

Abstract

The development of personalized medicine is determined by the synergy of scientists from several fields of medicine, mathematics and computer science. Approaches based on modern methods of measurement, signal processing and machine learning complement the main methods of studying biological processes, allow us to identify the mechanisms of the disease and personalize the treatment strategy. The article is devoted to the development of a new method for monitoring the system of autoregulation of cerebral circulation in patients in real time. The process of cerebral autoregulation is determined by the signals of blood flow velocity in the arteries of the base of the brain and systemic arterial pressure in the range of Mayer waves, recorded by non-invasive methods of photoplethysmography and transcranial dopplerography. The existing methods are based on the cross-correlation function, the phase shift function between the signals of blood flow velocity and pressure, or on the assessment of the transfer function of the autoregulation system. The article proposes to use fractal methods that use the calculation of the Hölder multifractal spectra of signals and the determination of the correlation dimension of the system. The advantage of fractal methods is that they can be applied to scale-invariant signals. The combination of multifractal and traditional spectral-correlation methods in the information-measuring system will improve the quality of monitoring of cerebral autoregulation directly at the patient's bedside, take into account the characteristics of the patient and, thereby, develop the principle of personalized medicine.

Keywords: Mayer waves, cerebral autoregulation, multifractal spectrum, correlation dimension

Funding: The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 19-29-01190 "Development and Application of Methods of Mathematical Analysis of Physiological Parameters for the Rapid Diagnosis of Pathological Conditions of Patients with an Assessment of the Risks of their Transition to Critical Conditions in Real Time".

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Semenyutin V.B., Antonov V.I., Malykhina G.F. Computational Models of Digital Personalized Medicine. *Modern Information Technologies and IT-Education*. 2022;18(4):889-899. doi: <https://doi.org/10.25559/SITITO.18.202204.889-899>



1. Введение

Исследование церебральной ауторегуляции (ЦА) направлено на определение состояния сосудов головного мозга пациентов, имеющих такие заболевания как артериовенозная мальформация, стеноз или тромбоз сосудов. Процессы ЦА характеризуются так называемыми волнами Майера (М-волнами), которые возникают в диапазоне 0.08 – 0.12 Гц. У здоровых людей М-волны можно наблюдать периоды времени, когда включаются процессы ауторегуляции. У пациентов механизм ЦА либо имеет недопустимые параметры, либо не наблюдается вовсе. Механизмы ЦА нарушаются при тяжелой черепно-мозговой травме, в результате которой возникают патологические сосудистые реакции, приводящие к ишемии одних участков головного мозга и гиперемии других. Колебания АД при низких значениях индекса ауторегуляции сопровождаются синхронными изменениями мозгового кровотока, характерными для грубого нарушения ЦА¹.

В настоящее время для объективного мониторинга здоровья пациента состояние ЦА наблюдают периодически с использованием транскраниальной ультразвуковой доплерографии и неинвазивного измерения системного артериального давления (АД). Для больных после операции и тяжелых больных необходимо выполнять непрерывный мониторинг ЦА в реальном времени непосредственно у постели. Важное значение имеет проведение специальных функциональных проб, для контроля и выявления микроэмболов [1-7].

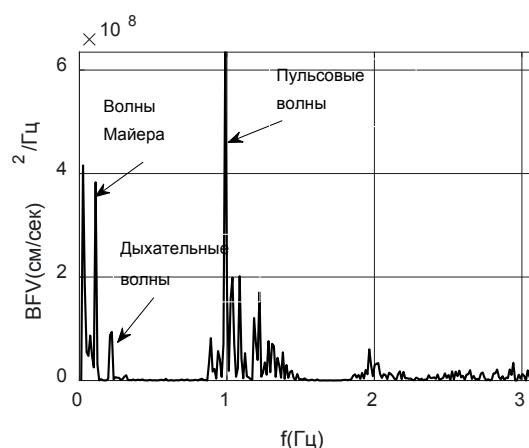
Развитие неинвазивных методов периодического и непрерывного мониторинга состояния ЦА, должно быть поддержано применением цифровых моделей и методов в медицине. Создание баз данных для долговременного хранения результатов обследований и соответствующего программного обеспечения позволяет развивать персонализированный подход к лечению патологии сосудов головного мозга. Применение современных методов цифровой обработки сигналов, моделирования, машинного обучения, нейронных сетей для классификации и прогнозирования позволяют решать задачи создания вычислительных моделей, позволяющих преобразовывать доклинические исследования и клинические результаты в описательные или прогностические выражения. Важность таких моделей, также называемых цифровыми доказательствами, в последние десятилетия получает все большее признание в медицине [4-13]. Современный подход, основанный на физическом информированных нейронных сетях, имеет преимущества [10], [12].

При изучении процессов ЦА использовалась доплеровская система экспертного класса, имеющая датчики, для измерения линейной скорости кровотока (ЛСК) в магистральных сосудах головного мозга в течение длительного времени. К внешним входам системы дополнительно подключаются датчики измерения системного АД, что позволяет определять взаимосвязь между измеряемыми параметрами. Для больных, обследованных вне острой стадии патологии головного мозга, и для здоровых добровольцев из контрольной группы применяют неинвазивные методы измерения АД, основанные на принципе чрескожной фотоплетизмографии на палец в условиях нормокапнии и гиперкапнии.

Механизмы церебральной ауторегуляции нарушаются при

тяжелой черепно-мозговой травме. При этом возникают патологические сосудистые реакции, приводящие к ишемии одних участков головного мозга и гиперемии других. Колебания АД при низких значениях индекса ауторегуляции сопровождаются синхронными изменениями мозгового кровотока, характерными для грубого нарушения церебральной ауторегуляции. Изменения кровотока отмечают также в остром периоде черепно-мозговой травмы любой степени тяжести.

ЦА функционирует через миогенные, метаболические и нейрогенные механизмы. Обычно различают статические и динамические ЦА. Статическая ЦА характеризует изменения мозгового кровотока при длительных изменениях перфузионного давления, а динамическая ЦА связана с относительно быстрыми колебаниями АД. Система ЦА гасит эти колебания, что проявляется в наличии согласованности и фазового сдвига между колебаниями АД и ЛСК в артериях основания головного мозга. Спектральный анализ сигналов показал наличие четырех относительно устойчивых колебаний: частоты сердечных сокращений (0,65-1,4 Гц), дыхательных экскурсий (0,15-0,65 Гц), системных волн Майера (0,08-0,12 Гц) и внутричерепных В-волн (менее 0,05 Гц). Пример спектра сигнала показан на рисунке 1.



Р и с. 1. Спектральная плотность скорости кровотока в церебральной артерии

Fig. 1. Spectral density of blood flow velocity in the cerebral artery

Для реализации в системе мониторинга нами были разработаны алгоритмы и программы для следующих методов:

- метода, основанного на вычислении фазового сдвига между АД и ЛСК на участках, для которых коэффициент когерентности превышает 0.6 [9];
- метода, основанного на фазовом сдвиге вейвлет-коэффициентов, в пространстве разложения, соответствующем М-волнам, при контроле когерентности сигналов в этом пространстве [15], [16];
- метода, использующего коэффициент взаимной корреляции между АД и ЛСК.

Эти методы рассматривают масштабно-инвариантные сигналы, статистические свойства которых не меняются при изменении масштаба временной оси. Поэтому эти методы обычно не

¹ Церебральная ауторегуляция : монография / под ред. В. Б. Семенютина. Санкт-Петербург : НП-принт, 2021. 327 с.



могут правильно показать взаимосвязь между сигналами с разным поведением масштабирования, что актуально, поскольку основная частота Майера может варьироваться в пределах 0,08-0,12 Гц. В настоящем исследовании мы применяем мультифрактальный анализ результатов измерения АД и ЛСК для расширения диагностических возможностей системы мониторинга [14]. Система может применяться в персонализированной медицине для расширенной диагностики, целевой терапии и профилактики развития нарушений церебральной ауторегуляции.

Классические методы управления процессами ауторегуляции, использующие методы спектральной корреляции, не учитывают тот факт, что сигналы АД и ЛСК содержат области, в каждой из которых они обладают свойством самоподобия. Если представить сигналы в виде разложения на участки с определенными локальными свойствами масштабирования, то количественным описанием таких сигналов является фрактальное разложение [17], [18]. Такое разложение дает возможность оценить регулярность сигнала [18]. Статистические свойства сигналов не должны изменяться при индивидуальных различиях частоты ауторегуляции исследуемого пациента, принадлежащей диапазону волн Майера. Изменение частоты можно рассматривать как расширение или сужение оси времени. Классические методы не позволяют решить эту задачу достаточно просто.

Цель исследования состоит в развитии методов обработки сигналов при неинвазивном мониторинге ЦА путем применения мультифрактального анализа, основанного на получении спектров Гельдера сигналов и корреляционной размерности системы ЦА.

2. Метод, основанный на спектрах Гельдера

Функция f в d -мерном евклидовом пространстве удовлетворяет условию Гельдера или непрерывна по Гельдеру, когда существуют неотрицательные вещественные константы $C, \alpha > 0$, такие, что

$$|f(x) - f(y)| \leq C \|x - y\|^\alpha \quad (2)$$

для всех x и y в области определения функции f . Число α называется показателем Гельдера. Функция на отрезке, удовлетворяющая условию $\alpha > 1$, постоянна. Если $\alpha = 1$, то функция удовлетворяет условию Липшица. Для любого $\alpha > 0$ из условия следует, что функция равномерно непрерывна.

Если $f(x)$ ограничена на \mathcal{R} , $x_0 \in \mathcal{R}$, $\alpha > 0$, и $f \in C_H^\alpha(x_0)$, тогда существует константа $C > 0$ и многочлен P степени меньшей, чем α такой, что в окрестности x_0 выполняется условие:

$$|f(x) - P(x - x_0)| \leq C |x - x_0|^\alpha \quad (3)$$

Показатель Гельдера функции $f(x)$ – это функция $h_f(x)$, которая при каждом значении x определяется по формуле:

$$h_f(x) = \sup\{\alpha: f \in C_H^\alpha(x)\}. \quad (4)$$

Для характеристики локальной регулярности сигналов АД и ЛСК использовались дискретные вейвлеты, позволяющие оценить показатель Гельдера.

Для определения мультифрактальной структуры АД и ЛСК целесообразно применить метод максимумов модулей вейвлет-преобразования (ММВП). Метод ММВП позволяет

получать более устойчивые оценки распределения сингулярностей сигналов. Метод ММВП интерпретируют как обобщение классических алгоритмов покрытия множества отсчетов сигнала структурными элементами – вейвлетами [19-23]. Вейвлеты обладают рядом полезных свойств: хорошей частотно-временной локализацией, многообразием типов, быстрыми алгоритмами разложения.

Вейвлет-преобразование строится на основе вейвлет-функции $\psi(t)$ из пространства $L^2(\mathcal{R})$. При дискретном вейвлет-преобразовании масштаб заменяет понятие частоты, применяемой в спектральном анализе. Для покрытия вейвлетами временной оси вводится сдвиг вейвлет-функций. Сдвинутые и масштабированные вейвлеты представляются функциями вида: $\psi\left(\frac{n-b}{a}\right)$, где b – сдвиг, a – масштаб. Дискретное вейвлет-преобразование дискретизированной функции $f(n)$ задается в виде:

$$w(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \sum_{n=1}^N f(n) \psi\left(\frac{n-b}{a}\right). \quad (5)$$

Для мультифрактального анализа важной характеристикой является скелетон – линии локальных экстремумов функции $w(a, b)$ для каждого значения масштабного коэффициента a . Второй шаг алгоритма ММВП состоит в оценке $Z(q, a)$ – масштабных характеристик использующих экстремумы анализируемых сигналов.

Для получения функций $Z(q, a)$ при отрицательных значениях параметра деформации q оценку получают посредством вычисления максимальных значений модулей коэффициентов вейвлет-преобразования вдоль каждой линии локальных экстремумов l на всех масштабах:

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} (\sup |w(a', x_l(a'))|)^q \quad (6)$$

где $L(a)$ – множество всех линий l локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов $w(a, b)$, существующих на масштабе a ; q – дискретный массив эмпирически устанавливаемых параметров деформации. Выражение (2) можно записать в обобщенном виде:

$$Z(q, a) \propto a^{\tau(q)}$$

откуда, выполнив построение зависимостей $Z(a)$ для каждого q в двойном логарифмическом масштабе, можно получить оценку масштабирующей экспоненты $\tau(q)$, которая имеет вид линейной зависимости для монофрактальных сигналов и нелинейной для мультифрактальных.

При определении фрактальной размерности пользуются методом разбиения фрактала на определенное количество ячеек сколь угодно малого размера. Для регулярного одномерного фрактала вероятности заселения ячеек $P_i(\epsilon) \approx \epsilon^{\alpha_i}$, где α – (фрактальная размерность) представляет собой показатель степени. Для мультифрактала вероятности заселения ячеек p_i неодинаковы и показатель степени α может принимать разные значения степени $f(\alpha)$: $N(\alpha) = \epsilon^{-f(\alpha)}$.

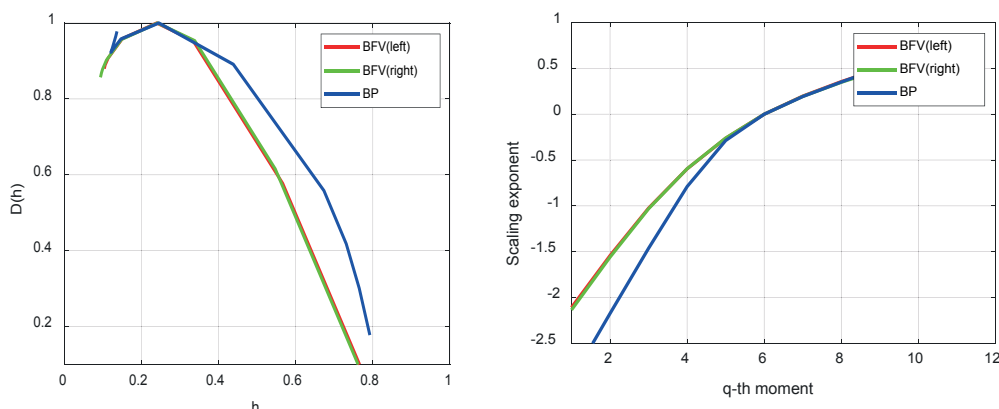
Физический смысл функции $f(\alpha)$ заключается в том, что она представляет собой хаусдорфову размерность некоего одномерного фрактального подмножества $L(\alpha)$ исходного множества L , которое характеризуется одинаковыми вероятностями заполнения ячеек $P_i(\epsilon) \approx \epsilon^\alpha$. Набор различных значений функции $f(\alpha)$ и представляет собой спектр фрактальных размерностей. Гельдеровская экспонента α характеризует мультифрактальный спектр.



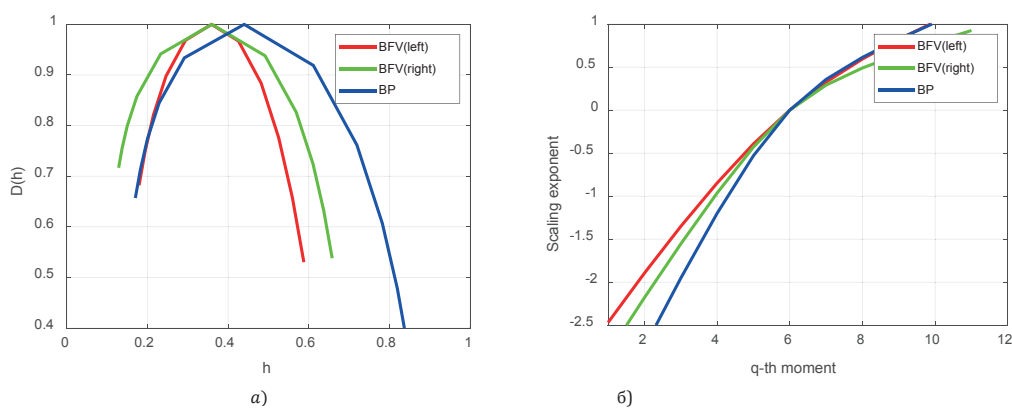
3. Экспериментальное исследование диагностической ценности характеристик мультифрактальных спектров

Проведем мультифрактальный анализ сигналов ЛСК и АД, в рамках которого определим показатель регулярности Гельдера этих сигналов. Показатель регулярности Гельдера может сильно варьироваться от точки к точке, точечная регулярность численно нестабильна и не дает полезной информации. Поэтому целесообразно получить информацию о некотором наборе точек, в которых показатель регулярности принимает более устойчивое значение. Эта величина известна как хаусдорфова размерность D . При мультифрактальном подходе сигнал характеризуется спектром признаков, или мультифрактальным спектром (МФС) $D(h)$, который является результатом анализа сигналов ЛСК и АД. В [22], [24] показано, что мультифракталы на основе вейвлетов дают более

точные результаты, если они построены на лидерах вейвлетов, а не непосредственно на вейвлет-коэффициентах. Экспоненциальная масштабирующая функция $\tau(q)$ зависит от масштабного коэффициента q . Значение q определяется по наклону линии, представленной в двойном логарифмическом масштабе. Поведение скейлинговой функции $\tau(q)$ зависит от наличия мультифрактальной структуры сигнала. График масштабирующей функции позволяет определить, является ли сигнал монофрактальным или мультифрактальным. Сигнал является монофрактальным, если $\tau(q)$ линейно по q , и мультифрактальным, если $\tau(q)$ нелинейно по q . Изучение алгоритма проводилось с целью определения влияния ряда факторов на характеристики МФС для ЛСК и АД и диагностики состояния церебральной ауторегуляции. Для анализа использовались непрерывные записи АД и ЛСК в обеих средних мозговых артериях в течение 6-20 минут у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением ауторегуляции в покое и при гипервентиляционной пробе, что привело к достоверному увеличению скорости ауторегуляции.



Р и с. 2. Гельдеровский (мультифрактальный) спектр для здорового добровольца а) мультифрактальный спектр распределение показателей масштабирования для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP); б) масштабированные показатели в зависимости от статистических моментов
Fig. 2. Hölder (multifractal) spectrum for a healthy volunteer а) multifractal spectrum $D(h)$: distribution of scaling factors for BFV and BP signals; б) scaled indicators depending on the statistical moments



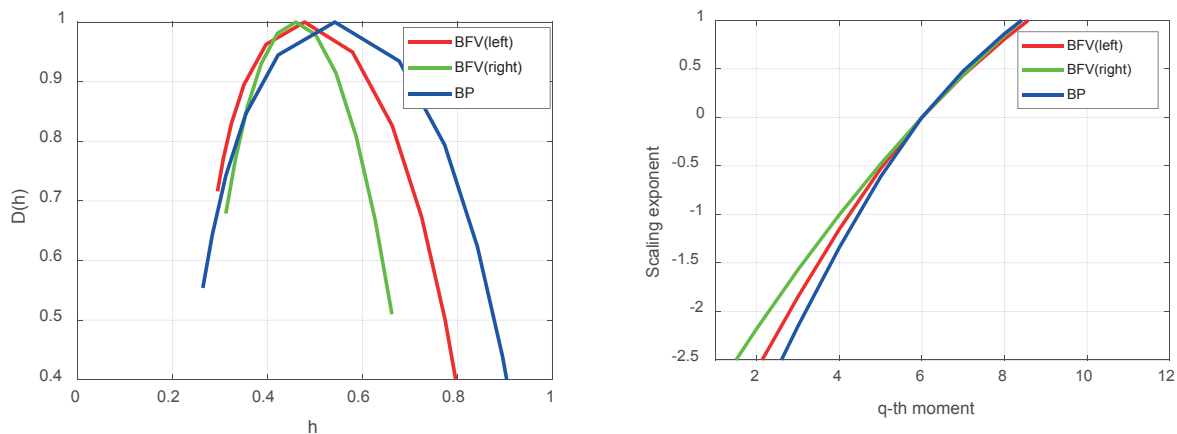
Р и с. 3. Пациент с артериовенозной мальформацией левой артерии а) МФС $D(h)$: распределение показателей масштабирования для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP); б) масштабированные показатели в зависимости от моментов K_1, K_2 .
Fig. 3. Patient with arteriovenous malformation of the left artery а) Myofascial pain syndrome $D(h)$: distribution of scaling factors for BFV and BP signals; б) scaled indicators depending on the moments K_1, K_2 .



Спектры $D(h)$ сигналов ЛСК и АД здорового добровольца были получены в условиях гипервентиляционной пробы за относительно короткий интервал времени, показаны на рисунке 2а. Сигнал можно отнести к мультифрактальным, имеющим диапазон значений h от 0,08 до 0,8 для ЛСК левой и правой артерий и от 0,1 до 0,8 для АД. Мультифрактальный спектр отвечает правилу нелинейного масштабирования, поскольку график скейлинговых показателей (рис. 2б) демонстрирует нелинейность. Этот факт подтверждает предположение о мультифрактальности сигналов. Значения кумулянт спектра для трех сигналов ЛСК(слева), ЛСК(справа) и АД представлены векторами: $\kappa_1 = [0.2270 \quad -0.0678 \quad 0.0182]$ первого порядка;

$\kappa_2 = [0.2244 \quad -0.0694 \quad 0.0184]$ второго порядка; $\kappa_3 = [0.2269 \quad -0.0810 \quad 0.0678]$ третьего порядка.

МФС сигналов ЛСК и АД у больного с артериовенозной мальформацией левой артерии получены в условиях форсированного равномерного дыхания, представленные на рисунке 3а. Этот сигнал также является мультифрактальным, диапазон показателей степени h составляет от 0,18 до 0,58 для ЛСК (слева), от 0,15 до 0,65 для ЛСК (справа) и от 0,18 до 0,84 для АД. График показателей масштабирования (рис. 3б), показывает мультифрактальность сигналов. Значения кумулянт: $= [0.2724 \quad -0.0954 \quad -0.0240]$; $= [0.2922 \quad -0.1502 \quad -0.0529]$; $= [0.3258 \quad -0.1513 \quad -0.0693]$.



Р и с. 4. Больной с артериовенозным тромбозом правого полушария

а) МФС ЛСК (BFV) и АД (BP) $D(h)$: распределение показателей масштабирования для сигналов ЛСК (BFV) и АД (BP); б) масштабированные показатели в зависимости от моментов κ_1, κ_2

Fig. 4. A patient with arteriovenous thrombosis of the right hemisphere

а) Myofascial pain syndrome BFV and BP $D(h)$: distribution of scaling factors for BFV and BP signals

б) Scaled indicators depending on the moments κ_1, κ_2

Другой пример сигналов МФС ЛСК и АД у больного с тромбозом правой артерии показан на рисунке 4. График на рисунке 4а подтверждает мультифрактальность сигнала, диапазон значений показателя h от 0,25 до 0,80 для ЛСК левой артерии, от 0,3 до 0,62 для ЛСК правой артерии и от 0,25 до 0,91 для АД. График показателей масштабирования, показанный на рисунке 4б, и кумулянтные значения: $\kappa_1 = [0.3050 \quad -0.1376 \quad 0.0115]$; $\kappa_2 = [0.2868 \quad -0.0777 \quad 0.0118]$; $\kappa_3 = [0.3281 \quad -0.1417 \quad -0.0008]$, показать мультифрактальность сигналов.

Сигналы ЛСК и АД для здоровых добровольцев и для пациентов являются антиперсистентными. МФС здорового добровольца и пациентов имеют разную ширину и форму. Различия в МФС могут разделять группы здоровых и больных. Значительное уменьшение ширины мультифрактального спектра является признаком дисфункции у пациентов.

Кумулянты первого порядка, характеризующие максимум МФС, для ЛСК, $\kappa_1 = (0.2270 ; 0.2244)$ и для АД $\kappa_1 = 0.2269$, полученные для здорового волонтера имеют практически одинаковые значения. Кумулянты второго порядка, характеризующие ширину МФС также практически совпадают для ЛСК, $\kappa_2 = (-0.0678; -0.0694 -0.0890)$, но несколько отличаются для АД $\kappa_2 = -0.0810$.

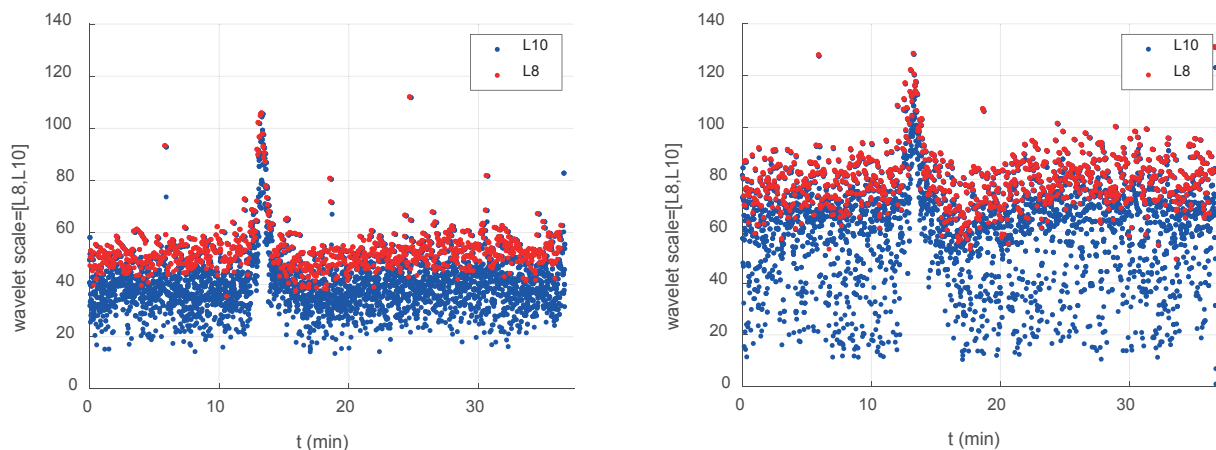
Для пациента с артериовенозной мальформацией левой полушария наблюдается сужение МФС ЛСК (слева), и соответствующее уменьшение кумулянты второго порядка $\kappa_2 = [-0.0954; -0.1502; -0.1513]$.

Для пациента с артериовенозным тромбозом правого полушария видно сужение МФС ЛСК (справа), и соответствующее уменьшение кумулянты второго порядка $\kappa_2 = [-0.1376 -0.0777 -0.1417]$.

Рассмотрим чувствительность метода мультифрактального анализа с использованием вейвлет-лидеров к нарушению ЦА. Для этого используются тестовые сигналы ЛСК и АД, содержащие искусственное кратковременное возмущение в интервале времени от 12 до 14 минут, полученные для здорового добровольца. Для определения чувствительности результатов мультифрактального анализа к лидерам вейвлет-функций, полученных в области частот волн Майера, были использованы результаты эксперимента, проведенного на здоровом добровольце. В этом эксперименте в интервале времени от 12 до 14 минут воспроизводили гипервентиляцию легких, искусственно усиливающую ауторегуляцию мозгового кровообращения. Волны Майера, отражающие процесс саморегуляции, должны быть видны на уровнях L8-L10 вейвлет-разложения. Лидеры

вейвлетов позволяют получить более стабильные результаты мультифрактального анализа [15], [16] и повысить чувствительность к нарушениям ауторегуляции. Процесс саморегуляции осуществляется волнами Майера, частотный диапазон которых составляет 0,08-0,12 Гц. Этот диапазон соответствует

уровням детализации вейвлет-разложения L8-L10. На рисунке 5 точками показаны значения старших коэффициентов вейвлет-коэффициентов для двух типов вейвлет-базиса: ортогональных вейвлетов Добеши db-8 и биортогональных вейвлетов bior-1.



Р и с. 5. Лидеры вейвлет-коэффициентов на уровнях разложения L8, L10
а) Ортогональный вейвлет Добеши (db8); б) Биортогональный вейвлет (bior-1.5)
Fig. 5. Leaders of the wavelet coefficients at the decomposition levels L8, L10
a) Orthogonal Daubechies wavelet (db8); б) Biorthogonal wavelet (bior-1.5)

Лидеры вейвлетов оказались чувствительными к тесту, направленному на изменение ауторегуляции кровообращения у здорового добровольца [25].

Для выполнения вейвлет-преобразования и определения лидеров можно использовать как непрерывное, так и дискретное вейвлет-преобразование. Поскольку для работы в реальном времени важны быстрые преобразования, лучше выбрать дискретное преобразование, которое выполняется с использованием коротких фильтров. Рассмотрим семейство вейвлетов Добеши, симлетов, койфлетов, биортогональных и Фейера-Коровкина. Вейвлеты имеют разную длину фильтра, что также влияет на результаты анализа.

Анализ показал, что использование вейвлетов разных семейств существенно влияет на чувствительность алгоритма. Использование более длинных фильтров влияет на чувствительность лидеров вейвлетов к тесту. Использование биортогональных вейвлетов дает более широкую MFS, чем другие основания.

Заключение

В современной медицине стремительно растет объем персонализированных данных. То доступность этих измерений открывает огромные перспективы как для диагностики, так и для лечения заболеваний. Однако сложность данных и их изменчивость между пациентами приводит к значительным проблемам их использования в медицине. Вычислительные модели обеспечивают основу для анализа персонализированных и общих данных путем использования машинного обучения.

Мультифрактальный анализ сигналов ЛСК и АД, характеризующих ауторегуляцию мозгового кровообращения, позволяет определять характер нарушения процессов ауторегуляции у пациентов. Этот метод может быть использован наравне с другими известными методами, основанными на вычислении взаимной корреляции и взаимных спектров Фурье между сигналами ЛСК и АД.

Фрактальные методы могут быть применены к сигналам без характеристической шкалы, которые инвариантны к масштабу. Классическим методам обработки сигналов не всегда удается соответственно описать эти сигналы или показать различия между сигналами с различным поведением масштабирования. В этих случаях фрактальный анализ может иметь уникальное значение.

Механизм ауторегуляции основан на волнах Мейера, которые отражаются на лидерах вейвлетов на уровнях разложения L8-L10. Проведенный эксперимент с гипервентиляцией позволил сделать вывод о хорошей чувствительности вейвлет-лидеров к процессам ауторегуляции. Чувствительность зависит от выбора базиса вейвлета. Мы определили, что основания, связанные с более длинными фильтрами разложения, имеют более высокую чувствительность. Обычно рекомендуемые биортогональные базы (bior1.5) менее чувствительны в случае анализа ауторегуляции.



Список использованных источников

- [1] Антонов В. И., Малыхина Г. Ф., Семенютин В. Б. Фрактальный анализ в исследовании регуляции мозгового кровообращения // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2022. Т. 15, № 4. С. 156-169. doi: <https://doi.org/10.18721/JPM.15412>
- [2] Состояние церебральной ауторегуляции в перинидалиной зоне артериовенозной мальформации головного мозга / В. Б. Семенютин [и др.] // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 1. С. 89-97. doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-89-97>
- [3] Информативность распределения кровотока в прецеребральных артериях при определении гемодинамической значимости каротидного стеноза / В. Б. Семенютин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20, № 2. С. 45-51. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51>
- [4] Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods / G.-M. von Reutern [и др.] // Stroke. 2012. Vol. 43, no. 3. P. 916-921. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636084>
- [5] The importance of blood flow volume in the brain-supplying arteries for the clinical management – the impact of collateral circulation / M. Elwertowski [и др.] // Journal of Ultrasonography. 2018. Vol. 18, no. 73. P. 112-119. doi: <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0016>
- [6] Вознюк И. А., Полушин А. Ю., Степанов Е. А. Количественная оценка ультразвуковых параметров мозгового кровотока (значение и норма) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, № 4(48). С. 30-40. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21166803> (дата обращения: 19.10.2022).
- [7] Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria / C. Mozzini [и др.] // Journal of Ultrasound. 2016. Vol. 19, issue 2. P. 83-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0193-6>
- [8] PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals / A. L. Goldberger [и др.] // Circulation. 2000. Vol. 101, no. 23. Article number: E215-20. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.e215>
- [9] Digitalization of medical services for detecting violations of cerebrovascular regulation based on a neural network signal analysis algorithm / G. Malykhina [и др.] // Proceedings of the 2nd International Scientific Conference on Innovations in Digital Economy (SPBPU IDE '20). New York, NY, USA : Association for Computing Machinery, 2021. Article number: 61. P. 1-7. doi: <https://doi.org/10.1145/3444465.3444526>
- [10] Lazovskaya T., Malykhina G., Tarkhov D. Physics-Based Neural Network Methods for Solving Parameterized Singular Perturbation Problem // Computation. 2021. Vol. 9, issue 9. Article number: 97. doi: <https://doi.org/10.3390/computation9090097>
- [11] Physics-Informed Neural Network (PINN) Evolution and Beyond: A Systematic Literature Review and Bibliometric Analysis / Z. K. Lawal [и др.] // Big Data and Cognitive Computing. 2022. Vol. 6, issue 4. Article number: 140. doi: <https://doi.org/10.3390/bdcc6040140>
- [12] Lazovskaya T., Malykhina G., Tarkhov D. Construction of an Individual Model of the Deflection of a PVC-Specimen Based on a Differential Equation and Measurement Data // 2020 International Multi-Conference on Industrial Engineering and Modern Technologies (FarEastCon). Vladivostok, Russia : IEEE Computer Society, 2020. P. 1-4. doi: <https://doi.org/10.1109/FarEastCon50210.2020.9271144>
- [13] A novel support vector regression (SVR) model for the prediction of splice strength of the unconfined beam specimens / M. S. Ahmad [и др.] // Construction and Building Materials. 2020. Vol. 248. Article number: 118475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2020.118475>
- [14] Антонов В. И., Загайнов А. И., Куанг В. В. Динамический фрактальный анализ variability сердечного ритма // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Информатика. Телекоммуникации. Управление. 2012. № 1(140). С. 88-94. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17881606> (дата обращения: 19.10.2022).
- [15] Малыхина Г. Ф., Семенютин В. Б., Мухидинова Н. Ш. Фурье и вейвлет анализ в медицинской системе контроля ауторегуляции мозгового кровообращения // Системный анализ в проектировании и управлении : сб. науч. тр. XXV Межд. научной и учебно-практической конференции. Ч. 2. Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2021. С. 33-43. doi: <https://doi.org/10.18720/SPBPU/2/id21>
- [16] Sejdić E., Djurović I., Jiang J. Time-frequency feature representation using energy concentration: An overview of recent advances // Digital Signal Processing. 2009. Vol. 19, issue 1. P. 153-183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsp.2007.12.004>
- [17] Abry P., Sellan F. The Wavelet-Based Synthesis for Fractional Brownian Motion Proposed by F. Sellan and Y. Meyer: Remarks and Fast Implementation // Applied and Computational Harmonic Analysis. 1996. Vol. 3, issue 4. P. 377-383. doi: <https://doi.org/10.1006/acha.1996.0030>
- [18] Jaffard S., Lashermes B., Abry P. Wavelet Leaders in Multifractal Analysis // Wavelet Analysis and Applications. Applied and Numerical Harmonic Analysis ; ed. by T. Qian, M. I. Vai, Y. Xu. Birkhäuser Basel, 2006. P. 201-246. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7778-6_17
- [19] Wavelet leader multifractal analysis of heart rate variability in atrial fibrillation / K. Gadhomi [и др.] // Journal of Electrocardiology. 2018. Vol. 51, issue 6. P. S83-S87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.08.030>



- [20] Azizi T. On the fractal geometry of different heart rhythms // *Chaos, Solitons & Fractals*: X. 2022. Vol. 9. Article number: 100085. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csfx.2022.100085>
- [21] Heart rate variability, multifractal multiscale patterns and their assessment criteria / D. Kokosińska [и др.] // *Physiological Measurement*. 2018. Vol. 39, no. 11. Article number: 114010. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aae86d>
- [22] Muzy J. F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method // *Physical Review E*. 1993. Vol. 47, issue 2. P. 875-884. doi: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.875>
- [23] Functional brain–heart interplay extends to the multifractal domain / V. Catrambone [и др.] // *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2021. Vol. 379, issue 2212. Article number: 20200260. doi: <https://doi.org/10.1098/rsta.2020.0260>
- [24] Dick O. E., Svyatogor I. A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // *Neurocomputing*. 2012. Vol. 82. P. 207-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2011.11.013>
- [25] Computational Models for Clinical Applications in Personalized Medicine – Guidelines and Recommendations for Data Integration and Model Validation / C. B. Collin [и др.] // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12, issue 2. Article number: 166. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12020166>

Поступила 19.10.2022; одобрена после рецензирования 30.11.2022; принята к публикации 07.12.2022.

Об авторах:

Семенютин Владимир Борисович, руководитель научно-исследовательской лаборатории патологии мозгового кровообращения Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), доктор биологических наук, профессор, **ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9248-9821>**, lbcr@mail.ru

Антонов Валерий Иванович, профессор кафедры высшей математики физико-механического института, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29), доктор технических наук, доцент, **ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-4707>**, antonov_vi@spbstu.ru

Мальхина Галина Фёдоровна, профессор высшей школы киберфизических систем и управления института компьютерных наук и технологий, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29), доктор технических наук, доцент, **ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1026-8727>**, g_f_malykhina@mail.ru

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

- [1] Antonov V.I., Malykhina G.F., Semenyutin V.B. Fractal analysis in the study of the regulation of cerebral circulation. *St. Petersburg Polytechnic University Journal. Physics and Mathematics*. 2022;15(4):156-169. (In Russ., abstract in Eng.) doi: <https://doi.org/10.18721/JPM.15412>
- [2] Semenyutin V.B., Panuntsev G.K., Aliev V.A., Patzak A. cerebral autoregulation in perinidal area of brain arteriovenous malformation. *Translational Medicine*. 2016;3(1):89-97. (In Russ., abstract in Eng.) doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-1-89-97>
- [3] Semenyutin V.B., Nikiforova A.A., Aliev V.A., Panuntsev G.K. Informativity of blood flow distribution in the precerebral arteries for determining the hemodynamic significance of carotid stenosis. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(2):45-51. (In Russ., abstract in Eng.) doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51>
- [4] von Reutern G.-M., Goertler M.-W., Bornstein N.M., Del Sette M., Evans D.H., Hetzel A., Kaps M., Perren F., Razumovky A., Shiogai T., Titianova E., Traubner P., Venketasubramanian N., Wong L.K.S., Yasaka M. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke*. 2012;43(3):916-921. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636084>
- [5] Elwertowski M., Leszczyński J., Kaszczewski P., Lamparski K., Ho S.S.Y., Gałązka Z. The importance of blood flow volume in the brain-supplying arteries for the clinical management – the impact of collateral circulation. *Journal of Ultrasonography*. 2018;18(73):112-119. doi: <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0016>
- [6] Voznyuk I.A., Polushin A.Yu., Stepanov E.A. Quantitative estimation of the parameters of ultrasonic cerebral blood flow (value and norm). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(4):30-40. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21166803> (accessed 19.10.2022). (In Russ., abstract in Eng.)
- [7] Mozzini C., Roscia G., Casadei A., Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *Journal of Ultrasound*. 2016;19(2):83-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-016-0193-6>



- [8] Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Glass L., Hausdorff J.M., Ivanov P.Ch., Mark R.G., Mietus J.E., Moody G.B., C.-K. Peng, Stanley H.E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*. 2000;101(23):E215-20. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.e215>
- [9] Malykhina G., Salnikov V., Semenyutin V., Tarkhov D. Digitalization of medical services for detecting violations of cerebrovascular regulation based on a neural network signal analysis algorithm. In: Proceedings of the 2nd International Scientific Conference on Innovations in Digital Economy (SPBPU IDE '20). New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2021. Article number: 61. p. 1-7. doi: <https://doi.org/10.1145/3444465.3444526>
- [10] Lazovskaya T., Malykhina G., Tarkhov D. Physics-Based Neural Network Methods for Solving Parameterized Singular Perturbation Problem. *Computation*. 2021;9(9):97. doi: <https://doi.org/10.3390/computation909097>
- [11] Lawal Z.K., Yassin H., Lai D.T.C., Che Idris A. Physics-Informed Neural Network (PINN) Evolution and Beyond: A Systematic Literature Review and Bibliometric Analysis. *Big Data and Cognitive Computing*. 2022;6(4):140. doi: <https://doi.org/10.3390/bdcc6040140>
- [12] Lazovskaya T., Malykhina G., Tarkhov D. Construction of an Individual Model of the Deflection of a PVC-Specimen Based on a Differential Equation and Measurement Data. In: 2020 International Multi-Conference on Industrial Engineering and Modern Technologies (FarEastCon). Vladivostok, Russia: IEEE Computer Society; 2020. p. 1-4. doi: <https://doi.org/10.1109/FarEastCon50210.2020.9271144>
- [13] Ahmad M.S., Adnan S.M., Zaidi S., Bhargava P. A novel support vector regression (SVR) model for the prediction of splice strength of the unconfined beam specimens. *Construction and Building Materials*. 2020;248:118475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2020.118475>
- [14] Antonov V.I., Zagaynov A.I., van Quang V. The dynamic fractal analysis of heart rate variability. *St. Petersburg Polytechnical University Journal. Computer Science. Telecommunication and Control Systems = Computing, Telecommunication and Control*. 2012;(1):88-94. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17881606> (accessed 19.10.2022). (In Russ., abstract in Eng.)
- [15] Malykhina G.F., Semenyutin V.B., Mukhidinova N.Sh. Fourier and wavelet analysis in the medical system for monitoring the autoregulation of cerebral circulation. In: Proceedings of the International Conference on System Analysis in Engineering and Control. Part 2. Saint Petersburg: POLYTECH-Press; 2021. p. 33-43. (In Russ., abstract in Eng.) doi: <https://doi.org/10.18720/SPBPU/2/id21>
- [16] Sejdíć E., Djurović I., Jiang J. Time-frequency feature representation using energy concentration: An overview of recent advances. *Digital Signal Processing*. 2009;19(1):153-183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsp.2007.12.004>
- [17] Abry P., Sellan F. The Wavelet-Based Synthesis for Fractional Brownian Motion Proposed by F. Sellan and Y. Meyer: Remarks and Fast Implementation. *Applied and Computational Harmonic Analysis*. 1996;3(4):377-383. doi: <https://doi.org/10.1006/acha.1996.0030>
- [18] Jaffard S., Lashermes B., Abry P. Wavelet Leaders in Multifractal Analysis. In: Qian T., Vai M.I., Xu Y. (Eds.) *Wavelet Analysis and Applications. Applied and Numerical Harmonic Analysis*. Birkhäuser Basel; 2006. p. 201-246. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7778-6_17
- [19] Gadhoumi K., Do D., Badilini F., Pelter M.M., Hu X. Wavelet leader multifractal analysis of heart rate variability in atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*. 2018;51(6):S83-S87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.08.030>
- [20] Azizi T. On the fractal geometry of different heart rhythms. *Chaos, Solitons & Fractals: X*. 2022;9:100085. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csf.2022.100085>
- [21] Kokosińska D., Gierałowski J.J., Żebrowski J.J., Orłowska-Baranowska E., Baranowski R. Heart rate variability, multifractal multiscale patterns and their assessment criteria. *Physiological Measurement*. 2018;39(11):114010. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aae86d>
- [22] Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Physical Review E*. 1993;47(2):875-884. doi: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.875>
- [23] Catrambone V., Barbieri R., Wendt H., Abry P., Valenza G. Functional brain-heart interplay extends to the multifractal domain. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2021;379(2212):20200260. doi: <https://doi.org/10.1098/rsta.2020.0260>
- [24] Dick O.E., Svyatogor I.A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain. *Neurocomputing*. 2012;82:207-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2011.11.013>
- [25] Collin C.B., Gebhardt T., Golebiewski M., Karaderi T., Hillemanns M., Khan F.M., Salehzadeh-Yazdi A., Kirschner M., Krobitch S., Kuepfer L. Computational Models for Clinical Applications in Personalized Medicine – Guidelines and Recommendations for Data Integration and Model Validation. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(2):166. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12020166>

Submitted 19.10.2022; approved after reviewing 30.11.2022; accepted for publication 07.12.2022.

About the authors:

Vladimir B. Semenyutin, Head of the Laboratory of Brain Circulation Pathology, Russian Polenov Neurosurgical Institute of the Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (2 Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russian Federation), Dr. Sci. (Biol.), Professor, **ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9248-9821>**, lbcp@mail.ru

Valeriy I. Antonov, Professor of the Department of Higher Mathematics, Institute of Physics and Mechanics, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University (29 Polytechnicheskaya St., St. Petersburg 195251, Russian Federation), Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor, **ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-4707>**, antonov_vi@spbstu.ru



Galina F. Malykhina, Professor of the Higher School of Cyber-Physical Systems and Management, Institute of Computer Science and Technologies, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University (29 Polytechnicheskaya St., St. Petersburg 195251, Russian Federation), Dr. Sci. (Tech.), Associate Professor, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1026-8727>, g_f_malykhina@mail.ru

All authors have read and approved the final manuscript.

