

П.Ф. Щапов¹, Р.С. Томашевський¹, Б.В. Ткачук¹, В.М. Павлюк²

¹ Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків

² Медичинський центр МІЛНЕР МЕДИКАЛ (Milner Medical Center), Харків

ІНФОРМАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ СТАТИСТИЧНОГО УПРАВЛІННЯ ПРОЦЕДУРОЮ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ ПРИ ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

У статті запропоновано інформаційну технологію статистичного управління процедурою ультрафільтрації при програмному гемодіалізі на основі інформації, отриманої з сигналів біоімпедансометрії. У статті проведено аналіз літературних джерел, який показав гостру необхідність розробки системи інформаційної підтримки процедури гемодіалізу або її автоматизації. Недосконалість класичних методів оцінки рівня гідратації пацієнта не дозволяє використовувати їх в якості сигналів індикації стану біологічного об'єкта в режимі реального часу. Аналітичний огляд показав, що найбільш підходящим сигналом, за допомогою якого можливий моніторинг стану пацієнта, є сигнал біоімпедансометрії. Метою роботи була розробка інформаційної технології моніторингу стану пацієнта і статистичного управління процедурою ультрафільтрації на основі сигналів біоімпедансометрії. Для аналізу таких сигналів був обраний коваріаційний аналіз, так як він дозволяє оцінити глобальні та локальні тренди сигналу з урахуванням його нестационарності, а також оцінити значимість зміни цих трендів. На тренди класичного коваріаційного розкладання, в роботі був запропонований модифікований коваріаційний метод аналізу, який дозволяє враховувати відносну зміну трендів біоімпедансних сигналів на декількох частотах, і, тим самим, зменшуючи суму випадкового залишку. Такий підхід дозволяє, збільшуючи чутливість методу до динамічних змін, отримати додатковий інформативний параметр. Експериментальні дослідження на пацієнтах, які перебувають на процедурі програмного гемодіалізу, показав ефективність запропонованого методу. Адекватність отриманих статистичних рішень повністю підтвердилася результатами контрольованого дослідження - вимірювання рівня гематокриту.

Ключові слова: програмний гемодіаліз, ультрафільтрація, інтерстиціальна рідина, біоімпедансометрія, модель Фрікке-Морзе, коваріаційний аналіз, оптимізація, середній ризик, статистичне управління.

Вступ

Постановка проблеми. На сьогоднішній день, в лікувальних установах світу встановлена велика кількість апаратів для гемодіалізу. В Україні, крім спеціалізованих діалітичних центрів, апарати є в відділеннях реанімації та інтенсивної терапії основних міських лікарень. Лікування програмним гемодіалізом в Україні, станом на 2016 рік проходить понад 5,5 тисяч осіб з хронічною нирковою недостатністю.

Але не дивлячись на відчутну затребуваність даного методу, існує ряд ускладнень під час гемодіалізу. При досягненні пацієнтом стану нормогідратації, швидкість, з якою заповнюється судинне русло з навколишніх тканин, зменшується. У деяких хворих збільшення ваги в междіалітичний період невелика або зовсім відсутня. Спроби прибрати рідина у пацієнта при відсутності її надлишку ведуть до гіпотензії як на діалізі, так і після нього, і поєднуються з судомою, запамороченням і загальним нездужанням. З іншого боку, іноді персонал занадто обережний в спробах видалити рідина у хворих, схильних до гіпотензії, і це веде до перевантаження рідиною і гіпертензії [1, 6].

На даний момент, не існує адекватних методик та апаратних засобів для визначення стану нормогідратації при програмному гемодіалізі. Обсяг рідини необхідний для скачування, пацієнту озвучує лікар

при огляді, тільки виходячи зі свого досвіду і суб'єктивних відчуттів пацієнта [1-3].

Аналіз літератури

Гемодіаліз – це процедура апаратної, екстракорпоральної очистки крові, яка представляє собою тривалу, циклічну циркуляцію крові через спеціальний фільтр. Під час гемодіалізу з крові видаляються шлаки, продукти обміну речовин, а також надлишки рідини (ультрафільтрат), накопичені за час, який нирки нормально не функціонували. Забір і повернення крові здійснюється через спеціалізований артеріо-венозний доступ (фістулу) або катетер. Середня тривалість процедури становить чотири години, періодичність - три рази в тиждень [2-3].

Принцип дій апаратів «штучна нирка» різних виробників приблизно однаковий, різниця складаються лише в дизайні, як обладнання та витратних матеріалів, а також наявності додаткових опцій [2].

Існує кілька груп показників, визначення яких дозволяє знизити ризик виникнення ускладнень і підвищити терапевтичний ефект процедури: показники електролітного складу внутрішньо- і позаклітинної рідини, показники гемодинаміки, показники функціонально пов'язані з рідинними секторами організму [1-3, 10].

Під контролем гемодинаміки розуміється контроль кровонаповнення судин, контроль артеріально-

го тиску, пульсу та інші. Контроль тиску, в даний час, проводиться ручним або осцилометричним методом, в певний час в ході процедури. Блок для вимірювання артеріального тиску вбудований в деяких апаратах «штучна нирка», також він дозволяє контролювати і пульс пацієнта [3,10].

Для контролю кровонаповнення використовуються ультразвукові датчики, які кріпляться на магістраль з кров'ю. По проходженню ультразвукового сигналу визначають щільність крові, обчислюючи гематокрит, гемоглобін, зміна обсягу крові щодо початку процедури, тим самим, не даючи під час скачування рідини з крові, переступити поріг критичного її згущення. Для корекції вимірювань, вироблених таким способом необхідна температурна корекція, так як щільність крові в значній мірі залежить від її температури [3, 6]. Вартість подібного обладнання надзвичайно висока. Контроль зміни обсягів водних середовищ організму під час процедури ПГД в світовій практиці не використовується, так як на сьогоднішній день відсутні відповідні методики і апаратні засоби. Значення даних обсягів лікар визначає виходячи з власних знань і досвіду, а також суб'єктивних відчуттів пацієнта.

Вся рідина організму поділяється на внутрішньоклітинну (ВКР) і позаклітинну рідини (ПЗР) (рис. 1). У поняття ПЗР входять всі рідкі фракції організму, не включені у клітинні мембрани: внутрішньосудинна рідина (ВР) – плазматична рідина і лімфа, інтерстиціальна рідина (ІР), а також трансцелюлярна рідина (ТР), яка міститься в спеціалізованих порожнинах (спинномозкова, перикардальна, плевральна, синовіальна, внутрішньоочна, травні соки) [4]. Об'єм ПЗР ($V_{ПЗР}$) дорівнює сумі об'ємів інтерстиціальної ($V_{ІР}$), внутрішньосудинної ($V_{ВР}$) і трансцелюлярної ($V_{ТЦ}$) рідин

$$V_{ВКЖ} = V_{ІЖ} + V_{СЖ} + V_{ТЦ}. \quad (1)$$

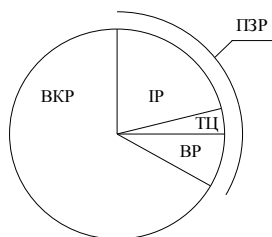


Рис. 1. Розподіл рідин в організмі

Надлишки рідини в організмі представлені в основному ПЗР, яка розташовується в судинному руслі, органах системи кровообігу і скелетної мускулатури [11]. При видаленні рідини з судинного русла відбувається перерозподіл водноелектролітного складу рухомої частини ПЗР. При цьому надлишки рідини $V_{УФ}$, при процедурі ультрафільтрації видаляється з судинного русла, а воно у свою чергу, заповнюється рідиною з тканини (або інтерстиці-

ального сектора), при цьому обсяг клітинної рідини залишається практично незмінним [4, 10].

У разі якщо швидкість ультрафільтрації більше швидкості заповнення судинного русла, то через деякий час, обсяг судинної рідини зменшиться до критичного, а це призведе до падіння артеріального тиску. Для недопущення подібної ситуації, необхідно постійно контролювати артеріальний тиск, а, отже, і обсяг судинної рідини доступний для скачування і кількість надлишків рідини, які містяться в інтерстиціальному просторі [2, 3, 10].

Метод біоімпедансометрії для інформаційної підтримки процедури ультрафільтрації

Біоімпедансний метод заснований на вимірюванні імпедансу Z всього тіла або окремих сегментів тіла з використанням спеціальних приладів – біоімпедансних аналізаторів. Електричний імпеданс біологічних тканин має два компоненти: активний R і реактивний опір X , пов'язані співвідношенням:

$$Z^2 = R^2 + X^2. \quad (2)$$

Складовою активного опору R в біологічному об'єкті є рідини (ВКР і ПЗР), що мають іонний механізм провідності. Складовою реактивного опору X є клітинні мембрани. Біоімпедансний аналіз складу тіла полягає в оцінці кількості рідини в біооб'єкті, так як саме рідке середовище створює активну складову провідності [5-9].

Електричний струм може протікати, огинаючи клітини і через клітини, як показано на рис. 2, а. Межі клітин утворені мембранами, які за своїми електричними властивостями є конденсаторами з залежною від частоти змінного струму ємністю [5-8, 17].

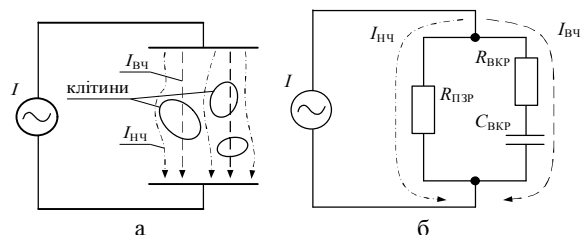


Рис. 2. Схема проходження струмів (а) і загальноприйнята еквівалентна схема (б) одиничного відрізок тканини при БІМ

Еквівалентна схема біооб'єкту, звана також моделлю Фрике - Морзе, (рис. 2, б) містить опір позаклітинної рідини $R_{ПЗР}$, опір клітинної рідини $R_{ВКР}$ і ємність мембран C_M . Щоб визначити обсяг ВКЖ, необхідно вимірювати імпеданс на постійному струмі, так як в цьому випадку клітинні мембрани залишаються непроникними, і внутрішньоклітинна рідина не впливає на результат вимірювання. Для визначення загальної рідини організму, необхідно вимірювати імпеданс на нескінченно великій частоті, коли струм проходить через клітку.

Уточнена схема для БІМ процесів гідратації в організмі пацієнта на ПГД, що була представлена у ряді робіт [18, 19], матиме вигляд, як на рис 3. Ця схему враховує можливості визначення і моніторингу гемодинамічних параметрів при процедурі ультрафільтрації, та включає окрему гілку, що характеризує формені елементи крові (ФЕК). У цій схемі $R_{\text{ФЕК}}$ – відповідає обсягу рідини в ФЕК, $R_{\text{КР}}$ – обсягом рідини у всіх інших клітинах (за винятком ФЕК), $C_{\text{ФЕК}}$ – ємність мембран клітин формених елементів крові, $C_{\text{КР}}$ – ємність мембран всіх клітин організму (за винятком клітин формених елементів). На рис. 4 наведені три складові результатів біоімпедансометрії (на частотах 20, 100 та 500 кГц), що були отримані впродовж стандартної процедури УФ. Дослідження, проведені у роботах [17,18] дозволили умовно розділити процедуру УФ на три характерні фази: I

фаза – зниження обсягу судинного русла, запуск механізму компенсації з позаклітинної рідини; II фаза – видалення позаклітинної рідини організму без зниження рівня судинного русла; III фаза – зупинка транспорту між судинним і інтерстиціальним руслом, видалення рідини проводиться тільки з судин. Перехід організму в критичний стан.

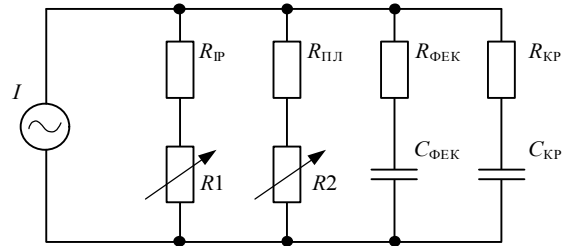


Рис. 3. Розширена еквівалентна електрична схема для БІМ процесів гідратації організму при процедурі ПГД

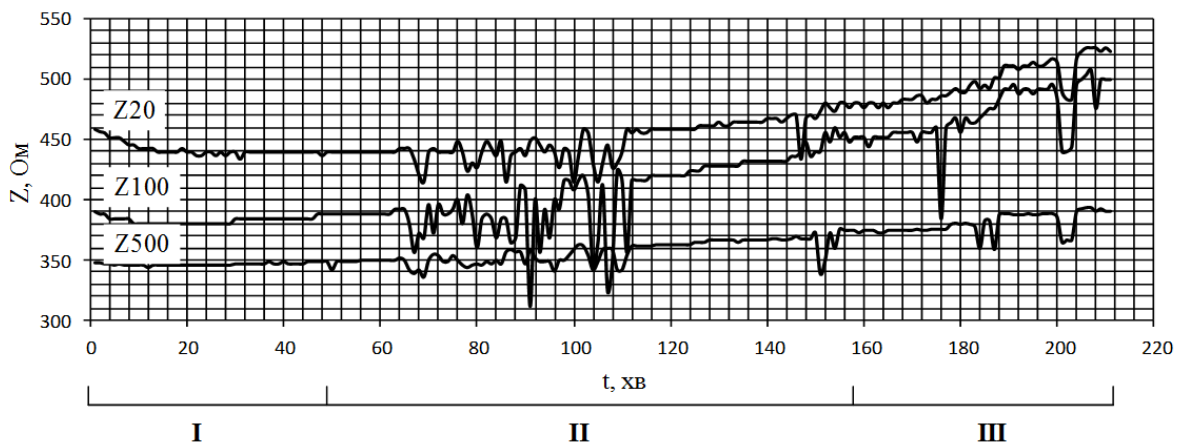


Рис. 4. Результати біоімпедансометрії та трьох стандартних частотах (20, 100 та 500 кГц) впродовж типової процедури УФ

Також у попередніх роботах було запропоновано використання статистичних методів аналізу даних, отриманих за допомогою БІМ під час процедури УФ, для підтримки прийняття рішень лікарем про поточний рівень гідратації пацієнта, з урахуванням його вітальних ознак. Для цього було застосовано класичний коваріаційний аналіз результатів вимірювання БІМ-сигналу, причому первинні дані були підготовлені двома методиками: сканування (ковзаюче вікно з фіксованою кількістю відліків) та накопичення (в аналіз включені усі дані, кількість яких зростає впродовж процедури УФ). У результаті досліджень було встановлено F-статистики F_0 , F_{WG} , F_G , F_W можуть бути використані у якості інформативних параметрів активного моніторингу стану пацієнта та можуть дозволити визначення переходу з однієї фази процедури УФ на інший. Однак, окреме використання в якості інформативних параметрів F-статистик БІМ-сигналів на різних частотах не дозволяє однозначно судити про рівень гідратації пацієнта, так як не враховує взаємний вплив різних складових БІМ, і може бути використана лише для ідентифікації зміни тренда кожної з них. Таким чином, необхідна розробка методу аналізу результатів

вимірювання БІМ-сигналу на основі коваріаційного розкладання, що враховує взаємне змін трендів таких сигналів на різних частотах, і дозволяє повністю використовувати інформаційні властивості БІМ-моніторингу при проведенні процедури УФ.

Мета роботи: розробка інформаційної технології модифікованого коваріаційного аналізу для статистичного управління і активного моніторингу параметрів процедури ультрафільтрації з використанням неінвазивних сигналів біоімпедансометрії.

Метод модифікованого коваріаційного аналізу

Удосконалення класичної моделі коваріаційного аналізу можливо, якщо використовувати систему багаторазових спостережень (вимірювань) значень випадкової величини Y , що залежить від фактору часу X . Особливість такої моделі – це можливість тривимірного представлення величини Y і двовимірного представлення величини X , представлених відповідно реалізаціями y_{ij} і x_{it} , де t – номер частинної регресії (групи), i – номер внутрішньогрупового вимірювання, j – номер багаторазового внутрішньогрупового

вимірювання. Розглянемо модифіковану коваріаційну модель двовимірних спостережень при односторонній класифікації, коли для будь-якого з фіксованих значень аргументу x_{ti} мають місце n_{ti} багаторазових спостережень Y_{tij} випадкової функції Y

$$Y_{tij} = a_t + bx_{ti} + e_{tij}, \quad (3)$$

де $t = \overline{1, r}$; $i = \overline{1, c_t}$; $j = \overline{1, n_{ti}}$; r – кількість послідовних частинних регресій, c_t – кількість внутрішньогрупових незалежних багаторазових вимірювань для t -ї регресії.

Таблиця 1

Результати двофакторного коваріаційного експерименту

№ групи рез. вимірювання	Значення результатів двофакторного експерименту з багаторазовими вимірами				
1	$\{Y_{11j}\}_1^{n_{11}}$...	$\{Y_{1ij}\}_1^{n_{1i}}$...	$\{Y_{1c_1j}\}_1^{n_{1c_1}}$
...	x_{11}	...	x_{1i}	...	x_{1c_1}
t	$\{Y_{t1j}\}_1^{n_{t1}}$...	$\{Y_{tij}\}_1^{n_{ti}}$...	$\{Y_{tc_tj}\}_1^{n_{tc_t}}$
...	x_{t1}	...	x_{ti}	...	x_{tc_t}
r	$\{Y_{r1j}\}_1^{n_{r1}}$...	$\{Y_{rij}\}_1^{n_{ri}}$...	$\{Y_{rc_rj}\}_1^{n_{rc_r}}$
...	x_{r1}	...	x_{ri}	...	x_{rc_r}

Коваріаційна модель (3) дозволяє збільшити кількість членів нового модифікованого коваріаційного розкладання на одиницю

$$S = S_0^M + S_{WG}^M + S_G^M + S_W^M + S_R^M + S_e \quad (4)$$

При незмінності ймовірнісної моделі об'єкта дослідження (за однакової кількості математичних очікувань середнього квадрата повних сум S та S^M) середній квадрат \bar{S}_R залишкової суми S_R буде більше середнього квадрата \bar{S}_e залишкової суми S_e .

$$\bar{S}_e < \bar{S}_R \quad (5)$$

Нерівність (5) вказує на більш високу чутливість (меншу залишкову дисперсію) модифікованого коваріаційного розкладання (4).

Введемо ряд умовних позначень.

$$\begin{cases} W_t = \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti} (x_{ti} - \bar{X})^2; V_t = \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti}; \\ W_m = \sum_{t=1}^r W_t = \sum_{t=1}^r V_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2; \end{cases} \quad (6)$$

$$\begin{cases} B_c = W_c^{-1} \sum_{t=1}^r W_t \cdot B_t; \\ B_m = \sum_{t=1}^r V_t (\bar{X}_t - \bar{X})(\bar{Y}_t - \bar{Y}) / \sum_{t=1}^r V_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2; \\ B_0 = W_0^{-1} (W_c B_c + W_m B_m), \text{ де } W_0 = W_c + W_m; \end{cases} \quad (7)$$

$$\begin{cases} \bar{Y} = N^{-1} \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} \sum_{j=1}^{n_{ti}} Y_{tij}, \text{ де } N = \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti}; \\ \bar{Y}_t = V_t^{-1} \sum_{i=1}^{c_t} \sum_{j=1}^{n_{ti}} Y_{tij}; \quad \bar{Y}_{ti} = n_{ti}^{-1} \sum_{j=1}^{n_{ti}} Y_{tij}; \\ \bar{X} = N^{-1} \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti} \cdot x_{ti}; \quad \bar{X}_t = V_t^{-1} \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti} \cdot x_{ti}; \end{cases} \quad (8)$$

У табл. 2 представлені результати модифікованого коваріаційного розкладання і, відповідні їм, нормативні критеріальні F-статистики (враховують, паралельно, варіанти рівності всередині групових, $C_t=C$, і багатократних, $n_{ti}=n$, вимірювань; $t = \overline{1, r}$; $i = \overline{1, c}$). В цьому випадку

$$N = rcn. \quad (9)$$

Табл. 2 дозволяє уточнити коваріаційну модель (3) у вигляді моделі відхилення результату вимірювання від загальної середньої

$$Y_{tij} - \bar{Y} = B_0(x_{tij} - \bar{X}) + (B_c - B_m)(\bar{X}_t - \bar{X}) + \phi_t + (B_t - B_c)(\bar{X}_t - \bar{X}) + S_{ti} + e_{tij}. \quad (10)$$

Таблиця 2

Результати модифікованого коваріаційного розкладання

Сума квадратів відхилень	Кількість ступенів свободи	Середній квадрат відхилень	Критеріальна F-статистика
$S_0^M = W_0 B_0^2$	1	$\bar{S}_0 = S_0^M$	$F_0 = \bar{S}/S_e$
$S_{WG}^M = \frac{W_c W_m}{W_0} (B_c - B_m)^2$	1	$\bar{S}_{WG} = S_{WG}^M$	$F_{WG} = \frac{\bar{S}_{WG}}{S_e}$
$S_G^M = \sum_{t=1}^r V_t [\bar{Y}_t - \bar{Y} - B_m (\bar{X}_t - \bar{X})]^2$	$r - 2$	$\bar{S}_G = \frac{S_G^M}{r - 2}$	$F_G = \frac{\bar{S}_G}{S_e}$
$S_W^M = \sum_{t=1}^r W_t (B_t - B_c)^2$	$r - 1$	$\bar{S}_W = \frac{S_W^M}{r - 1}$	$F_W = \frac{\bar{S}_W}{S_e}$
$S_R^M = \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} n_{ti} [\bar{Y}_{ti} - \bar{Y}_t - B_t (x_{ti} - \bar{X}_t)]^2$	$\sum_{t=1}^r c_t - 2r = r(c - 2)$	$\bar{S}_R = \frac{S_R^M}{r(c - 2)}$	$F_R = \frac{\bar{S}_R}{S_e}$
$S_e = \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} \sum_{j=1}^{n_{ti}} (Y_{tij} - \bar{Y}_{ti})^2$	$N - \sum_{t=1}^r c_t = rc(n - 1)$	$\bar{S}_e = \frac{S_e}{rc(n - 1)}$	–
$S = \sum_{t=1}^r \sum_{i=1}^{c_t} \sum_{j=1}^{n_{ti}} (Y_{tij} - \bar{Y})^2$	$N - 1$	$\bar{S} = \frac{S}{N - 1}$	–

Послідовність доданків у правій частині рівняння (10), це послідовність незалежних випадкових відхилень, відповідних послідовності членів розкладання (4). Математичне сподівання всіх відхилень рівняння (10) дорівнюють нулю. залишкова дисперсія σ_e^2 послідовного відхилення e_{tij} – постійна, характеризуючи статистичну невизначеність модифікованої моделі (3). Природно припустити, виходячи з нерівності (5), що

$$\sigma_e^2 < \sigma_R^2. \quad (11)$$

З табл. 2 випливає, що при плануванні коваріаційного експерименту, вимоги до мінімальних обсягів групових (с) багатократних (n) вимірювань визначаються умовами

$$c \geq 3; \quad n \geq 2, \quad (12)$$

при цьому мінімальне кількість (r) залишкових регресій $r \geq 3$ [13, 15].

Результати вимірювань БІМ-сигналу на різних частотах при процедурі УФ можуть бути розглянуті як результати двофакторного експерименту з багаторазовими вимірами. З використанням виразів коваріаційного модифікованого розкладання (табл. 2) був проведений аналіз БІМ-сигналу (рис. 3), вимірюваного в перебігу типової процедури УФ, і визначені значення F-статистик для двох методик підготовки первинних даних: сканування і накопичення. На рисунку 5 представлені результати аналізу (для статистики F_0) результатів вимірювання БІМ-сигналу модифікованим коваріаційним методом.

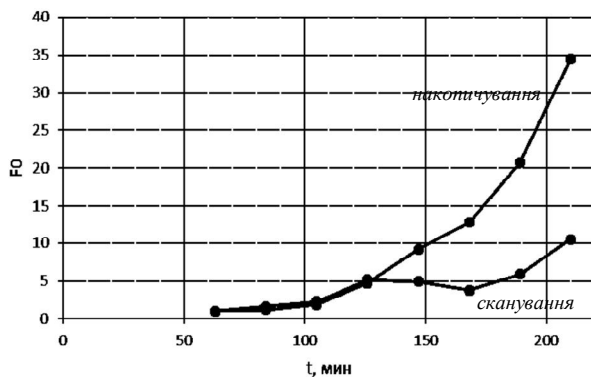


Рис. 5. Результати аналізу БІМ-сигналу модифікованим коваріаційним методом під час стандартної процедури УФ (статистика F_0) для процедур сканування та накопичування

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок про те, що F-статистика, отримана в модифікованому коваріаційному аналізі (методикою як накопичення, так і сканування) може бути використаний в якості інформативного параметра моніторингу процедури УФ. Результати такого аналізу враховують групове вплив трендових змін БІМ-сигналу на різних частотах і мають знижений, в порівнянні з класичним коваріаційним аналізом, вплив випадкової шумової

складової. Більш того, даний метод дозволяє, розглядаючи процедуру УФ, як фактор впливає на стан біологічного об'єкта, використовувати стандартний тест на значимість такого впливу. Згідно табл. 2, критичне значення F-статистики для суми S_0^M і рівні значущості $\alpha = 0,05$ буде дорівнювати $F_{1,120,0.05} = 3.92$. Таким чином, на ділянках зі значеннями стає можливим ідентифікувати ділянку III, на якому вплив фактора на об'єкт стає значущим, що повністю збігається з даними виміру гематокриту. Слід звернути увагу на значну зміну характеру 2 кривих F-статистики одна відносно іншої у точці переходу процедури з II фази у III фазу.

Комбіновані інформативні показники на основі модифікованого коваріаційного аналізу

З рівняння (10) випливає, що за геометричну нелінійність математичного сподівання прогресу $Y = F(X)$, як часового ряду [14, 15], відповідають відхилення ϕ_t , $(B_t - B_c)(\bar{X}_t - \bar{X})$ і δ_{ti} , відповідні сумами S_G^M , S_W^M і S_R^M . Перевірка основної гіпотези. $H_0 : \phi_t = 0; B_t = B_c; \delta_{ti} = 0$ для усіх $t = \bar{1}, r$ та $t = \bar{1}, c$ (нелінійність відсутня), може здійснюватися за допомогою комплексної критеріальної статистики

$$F_{(rc-3);rc(n-1)}^{(0)} = (S_G^M + S_W^M + S_R^M) / ((rc-3) \cdot \bar{S}_e), \quad (13)$$

що має $rc-3$ та $rc(n-1)$ ступенів свободи.

Вираз (13) можна переписати в іншому вигляді

$$F_{(rc-3);rc(n-1)}^{(0)} = F_G \left(\frac{r-2}{rc-3} \right) + F_W \left(\frac{r-1}{rc-3} \right) + F_R \left(\frac{r-2}{c-3/r} \right). \quad (14)$$

Аналіз останнього виразу показує що при збільшенні числа (с) внутрішньогрупових вимірювань роль критеріальних F-статистик F_G та F_W , відповідальних за великомасштабну адитивну і мультиплікативну нелінійності – зменшується. Головну роль починає грати нова F-статистика F_R , що відповідає за нелінійність дрібномасштабними, і незалежна від обсягів вибірок (r) і (с).

Рішення про те, що гіпотеза H_0 не відкидається приймають, якщо статистика (13) або (14) менше α -відсоткової точки центрального F-розподілу с $(rc-3)$ та $rc(n-1)$ ступенями свободи, тобто якщо

$$F_{(rc-3);rc(n-1)}^{(0)} < F_{(rc-p);rc(n-1);\alpha}. \quad (15)$$

На рис. 6 наведені результати обчислення комплексної критеріальної статистики $F^{(0)}$ за виразом (14) для даних БІМ-сигналу (рис.4) та критичне значення F-статистики для рівнів значущості $\alpha = 0,05$ та $\alpha = 0,01$. Аналіз динаміки поведінки статистики $F^{(0)}$ показує однозначність в прийнятті рішень γ_0 або γ_1 (прийняття гіпотез H_0 і H_1 відповідно) для всього інтервалу спостереження, в процесі активного моніторингу, медико-біологічних параметрів.

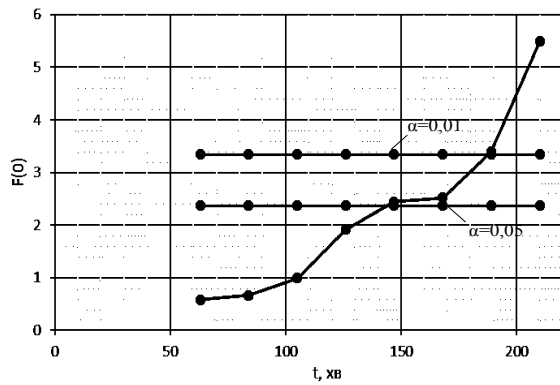


Рис. 6. Результати аналізу БІМ-сигналу модифікованим коваріаційним методом під час стандартної процедури УФ (статистика $F^{(0)}$) та її критичне значення для рівнів значущості $\alpha = 0,05$ та $\alpha = 0,01$

Варіювання рівню значущості (у визначеному метрологічними стандартами діапазоні) дозволяє регулювати чутливість інформативного параметра (статистики $F^{(0)}$) та враховувати ступінь факторного впливу на організм пацієнта під час процедури ультрафільтрації.

Статистичне управління процесом ультрафільтрації за результатами активного моніторингу

Використання модифікованого коваріаційного методу аналізу результатів активного моніторингу

дає досліднику великий арсенал інформативних показників, як незалежних так і комбінованих. Як показує практика, використання будь-яких, навіть найбільш інформативних, медико-біологічних параметрів не виключає ризику в прийнятті помилкових рішень. Активний моніторинг параметрів, побічно відображають динаміку процесу ультрафільтрації, характеризується додатковою невизначеністю прийняття рішень, оскільки включає до складу контрольованих параметрів час спостереження. Останнє перетворює параметри контролю в випадкові величини, що залежать від часу, тобто в випадкові апріорі нестационарні процеси. Моніторинг таких процесів неминуче пов'язаний з прийняттям рішення γ_1 , що відображає появу порушення динамічних властивостей медико-біологічного параметра. Використання методу оптимізації за середнім ризиком, що наведена у [17] дозволяє розрахувати кількість інформативних параметрів m діагностичної моделі, що забезпечує максимум достовірності прийнятого глобального рішення. У табл. 3 наведені результати тестування (у формі підтвердження (0) або відкидання (1) гіпотези H_0) по статистикам F_0 і F_{WG} для рівня значущості $\alpha = 0,01$. Загальна кількість використовуваних статистик $m = 4$, згідно з результатами оптимізації. У цій же таблиці представлено глобальні рішення Γ_0 чи Γ_1 .

Таблиця 3

Результати комплексного тестування трендових змін БІМ-сигналів

Процедура тестування		Верхня межа інтервалу спостереження, хв							
		62	83	103	124	145	166	187	210
сканування	F_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_1
	F_{WG}	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0
накопичення	F_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_1	γ_1	γ_1	γ_1
	F_{WG}	γ_0	γ_0	γ_0	γ_0	γ_1	γ_1	γ_0	γ_0
глобальне рішення		Γ_0	Γ_0	Γ_0	Γ_0	Γ_1	Γ_1	Γ_1	Γ_1

Табл. 3 наочно ілюструє можливості статистичного управління процедурою ультрафільтрації при виявленні трендових змін БІМ-сигналів, які свідчать про перехід біологічного об'єкта в критичний режим, що вимагає припинення процедури ультрафільтрації.

Висновки

В результаті роботи було запропоновано здійснювати процедуру УФ з контролем стану біологічного об'єкта (пацієнта) за допомогою вимірювання і аналізу БІМ-сигналу. Для аналізу даних вимірювань був використаний класичний і модифікований коваріаційний аналіз, який відрізняється більшою інформаційною значимістю за рахунок зменшення суми випадкового залишку в дисперійному розкладанні (14) і дозволяє враховувати трендові зміни БІМ-сигналів на різних частотах. Розроблений метод був апробований на результатах вимірювань БІМ-сигналу при процедурі УФ, і показав свою працездатність для ідентифікації переходу рівня гідратації

пацієнта в критичний стан (збіднення судинного руслу) за допомогою статистики F_0 . В силу незалежності статистик, отриманих в результаті коваріаційного аналізу, особливий інтерес представляє дослідження можливості їх окремого або комплексного застосування для інформаційної підтримки процедури УФ при програмному гемодіалізі.

Список літератури

1. Даугирдас Джон Т. Руководство по диализу / Даугирдас Джон Т., Блейк Питер Дж., Тодд С. Инг. – М.: Центр Диализа. – 2003. – 744с.
2. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа / Е.А. Стецюк. – М.: Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 392 с
3. Ronco C. Hemodialysis: from basic research to clinical trials / Claudio Ronco, Dinna N.Cruz. // Karger Medical & Scientific Publishers. – 2008. – P. 277.
4. Rose B.D. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders / B.D. Rose, T.W. // Medical Pub. Division. – New York.: McGraw-Hill, 2001.
5. Castellano S. Clinical, analytical and bioimpedance characteristics of persistently overhydrated haemodialysis

patients / Sandra Castellano, Inés Palomares, Manuel Molina and et. // *Nefrologia*. – 2014. – № 34(6). P. 716 – 723

6. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure / C.P. Kovesdy, E.H. Lott, J.L. et al. // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 677 – 684.

7. Spiegel D.M. Bioimpedance resistance ratios for the evaluation of dry weight in hemodialysis / D.M. Spiegel, K. Bashir, B. Fisch // *Clin Nephrol*. – 2000. № 53. – P. 108 – 114.

8. Биоимпедансний аналіз складу тіла людини / [Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г.]. – М.: Наука, 2009. – 392 с.

9. Gravimetric Method for in Vitro Calibration of Skin Hydration Measurements / O.G. Martinsen, G. Orjan S. Grimnes. – *Biomedical Eng., IEEE Trans.* – 2008. – P. 728 – 732.

10. Lindsay R.M. Online monitoring and feedback-control / R.M. Lindsay, D. Schneditz // *Replacement of renal function by dialysis*. – Kluwer. – 2004. – P. 555-584.

11. Jaffrin M.Y. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods // M.Y. Jaffrin H. Morel. – *Med Eng Phys*. – 2008 Dec. – № 30(10). – P. 1257 - 1269.

12. Trevor Hastie. Generalized additive models for medical research / Trevor Hastie, Robert Tibshirani. – *Stat Methods Med Res*, 1995. pp. 187-196.

13. Статистика / Роберт А. Доннелли-мл. - М.: Астрель: АСТ, 2007. - XIV, 367.

14. Джонсон Н. Статистика и планирование эксперимента/ Джонсон Н., Лион Ф. - М.: Мир, 1981. - 520 с.

15. Final Draft Post-Refereeing: Taroni F., Biedermann A., Bozza S. 2016, *Statistical hypothesis testing and common misinterpretations: Should we abandon p-value in forensic science applications?*, *Forensic Science Int.*, 259, e32-e36.

16. Hopkins W.G. *Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science* / Hopkins W.G., Marshall S.W., Batterham A.M., Hanin J. - Jan 2009, 41(1): - pp. 3-13. DOI:10.1249/MSS.0b013e31818cb278

17. Bioimpedance Monitoring of Dialysis Patients During Ultrafiltration. / Mosiychuk V.S., Timosenko G.V., Sharpan O.B., Tkachuk B.V., Tomashevskiy R.S. // *Conf. Proc., IEEE Elnano*. – April 19-21, 2016. – Kyiv. –pp. 236-239

18. Уточнение электрической схемы организма для биоимпедансометрии при ультрафильтрации эквивалентной / Б.В. Ткачук, Р.С. Томашевский, Е.И. Сокол, В.Н. Лесовой // *Вестник НТУ «ХПИ»*. – №46 (1155). – с. 56-62.

19. Актуальні проблеми автоматизації та приладобудування: матеріали всеукраїнської НТК / Є.І. Сокол (голова оргком.) – Х.: ТОВ «В справі», 2015. – 211 с.

Надійшла до редколегії 21.11.2017

Рецензент: д-р техн. наук, проф. О.І. Тимочко, Харківський національний університет Повітряних Сил імені Івана Кожедуба, Харків.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СТАТИСТИЧЕСКОГО УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕДУРОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

П.Ф. Шапов, Р.С. Томашевский, Б.В. Ткачук, В.Н. Павлюк

В статье предложена информационная технология статистического управления процедурой ультрафильтрации при программном гемодиализе на основе информации, полученной из сигналов биоимпедансометрии. В статье проведен анализ литературных источников, который показал острую необходимость разработки системы информационной поддержки процедуры гемодиализа или ее автоматизации. Несовершенство классических методов оценки уровня гидратации пациента не позволяет использовать их в качестве сигналов индикации состояния биологического объекта в режиме реального времени. Аналитический обзор показал, что наиболее подходящим сигналом, с помощью которого возможен мониторинг состояния пациента, является сигнал биоимпедансометрии. Целью работы была разработка информационной технологии мониторинга состояния пациента и статистического управления процедурой ультрафильтрации на основе сигналов биоимпедансометрии. Для анализа таких сигналов был выбран ковариационный анализ, так как он позволяет оценить глобальные и локальные тренды сигнала с учетом его нестационарности, а также оценить значимость изменения этих трендов. На основании классического ковариационного разложения в работе предложен модифицированный ковариационный метод анализа, который позволяет учитывать относительное изменение трендов биоимпедансных сигналов на нескольких частотах, и, тем самым, уменьшая сумму случайного остатка. Такой подход позволяет, увеличивая чувствительность метода к динамическим изменениям, получить дополнительный информативный параметр. Экспериментальные исследования на пациентах, находящихся на процедуре программного гемодиализа, показали эффективность предложенного метода. Адекватность полученных статистических решений полностью подтвердилась результатами контрольного исследования – измерения уровня гематокрита.

Ключевые слова: программный гемодиализ, ультрафильтрация, интерстициальная жидкость, биоимпедансометрия, модель Фрикке-Морзе, ковариационный анализ, оптимизация, средний риск, статистическое управление

INFORMATION TECHNOLOGY OF STATISTICAL CONTROL OF ULTRAFILTRATION PROCEDURE DURING PROGRAM HEMODIALYSIS

P.F. Shapov, R.S. Tomashevskiy, B.V. Tkachuk, V.M. Pavlyuk

The information technology of statistical control of the procedure of ultrafiltration in program hemodialysis based on information obtained from bioimpedanceometry signals is proposed in the article. The analysis of the literature sources showed the urgent need to develop a system of informational support for the procedure of hemodialysis or its automation. Imperfection of the classical methods of assessing the level of hydration of the patient does not allow using them as signals indicating the state of the biological object in real time. The analytical review showed that the most suitable signal by which the patient's condition can be monitored is the bioimpedanceometry signal. The aim of the work was the development of information technology for monitoring the patient's condition and statistical management of the ultrafiltration procedure based on bioimpedanceometry signals. To analyze such signals, covariance analysis was chosen, since it allows estimating global and local signal trends taking into account its nonstationarity, as well as assessing the significance of changing these trends. In the work, based on the classical covariance decomposition, a modified covariance method of analysis was proposed. This method allows to take into account the relative change of bioimpedance signals trends at several frequencies, and, thereby, reducing the sum of the random remaining residue. This approach allows obtaining an additional informative parameter by increasing the sensitivity of the method to dynamic changes. Experimental studies on patients undergoing programmed hemodialysis showed the effectiveness of the proposed method. The adequacy of the statistical solutions obtained was fully confirmed by the results of a control study-measurement of the hematocrit level.

Keywords: program hemodialysis, ultrafiltration, interstitial fluid, bioimpedanceometry, Fricke-Morse model, covariance analysis, optimization, average risk, statistical control.