

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

На правах рукописи

УДК 53.01



Цой Мария Олеговна

**Экспериментальное исследование локальной вариабельности и пространственной когерентности пульсовых волн**

По специальности

1.5.2. — «Биофизика»

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук, профессор  
Постнов Д.Э.

# Оглавление

<b>Введение . . . . .</b>	<b>5</b>
Актуальность темы исследования . . . . .	5
Цель и задачи диссертации . . . . .	7
Научная новизна . . . . .	8
Теоретическая и практическая значимость работы . . . . .	9
Положения и результаты, выносимые на защиту . . . . .	10
Личный вклад автора . . . . .	10
Степень достоверности и апробация результатов . . . . .	11
<b>1 Современные представления о пульсовых волнах, состояние исследований</b>	<b>15</b>
<b>2 Измерение variability ПВ по набору одномерных сигналов (контакт- ные методы) . . . . .</b>	<b>27</b>
2.1 Системы датчиков и протоколы измерений . . . . .	28
2.1.1 Регистрация пульсовых волн контактным методом фотоплетизмографии	28
2.1.2 Регистрация пульсовых волн методом импедансометрии . . . . .	30
2.2 Стратегия цифровой обработки полученных данных . . . . .	31
2.3 Выделение изолинии сигнала, два подхода на основе сплайнов . . . . .	32
2.3.1 Применение сплайна Akima для минимизации помех от дыхательного ритма . . . . .	33
2.3.2 Удаление базовой линии методом адаптивного кубического сплайна . .	40
2.4 Метод выделения значимых компонент ПВ . . . . .	47
2.4.1 Описание процедуры . . . . .	47
2.4.2 Тестирование метода . . . . .	49
2.5 Метод вейвлет-когерентности для парного анализа сигналов пульсовых волн .	52
2.5.1 Вейвлет-преобразование и кросс-спектр одиночного сигнала . . . . .	52
2.5.2 Кросс-спектр вейвлета . . . . .	53
2.5.3 Вейвлет-когерентность . . . . .	53

2.6	Выводы по главе . . . . .	56
<b>3</b>	<b>Пространственно-временная вариабельность пульсовой волны на различных участках сосудистого русла . . . . .</b>	<b>58</b>
3.1	Сопоставление степени вариабельности центральной и дистальных интервалограмм . . . . .	59
3.1.1	Временная динамика величины РТТ на участке от сердца до дистальной фаланги пальцев . . . . .	59
3.1.2	Сопоставление степени вариабельности кардиоинтервалов в измерительных локациях одного дистального уровня . . . . .	63
3.1.3	Вейвлет-когерентность скорости распространения пульсовых волн в кистях контралатеральных конечностей . . . . .	68
3.1.4	Вариабельность и вейвлет-когерентность сигналов скорости прохождения пульсовой волны по разным уровням сосудистого русла . . . . .	71
3.2	Оценка стабильности формы пульсовых волн на разных уровнях сердечно-сосудистой системы . . . . .	82
3.3	Выводы по Главе 3 . . . . .	87
<b>4</b>	<b>Бесконтактное детектирование и цифровая обработка трехмерных сигналов пульсовой волны . . . . .</b>	<b>89</b>
4.1	Вводные замечания . . . . .	89
4.1.1	Экспериментальная схема бесконтактных измерений и протокол экспериментов . . . . .	90
4.2	Метод детектирования сосудов на основе непрерывного вейвлета Морле с низкой центральной частотой . . . . .	92
4.2.1	Предпосылки подхода . . . . .	93
4.2.2	Алгоритм обработки изображений . . . . .	95
4.2.3	Тестирование алгоритма . . . . .	96
4.3	Метод скользящего Гауссова окна для анализа двумерных спекл-данных . . . . .	97
4.3.1	Описание метода . . . . .	98
4.3.2	Спектральное представление . . . . .	100
4.3.3	Данные для тестирования . . . . .	101
4.3.4	Результаты . . . . .	102
4.4	Выводы по Главе 4 . . . . .	106

<b>5</b>	<b>Анализ когерентности и стабильности компонент при бесконтактных методах детектирования пульсовых волн . . . . .</b>	<b>108</b>
5.1	Анализ пульсовой волны в микрососудах мозга <i>in vivo</i> . . . . .	109
5.2	Бесконтактная фотоплетизмография микроциркуляторного русла в проходящем свете . . . . .	112
5.3	Метод LASCA для детектирования пульсовых волн крупных периферических артерий . . . . .	117
5.3.1	Детектирование пульсовой волны . . . . .	118
5.3.2	Результаты . . . . .	120
5.3.3	Выводы по Главе 5 . . . . .	124
	<b>Заключение . . . . .</b>	<b>125</b>

# Введение

## Актуальность темы исследования

**Пульсовая волна** (ПВ) возникает в кровеносных сосудах при выбросе крови сердцем. Это самый высокочастотный не-электрический физиологический процесс системного уровня, который наблюдается во всем организме, относительно легко регистрируется и несет в себе информацию как о работе сердца, так и о состоянии путей, по которым проходит кровь - кровеносных сосудах. По частотному составу, сигнал последовательности ПВ содержит вклады как самого спектра гармоник ПВ, так и вклады различных процессов авторегуляции в организме, таких как изменение симпатической нервной активности, дыхательный ритм, локальные механизмы регуляции сосудистого тонуса.

Еще в древности было известно, что пульсовая волна является удобным инструментом оценки здоровья человека. Первое упоминание датируется 1600 г. до н.э., в котором говорится об исследовании пульса как об одном из важных медицинских тестов Древнего Египта [1]. Вершин искусства диагностики по пульсу достигли врачеватели Древнего Китая. У каждого пациента они изучали пульс в 9 точках и различали до 28 разновидностей пульса [2]. Современные методы записи пульсовой волны берут начало от изобретения сфигмографа Этиеном Дж. Мареем в 1860 году с последующими модернизациями В. Флеминга [3].

Начиная с конца 19 века, стали появляться работы, свидетельствующие о корреляции между артериальным давлением (АД) и периферической пульсовой волной, что положило начало разработки неинвазивных методов измерения АД. В 1905 г. Н.С. Коротковым был предложен аускультативный метод измерения АД, который сейчас считается классическим. Он основан на измерении избыточного давления в манжете, которая пережимает артерию в моменты полного и частичного открытия артерий: в это время давление в артерии уравнивается с давлением в манжете [4]. В настоящее время метод Короткова является единственным методом неинвазивного измерения АД, официально утверждённым Всемирной организацией здравоохранения [5].

К настоящему времени разработаны и иные методики измерения АД. Так осциллометрическая методика определения АД, предложенная Е. Мареем в 1876 г., основана на определении пульсовых изменений объема конечности. Суть метода состоит в регистрации колебаний давления в манжете тонометра, которые возникают при прохождении крови через сдавленный участок артерии [6]. В настоящее время приборы на основе осциллометрического метода составляют больше половины всех автоматических измерителей артериального давления [7], [8]. Однако стоит отметить, что при нагрузке пациента достоверно измерить артериальное давление таким способом затруднительно. Более того, метод не является утвержденным: лавинообразный поток тонометров различных товаропроизводителей конструктивно отличаются, что затрудняет разработку эталонного метрологического обеспечения.

В последние два десятилетия получили широкое распространение оптические неинвазивные методы регистрации пульсовой волны. Это прежде всего различные варианты фотоплетизмографии (PPG, от "photoplethysmography" (англ.)), пульс-оксиметрии, и в меньшей степени - лазерной доплеровской флоуметрии. Этот процесс поддерживается и тем, что переход к персонализированной медицине предполагает в том числе и широкое распространение систем самодиагностики (само-скрининга), в том числе - встроенных в смартфоны.

Дешевизна оборудования и легкость использования этих устройств мотивируют исследователей и создателей аппаратуры на попытки расширения сферы их применения. Так, предложена (но продолжает интенсивно дискутироваться) методика оценки системных параметров кровообращения по форме сигнала PPG-датчиков.

Имеется целая серия научных публикаций и разработанных приборов, нацеленных на оценку артериального давления (АД) по времени пробега пульсовой волны (РТТ, от "pulse transit time" (англ.)), а также вторичных показателей – форму сигнала, реакцию на физиологические пробы [9–14].

Как правило, объектом исследования большинства перечисленных методик являются периферические звенья сердечно-сосудистой системы (ССС). В то же время, в ходе развития методов ультра-звукового исследования, возникло согласованное мнение, что центральная ПВ гораздо более репрезентативна для медицинской диагностики. Соответственно, возникло целое направление разработок неинвазивных методов оценки параметров центральной гемодинамики по данным дистальных (на конечностях) измерений. При этом, однако, выявились проблемы, решение которых требует как расширения знаний о физиологии ПВ, так и развития представлений о пульсовой волне как о физическом процессе.

Так, упомянутое выше направление разработки устройств оценки артериального давления по времени пробега пульсовой волны так и не привело их принятие в клинической прак-

тике. Отдельные успехи в разработке неинвазивных датчиков сигнала давления (т.н. аппланационная тонометрия [15, 16] ) натываются на концептуальные трудности при решении обратной задачи восстановления параметров центральной гемодинамики. Как представляется, **общей проблемой при разработке методов и аппаратуры является попытка использования чрезмерно упрощенных представлений о ПВ, не учитывающих, в частности, временную и пространственную изменчивость как формы, так и интервалов следования ПВ.**

Таким образом, в настоящее время актуально исследование вариабельности и степени временной и пространственной когерентности сигналов ПВ для следующих целей:

1. Обоснование косвенных методов измерения АД;
2. Обоснование и развития методов извлечения информации из формы ПВ;
3. Сопоставление методов квантификации ПВ и оценки их релевантности (реальной информативности).

Такое исследование предполагает две равных по значимости группы задач:

1. Развитие и адаптация численных методов и алгоритмов для характеристики ПВ как случайного процесса. При своей специализированности, такие методы должны быть по возможности инвариантны по отношению как к локации измерения, так и к способу регистрации пульсовой волны.

2. Исследование степени взаимосвязи характеристик ПВ при регистрации в различных частях тела - построение "портрета вариабельности" формы и ритма пульсовой волны в организме человека, в первую очередь - для набора локаций, удобных для регистрации ПВ. Знания, полученные в ходе решения этой группы задач позволят, в частности, оценить самому возможность решения задачи восстановления параметров центральной гемодинамики по дистальным измерениям.

## Цель и задачи диссертации

На основе вышесказанного, были сформулированы цель и задачи диссертационной работы:

**Цель:** *Дать флуктуационное описание ("портрет вариабельности" ) пульсовых волн в диапазоне пространственных масштабов и локаций сбора данных.*

Для достижения указанной цели, решались следующие задачи:

1. Разработка цифровых методов удаления нестационарных помех в частотном диапазоне ритма дыхания, ориентированных на данные реографии;
2. Разработка методов анализа стабильности формы ПВ в пределах одного кардиоинтервала;
3. Совершенствование способов обработки данных о ПВ, получаемых оптическими бесконтактными методами, в частности - на основе анализа контраста спекл-полей;
4. Исследование статистических и динамических характеристик интервалограмм в зависимости от локаций измерения, направленное на выявление основных механизмов, порождающих вариабельность ПВ на пути ее распространения;
5. Исследование характеристик вариабельности формы ПВ в зависимости от локации измерения, направленное на развитие техники и методик оценки состояния центральной гемодинамики;
6. Количественная оценка как технических (качество регистрации), так и физиологических (пространственное распределение сигнала) аспектов применимости бесконтактных методов регистрации ПВ.

## Научная новизна

Ряд полученных результатов и выполненных в ходе исследований разработок обладает существенной новизной. В частности:

1. Разработаны новые модификации методов подавления дыхательной помехи при реографии аорты: на основе сплайнов Акима и на основе адаптивного кубического сплайна, показывающие лучшие результаты в сравнении с традиционным подходом на основе частотной фильтрации.

2. Разработан, протестирован и применен новый метод количественной оценки степени вариабельности формы пульсовой волны на основе искусственной периодизации сигнала в пределах каждого отдельного кардиоинтервала и последующего разложения на ограниченный набор гармоник ряда Фурье. Метод нечувствителен к изменению величины кардиоинтервала, инвариантен относительно типа регистрируемого сигнала и позволяет количественно сопоставлять вариабельность формы пульсовой волны в различных локациях ее измерения.

3. Разработана новая модификация метода анализа спеклограмм, обладающая повышенной точностью пространственной локализации микрососудов и повышенным временным раз-

решением оценки скорости кровотока. А именно, обосновано применение гауссовой функции как оконной в процедуре расчета контраста спеклограммы и показано, что унификация процедуры по пространственным и временной координатам имеет преимущества при анализе объектов с заранее неизвестной структурой.

4. Получены новые данные о свойствах вариабельности кардиоинтервалов при их регистрации на различном удалении от аорты. А именно, показано, что дистальная интервалограмма динамически не повторяет центральную и несет в себе вклад как системных, так и локальных механизмов.

5. Предложен новый подход к анализу пульсовой волны в контралатеральных конечностях на основе анализа пространственно временных паттернов вейвлет-когерентности парных сигналов с дистальных локаций указанных конечностей.

6. Впервые показано, что вклад системных механизмов в общее время распространения пульсовой волны на различных участках сосудистого русла может быть как синергическим, так и компенсирующим. А именно, динамика времени изометрического напряжения левого желудочка может быть как синфазна, так и противофазна динамики скорости пульсовой волны в дистальной части сосудистого русла.

## Теоретическая и практическая значимость работы

**Теоретическая значимость работы** заключается в том, что последовательно развит подход, в рамках которого пульсовые волны рассматриваются как принципиально не повторяющиеся по форме и скорости распространения.

В целом, такой взгляд на пульсовые волны как на стохастический процесс, представляется естественным и даже очевидным с точки зрения физики. Однако де-факто, подавляющая часть разрабатываемых методов регистрации параметров пульсовой волны и оценки физиологических параметров базируется на предположении о существовании единственно "правильного" сигнала, а вариабельность измерений списывается на нестабильность состояния объекта измерений и аппаратные помехи.

В рамках разработанного в диссертации подхода, каждой точке измерения и методу регистрации (реография, фотоплетизмография, электрокардиография и т.д.) сопоставляются параметры случайных процессов, рассчитанные на основе и с использованием моментных функций (среднее, дисперсия и т.д.). В рамках данного подхода, существует разумный предел повышения точности измерения данных параметров, а также весьма важен адекватный выбор точек измерения.

**Практическая значимость исследования** прежде всего определяется сделанными выводами о перспективности разработки методов и аппаратуры для восстановления центрального пульса по данным измерений в дистальных точках. Так, разработаны специализированные цифровые методы предобработки сигнала при реографии аорты, существенно улучшающих качество сигнала для его последующего анализа, разработан метод определения существенных компонент сигнала пульсовой волны, дающий весовые коэффициенты по каждой из существенных компонент для построения передаточной функции. Практически значим для разработчиков аппаратуры сделанный в работе вывод об отсутствии преимущества измерений на лучевой артерии в области запястья по сравнению с дистальными фалангами пальцев. Наконец, количественная оценка степени вариабельности формы пульсовой волны в центральных (область аорты) и дистальных (область запястья и фаланг пальцев рук) точках измерения вносит значимый вклад в обоснование методов восстановления центральной гемодинамики по дистальным измерениям.

## **Положения и результаты, выносимые на защиту**

1. Интервалограммы пульсовой волны, измеренные в центральных и дистальных локациях имеют схожие статистические, но достоверно различные динамические характеристики.
2. Особенности контура пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала и его вариабельность могут быть однозначно квантифицированы методом, включающим удаление информации о длительности кардиоинтервала, искусственную периодизацию, разложение в ряд Фурье и выделение из него ограниченного набора определяющих спектральных компонент.
3. Контур пульсовой волны в области аорты характеризуется меньшим количеством и большей стабильностью определяющих спектральных компонент в сравнении с измерениями в дистальных локациях.
4. Применение гауссовой функции как оконной в процедуре расчета контраста по спекл-данным позволяет увеличить надежность обнаружения микрососудов при сохранении высокого разрешения по времени.

## **Личный вклад автора**

подавляющая часть использованных в работе экспериментальных данных получена лично автором либо под его непосредственным руководством. Высокоскоростные записи спекл-

данных кровотока мозга мыши были предоставлены Постновым Д.Д. (Копенгагенский университет, Дания).

Постановка конкретных задач исследования и план их реализации выполнялся автором совместно с научным руководителем. Разработка новых модификаций большинства методов обработки данных выполнялась лично автором. Метод применения гауссовой функции как оконной для обработки данных спекл-флоуметрии разрабатывался совместно с научным руководителем и проф. Е.Б. Постниковым, Курский ГУ.

## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов в части экспериментальных данных обеспечивается использованием сертифицированного измерительного оборудования, калибровкой сторонних и самостоятельно изготовленных датчиков, применением общепринятых методов организации эксперимента.

Достоверность результатов обработки данных обеспечивается применением как стандартных численных методов, так и вновь разработанных методов, прошедших научное рецензирование в ходе публикации результатов.

По теме диссертационной работы сделано 8 докладов на Всероссийских и международных конференциях:

1. Цой М. О., Постнов Д. Э. "Метод выделения значимых компонент для оценки вариативности формы пульсовых волн" Ежегодная всероссийская научная школа-семинар "Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2020" Саратов, 18-20 Ноября, 2020 (устный).
2. Цой М.О., Постнов Д.Э. Методы обработки пульсовых волн для мониторинга активности центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы // 21-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых: "Биология – наука XXI века" 23-27 апреля, 2018, Пущино, Россия (устный).
3. Maria O. Tsoy, Victor A. Klochkov, Dmitry E. Postnov "Method for essential components identifying to assess the variability of the pulse wave shape" // VII Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2020, (poster).

4. Maria O. Tsoy, Victor A. Klochkov, Dmitry E. Postnov "Spatial correlation of pulse signals: does it matter where to measure?" // VII Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2019, (poster).
5. Maria O. Tsoy, E. B. Postnikov, Dmitry E. Postnov "Seeking for the better speckle data processing: flying dumpling" // VI Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2017, (poster).
6. Maria O. Tsoy, E. S. Stiukhina, Victor A. Klochkov, Dmitry E. Postnov "Akima splines for breathing interference elimination in aortic rheography data" // III Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2014, (poster).
7. Maria O. Tsoy, E. S. Stiukhina, Dmitry E. Postnov "Application of cross-wavelet transform to pulse wave velocity data: seeking for inter-limb coherence" // IV Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2015, (poster).
8. Maria O. Tsoy, E. B. Postnikov, Dmitry E. Postnov "On the local diagnostics of vascular tone dynamics" // II Symposium on optics & biophotonics, Saratov Fall Meeting 2012, (poster).

В ходе работы автором опубликовано 10 статей, из них : одна статья в зарубежном журнале, который индексируются библиографической базой Web of Science, Scopus 7 статей в зарубежном журнале, который индексируются библиографической базой Scopus (труды конференций) ; 2 статьи - в российском журнале списка ВАК, индексируется библиографической базой Scopus.

1. Postnikov E.B., Tsoy M.O., Timoshina P.A., Postnov D.E. Gaussian sliding window for robust processing laser speckle contrast images //International journal for numerical methods in biomedical engineering. – 2019. – Т. 35. – №. 4. – С. e3186.
2. Tsoy M. O., Stiukhina E. S., Postnov D. E. Application of cross-wavelet transform to pulse velocity data: seeking for inter-limb coherence //Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS). – International Society for Optics and Photonics, 2016. – Т. 9917. – С. 991726.
3. Tsoy M. O., Stiukhina E. S., Klochkov V. A., Postnov D. E. Akima splines for minimization of breathing interference in aortic rheography data //Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and

- Computational Biophysics. – International Society for Optics and Photonics, 2015. – Т. 9448. – С. 94481L.
4. Postnikov E. B., Tsoy M. O., Postnov D. E. MATLAB for laser speckle contrast analysis (LASCA): a practice-based approach //Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Т. 10717. – С. 1071728.
  5. Postnikov, E. B., Tsoy, M. O., Kurochkin, M. A., Postnov, D. E. A fast method for the detection of vascular structure in images, based on the continuous wavelet transform with the Morlet wavelet having a low central frequency //Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III. – International Society for Optics and Photonics, 2017. – Т. 10337. – С. 103370X.
  6. Avtomonov Y. N., Tsoy M. O., Postnov D. E. Non-contact method of search and analysis of pulsating vessels //Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV. – International Society for Optics and Photonics, 2018. – Т. 10717. – С. 1071724.
  7. Tsoy M.O., Rogatina K.V., Stiukhina E.S., Postnov D.E. The assessment of sympathetic activity using iPPG based inter-limb coherence measurements //Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III. – International Society for Optics and Photonics, 2017. – Т. 10337. – С. 1033718.
  8. Tsoy M. O., Postnov D. E. An alternative method to quantify the pulse waveform //Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions. – International Society for Optics and Photonics, 2021. – Т. 11847. – С. 118470A.
  9. Цой М.О., Меркулова К. О., Постнов Д.Э.Измерение дистального пульса отражает статистические, но не динамические характеристики центрального пульса //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. — 2020. — Т. 20, № 3. — С. 164–170.
  10. Цой М. О., Постнов Д. Э. Метод выделения значимых компонент для оценки вариабельности формы пульсовых волн //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2021. – Т. 21. – №. 1. - С.36-47

Результаты исследований по теме диссертации использованы в ходе выполнения двух грантов РФ и мегагранта Правительства РФ:

1. Грант РФ №16-15-10252 “Разработка технологии мониторинга проницаемости васкулярных барьеров на основе мульти-масштабного анализа переходных процессов по данным оптических методов визуализации” (2016-2018).
2. Грант РФ №19-15-00201 “Комплексное исследование механизмов транспорта веществ в паренхиме и жидкостях мозга в динамике цикла «сон-бодрствование» как новое направление в разработке фармакологических воздействий на мозг” (2019-2021).
3. Мега-грант Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2019-1885 «Открытие фундаментальных механизмов сна для прорывных технологий нейрореабилитационной медицины» (2019-2021).

# Глава 1

## Современные представления о пульсовых волнах, состояние исследований

### Физический механизм и характеристики пульсовой волны

Пульсовая волна давления возникает в устье аорты во время изгнания крови левым желудочком сердца. В момент систолы некоторый объем крови поступает в аорту, давление и объем в начальной части ее повышается. Затем волна давления и сопутствующее растяжение упругой сосудистой стенки распространяются дальше к периферии. Таким образом, при ритмическом выбрасывании крови сердцем в артериальных сосудах возникают последовательно распространяющиеся к периферии пульсовые волны. В период диастолы, благодаря эластическим свойствам стенки аорты и оттоку крови из нее в периферические сосуды, ее объем и диаметр восстанавливаются до исходных размеров [17, 18]. Таким образом, во время сердечного цикла происходит толчкообразное колебание аортальной стенки с возникновением механической пульсовой волны, которая распространяется на крупные, затем на более мелкие артерии и достигает артериол. Скорость её распространения имеет величину около 5–10 м/с и является динамической величиной, на которую оказывает влияние регуляторные механизмы артериального давления.

Исходя из формулы Моенса—Кортевега, скорость пульсовой волны (СРПВ, PWV) зависит от степени жесткости сосудистой стенки [19]:

$$PWV = \frac{Eh}{2\rho r}, \quad (1.1)$$

где  $E$  — модуль упругости Юнга,  $h$  — толщина стенки сосуда,  $\rho$  — плотность потока крови,  $r$  — внутренний радиус сосуда.

Таким образом, увеличение СРПВ свидетельствует об увеличении жесткости артерии [20], что лежит в основе современного диагностического применения СРПВ.

## **Физиологические механизмы, влияющие на характеристики ПВ**

В регуляции давления крови и распределения потока в органы и ткани основополагающую роль играет тонус сосудов. Сосудистый тонус, определяемый как напряжение стенок сосудов, обеспечивается сократительной активностью клеток гладкой мускулатуры. Гладкомышечными клетки составляют активность их сократительного аппарата, а следовательно, определяют диаметр и гидравлическое сопротивление кровеносных сосудов. Регуляция их активности зависит от комплексного взаимодействия вазоконстрикторных и вазодилаторных стимулов циркулирующих гормонов, нейромедиаторов, гиперполяризации эндотелия, а также кровяного давления. Выделяют три основных механизмов, регулирующих тонус:

1. Нейрогенная регуляция. Этот компонент сосудистого тонуса определяется тонической активностью симпатических адренергических вазоконстрикторных нервных волокон [21]. Считается, что в условиях физиологического покоя тоническая симпатическая импульсация не превышает 1-2 импульса в секунду, и имеет проявления в ЛДФ измерениях на частотах от 0,02 до 0,5 Гц [22]. Однако электрофизиологические исследования показывают, что характер эфферентной симпатической импульсации нерегулярен, а имеет место чередование пачек и отдельных импульсов с разным числом импульсов в пачках и расстоянием между ними. Таким образом, можно предполагать, что частота симпатической иннервации не является стабильной и может превышать 1–2 имп/с [23].

2. Миогенная регуляция, осуществляемая благодаря спонтанной сократительной активности гладкомышечных клеток [24–27]. Как известно, гладкомышечные клетки стенок сосудов могут спонтанно возбуждаться. Это обеспечивает наличие постоянного тонического сокращения гладкомышечных клеток и наличие тонуса даже полностью денервированного сосуда (миогенный тонус). Для определенных сосудистых областей и относительно стабильному объему циркулирующей крови (ОЦК) он является сравнительно постоянным, наблюдается лишь небольшая его флуктуация, не связанная с метаболическими потребностями органа. В случае внезапного уменьшения ОЦК в сосудах (например, в результате кровопотери) и снижения кровяного давления гладкие мышцы сосудистой стенки увеличивают свое сокращение, что способствует восстановлению АД. Это компенсация наблюдается через 10-60 минут. Увеличение объема крови, которое сопровождается увеличением давления, дает стимул к уменьшению миогенного тонуса и, как следствие, постепенному снижению давления.

3. Гуморальная регуляция с помощью гормонов оказывает сосудорасширяющее (посредством медулина, медиатора ацетилхолина, гистамина) и сосудосуживающее действие (серотонин, вазопрессин, катехоламины, ренин-ангиотензивная система) [27–30]. Резкое снижение объема циркулирующей крови в результате сильной кровопотери, наряду с нейрогуморальными механизмами, способствующими повышению сосудистого тонуса, сопровождается и комплексом процессов, направленных на увеличение объема циркулирующей крови. К ним можно отнести: усиленную секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона), увеличивающего обратную реабсорбцию воды в канальцах нефронов и собирательных трубочках почек, что уменьшает диурез и способствует сохранению жидкости в организме; усиленную секрецию ренина почками и связанное с ним образование ангиотензина II, который, с одной стороны, оказывает прессорное действие на сосуды, а с другой – способствует усилению секреции минералокортикоидов клубочковой зоной коры надпочечников.

## Прогностическое значение характеристик ПВ в медицине

Тот факт, что пульсовая волна несет информацию как о работе сердца, так о состоянии других отделов сердечно-сосудистой системы, дает перспективы к разработке методов диагностики физиологического состояния по характеристикам пульса. Анализ пульсовой волны дает информацию об артериальной ригидности и растяжении, имеющие важное значение при изучении процессов старения, сосудистых нарушений и препаратов, которые расширяют или сужают артерии [31, 32].

Увеличение артериальной жесткости, в свою очередь, говорит о снижении демпфирующей функции, что вызывает повышение систолического артериального давления (САД) и снижение диастолического (ДАД), увеличение пульсового давления и снижение коронарного кровотока. По этой причине отражённая волна повышает нагрузку на левый желудочек, что ведет к развитию его гипертрофии, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции и развитию сердечной недостаточности [33–38].

Важно отметить, что ключевое значение для раннего диагностирования и лечения сердечно-сосудистых нарушений, такие как инфаркты, диабет и почечные осложнения, имеет установление статуса центральных артерий (аорты). Благодаря своим эластическим свойствам аорта выполняет не только проводящую, но и буферную функцию, обеспечивая тем самым непрерывность тока крови. Предположение о том, что центральное АД оказывается более сильным предиктором осложнений по сравнению с периферическим, подтверждено множеством работ [39–43].

## **Физиологические механизмы возникновения нестабильности амплитудных и временных характеристик ПВ**

Сложность количественного описания пульсовых сигналов живого организма в значительной мере определяется их вариабельностью во времени, зависимостью от точки и метода измерения, а также индивидуальными особенностями. При этом варьируется как величина кардиоинтервала, так и форма пульсовой волны каждого кардиоцикла.

### **Вариабельность кардиоинтервала**

Вариабельность сердечного ритма (HRV) признана в медицине важным прогностическим фактором сердечно-сосудистого риска, доказано, что низкое значение стандартного отклонения RR-интервалов электрокардиографического сигнала (SDNN) связано с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода [44]. Имеется отработанная методика квантификации HRV на основе последовательности RR-интервалов (интервалограммы) [45], [46]. Что касается применения, к настоящему времени получили распространение различные мобильные устройства, которые отслеживают сердечный ритм и, в частности, используют его вариабельность для оценки состояния здоровья человека. В них, как правило, используются фотоплетизмографические (PPG) датчики по причине их дешевизны и удобства использования. Были проведены специальные исследования того, насколько правомерно использование подобных датчиков как замены ЭКГ, в том числе – и для оценки HRV. Так, в работе [47] проведен сравнительный анализ статистических параметров вариабельности сердечного ритма, полученных различными методами: стандартным ЭКГ, нагрудным датчиком ЭКГ спортивного пульсометра, и методом фотоплетизмографии (PPG). Установлено, что статистические параметры сердечного ритма, полученные всеми тремя методами, близки и могут считаться одинаково репрезентативными для не-клинических приложений. В работах [48, 49] проводилась оценка применимости PPG датчиков как возможной замены клинического применения ЭКГ. В [48] сопоставлялись как Фурье-спектры сигналов, так и их отображения Пуанкаре. Сделан вывод о том, что статистические и спектральные отличия данных, полученных обоими методами, невелики и не существенны для клинического применения. В работе [49] используется авторегрессионная модель (AR), кросс-корреляция, методы статистики, и производные для сравнения ЭКГ и фотоплетизмографического (ФПГ, PPG) сигналов. Полученные в работе результаты подтверждают идею использования средних значений характеристик ФПГ вместо ЭКГ в амбулаторном кардиомониторинге.

Время пробега ПВ вдоль сосудов на определенном участке измерений называют временем прохождения пульсовой волны (ВРПВ, РТТ). Несмотря на широкое применение средней величины РТТ как маркера жесткости сосудов, крайне мало работ посвящено оценке клинической значимости вариабельности РТТ [50]. Так в работе [51] продемонстрирован вклад в вариабельность РТТ величины временной задержки открытия аортального клапана при каждом ударе сердца. Это является редким примером исследования, где учитывается сложный характер формирования РТТ в противовес общепринятой упрощенной его трактовке как функции средней эластичности сосудистой стенки.

Следует отметить, что вариабельность РТТ имеет те же физиологические причины, что и вариабельность сердечного ритма – это изменение степени стимуляции со стороны вегетативной нервной системы. При этом, для HRV неоднократно фиксировались признаки хаотической динамики [52–54], а также было показано, что сложный характер изменения RR-кардиоинтервалов во многом может быть объяснен влиянием дыхательного ритма [55, 56]. Аналогичные вопросы применительно к РТТ на данный момент исследованы мало. При использовании PPG для регистрации интервалограмм обычно предполагается, что замеренная последовательность времен эквивалентна последовательности RR-интервалов, полученных методом ЭКГ, что обосновывается результатами [47–49] и других аналогичных работ.

## **Проблемы регистрации и цифровой обработки сигнала ПВ: основные источники артефактов и методы борьбы с ними**

В отличие от сигнала электрокардиограммы, подходы к обработке сигналов пульсовых волн являются менее освещенными в научной литературе. Их стандартизация практически отсутствует, а коммерческие решения, как правило, недоступны для анализа. В это же время, регистрация пульсовых волн сопровождается наличием помех различного происхождения и требует решения ряда задач по их предобработке [57–59]:

Основные источники шумов при снятии пульсограмм можно разделить на физические и физиологические. Физические шумы главным образом – это наводка от электросети с частотой основной гармоники 50 Гц и собственные шумы активных и пассивных элементов входных цепей и усилителей, а также шум квантования. Борьба с этим видом помех – традиционная и хорошо разработанная задача радиотехники.

Наибольшие искажения сигнала вызывают артефакты физиологического происхождения, обусловленные движениями и дыханием обследуемого человека. Так, дыхательные тренды,

присутствующие в сигнале артериальной пульсации крови, искажают изолинию, что непосредственно влияют на форму биосигнала [60].

Обработка сигнала пульсовой волны на фоне присутствия физиологических артефактов сталкивается с рядом алгоритмических трудностей, заключающихся в том, что природа возникновения помех имеет случайный характер, а их частотные компоненты перекрываются с основной полосой частот биосигнала. Типичным подходом на этапе предобработки сигнала является использование классических спектральных методов, основанных на преобразовании Фурье [61]. Заметим, что математическое обоснование данного метода включает предположение о том, что сигнал обладает свойствами стационарности. Разумеется, на практике эти свойства проявляются лишь приближенно, поскольку для живого организма свойственна изменчивость биологических ритмов. Отметим также, что в процессе одной записи пульсограмма может изменять свой частотный спектр в ответ на преобладание какого-либо механизма регуляции АД, что особенно выражено при внешнем воздействии в ходе физиологических проб. Широко используемый для стационарных сигналов Фурье-метод в таком случае даст информацию об амплитуде и частоте этих колебаний как присутствующих на всем интервале измерения, но не предоставит никаких данных о последовательности их появления. Для преодоления этого недостатка используется свертка с оконной функцией (оконный метод Фурье), однако фиксированные параметры базовой функции порождают значимые ограничения в частотно-временной локализации. Эту проблему с хорошей точностью способно решить вейвлет-преобразование с подвижным частотно-временным окном [62], [63]. Преобразование представляется собой свертку сигнала с функцией, называемой вейвлетом. Одна из особенностей преобразования - локализация низкочастотных деталей в частотной области, а высокочастотные - во временной. Такой подход стал применяться и в фильтрации пульсовых сигналах [64–66], однако еще не успел получить должного широкого распространения.

Искажения контура центрального пульса и внесение существенных фазовых сдвигов происходит и в результате неудачного расположения, а также слабого контакта электродов с кожей. Улучшить качество сигнала помогает улучшение характеристик контакта электрод/кожа или построение дополнительного аналогового фильтрующего звена [60,67,68]. Отметим, что последнее нежелательно, так как может внести дополнительный фазовый сдвиг в реографический канал.

В интересующей нас области аортального клапана заметное влияние на сигнал реограммы оказывают колебания сопротивления вен. Поэтому при неверном расположении электродов, получаемый реографический контур может содержать дополнительные волны, которые не относятся к полезному сигналу. При этом, подобрать локацию, полностью исключающее вли-

яние дыхания, затруднительно. Из перечисленного следует, что этап цифровой предобработки с удалением изолинии является необходимым этапом анализа реографического сигнала.

Немаловажно отметить методы удаления изолинии, основанные на использовании дополнительного внешнего канала информации [69–71]. Они подразумевают синхронную запись пульсового сигнала и дыхательного тренда. Здесь неявно предполагается, что биологический сигнал состоит из двух аддитивных частей: "быстрой" компоненты (изменение кровенаполнения сосуда) и "медленной" компоненты (дыхательной). Однако к этому предположению, как мы считаем, надо относиться с некоторой осторожностью. Это связано с тем, что сигнал реограммы складывается из множества физиологических факторов, и в течение дыхательного цикла сопротивление самого биообъекта изменяется [72]. При этом дыхание является источником нескольких конкурирующих физиологических механизмов, которые влияют на изолинию реографического сигнала [73], таких как:

1. Наполнение альвеол воздухом на вдохе повышает сопротивление, что ведет к отклонению изолинии.

2. Дыхательный цикл сопровождается изменением кровенаполнения вен, что оказывает влияние на величину сопротивления тканей и органов. Во время вдоха кровь притекает в грудную полость; венозной крови на периферии остается меньше, и сопротивление тканей и органов возрастает. При выдохе венозная кровь накапливается в периферических венах, за счет чего сопротивление на периферии уменьшается.

3. Во время вдоха происходит падение импеданса вследствие падения давления в лёгких.

Индивидуальные различия вкладов вышеперечисленных факторов не позволяют априори решить, какую фазу имеет дыхательная волна. Кроме того, характер дыхательной волны в сигнале реограммы может меняться в зависимости от скорости и глубины дыхания, что может происходить даже в пределах одной записи. Поэтому метод удаления дыхательного тренда из реограммы, основанный на использовании сигнала внешнего датчика дыхания, требует предварительного сложного анализа. Более того, этот метод нуждается в дополнительном оборудовании, что нежелательно, особенно при проведении нагрузочной пробы.

Как нам представляется, перспективным методом для удаления низкочастотных шумов, а также выделения дыхательного тренда из пульсового сигнала во временной области является сплайн-интерполяция [74, 75]. Отметим, что самой популярной сплайн-функцией для подобных целей является полином 3-й степени. Однако, не стоит забывать, что у кубических сплайнов есть важный недостаток: в районе точки, сильно отличающейся от соседних, они могут делать «выбросы» и склонны осциллировать. Отметим и тот факт, что процесс выбора опорных точек интерполяции является одним из определяющим результат. Исходя из

вышеперечисленного, при использовании этого метода стоит критически подходить к выбору сплайна и обеспечить адаптивность построения базовой линии.

Таким образом, задача создания оптимальной схемы предварительной обработки пульсовых сигналов, включающей шумоподавление с подобранным балансом между скоростью и адаптивностью, а также картирование сигналов и их взаимосвязи в частотно-временной области на данный момент окончательно не решена.

## Оптические методы в регистрации пульсовой волны

### Контактная и бесконтактная фотоплетизмография

Контактная фотоплетизмография (PPG) - это простой, дешевый и чувствительный метод оптического измерения для регистрации изменений объема крови в микрососудистом русле [76–78]. Его биофизический принцип основан на том, что существует заметная разница в поглощении света между кровеносными сосудами и окружающей бескровной тканью. Несмотря на кажущуюся простоту, происхождение различных компонентов сигнала PPG до сих пор полностью не изучено.

Считается, что вариабельность фотоплетизмограммы отражает различные физиологические воздействия, такие как дыхание и регуляция сосудистого тонуса симпатической нервной системой.

Современные устройства для фотоплетизмографии требуют прямого контакта с тканью, что ограничивает их практичность в таких ситуациях, как картирование перфузии, значит, такие методики нежелательны как в клинической практике, так и в физиологических исследованиях.

Важно понимать, что при неинвазивной регистрации особо острым встает вопрос о источнике формирования регистрируемого сигнала. Как известно, непосредственная визуализация сосудистого русла возможна методом капилляроскопии. Чтобы получить сигнал для последующего анализа физиологических характеристик, необходимо тщательно выполнить несколько этапов предварительной обработки: выбор и отслеживание области интереса, выбор цветового канала, шумоподавление сигнала и выделение физиологического сигнала (в основном одномерного). Таким образом, для многомерных данных корректное извлечение характеристик ПВ является непростой задачей. Необходимость к устранению помех, появляющихся на этапе эксперимента в бесконтактных измерениях (таких как нестабильность видеоизображения, неравномерность освещения, неровности поверхности биообъекта, низ-

кая частота дискретизации) мотивирует к созданию новых цифровых алгоритмов обработки регистрируемых сигналов. Так, измерение скорости капиллярного кровотока (СКК) в методе видеокапилляроскопии затруднено по причине спонтанного смещения участка поверхности кожи при больших увеличениях и одновременным динамическим смещением потока эритроцитов. В работе [79] предложен метод компенсации подобных смещений с помощью «опорного кадра», что позволяет оценивать СКК не только в области ногтевого ложа, но и в других участках кожного покрова.

В последнее время во многих литературных источниках утверждается, что возможно обнаружить пульс на видеоизображении пальца [80] и лица [81], нижних и верхних конечностей (двумерная PPG) [82], [83] и дискутируется точность предлагаемых методик. Особенность таких работ заключается в относительно простой практической реализации, а акцент делается на усовершенствование цифровой обработки для получения достоверной информации.

Немаловажным является и то, что необходима разработка методов, включающих одновременную регистрацию нескольких участков сосудистого русла на разных расстояниях друг от друга: как близкорасположенных, так и удаленных. Один из известных методов оценки ритмического поведения сердечно-сосудистой системы основан на совместном использовании электрокардиограммы и фотоплетизмографических датчиков.

**Актуальным представляется разработка методов анализа многомерных и многоканальных данных, чтобы найти общий компонент флуктуаций пульсовой волны, который, возможно, может выявить вклад какого-либо системного механизма.**

### **Анализ контраста спекл-полей**

В настоящее время лазерный спекл-контрастный анализ (LASCA) является одним из наиболее применимых инструментов для изучения процессов, связанных с микроциркуляцией и перфузией крови в живых тканях [84–87]. Такая популярность объясняется несколькими особенностями метода, среди которых относительно простая техническая (оптическая) реализация, легкость оценки относительной скорости частиц (чаще всего - эритроцитов), а также возможность различать их упорядоченное движение от случайного. В то же время, у простоты технической реализации есть и обратная сторона, заключающаяся в том, что требуются сложные алгоритмы обработки данных, поскольку исходные данные сильно стохастичны и зашумлены по сути подобной экспериментальной методике.

Ключевой величиной, которую необходимо вычислить для выявления целевых структурных и динамических величин, является так называемый спекл-контраст. [88]:

$$K = \frac{S^2}{M} = \frac{[I^2 - \langle I \rangle]^{1/2}}{\langle I \rangle}, \quad (1.2)$$

определяемые через локальные первый ( $M$ ) и второго ( $S^2$ ) момента распределения интенсивности света  $I$ , зарегистрированные после взаимодействия когерентного лазерного излучения с упорядоченными и неупорядоченными рассеивателями. Обзор различных практических реализаций (1.2) для вычисления пространственно локализованного спекл-контраста можно найти в работе [89].

Существует два традиционных варианта метода: пространственный LASCA (sLASCA) и временной LASCA (tLASCA).

Используя метод sLASCA [88], получают изображение (картину контраста), которое уменьшено относительно исходного на размер области, используемой для локального усреднения (обычно размер  $5 \times 5$  пикселей).

В качестве альтернативы метод tLASCA [90] использует временную последовательность пикселей, взятых из одного положения в пространстве последовательных кадров. Очевидно, это приводит к потере временного разрешения, что может иметь решающее значение, если нужно оценить, скажем, быстрые пульсации кровотока.

Комбинация sLASCA с tLASCA была впервые использована в работе [91], где было предложено преобразовать квадратную область пространственного усреднения в кубический набор пикселей путем добавления последующих временных слоев, соответствующих выбранной области. Это обеспечивает лучшую точность определения интересующих динамических величин, что было названо stLASCA или пространственно-временной метод LASCA. В работе [92] проанализированы особенности метода stLASCA для различных размеров трехмерной области усреднения, применяемого к набору спекл-кадров, с точки зрения минимизации относительной ошибки восстановления изображения. Обнаружилось, что применение стеков пикселей в  $3 \times 3 \times 15$  или  $5 \times 5 \times 5$  дает практически приемлемые результаты с относительной погрешностью порядка нескольких процентов. Для некоторого повышения точности реконструкции была предложена анизотропная схема с большим количеством пикселей вдоль сосудов и меньшим поперек сосудов, что уменьшает количество требуемых временных слоев [93]. Однако эта процедура увеличивает вычислительную сложность из-за необходимости точного предварительного распознавания сложных паттернов сосудов.

Таким образом, хотя такая пространственно-временная комбинация методов LASCA сейчас общепринята в применение [87, 94], методы обработки данных, относящиеся к пространственной, временной и пространственно-временной обработке, по-прежнему рассматриваются отдельно. К пример, в работе [86] внимание уделено искажениям в восстановленном изображении, которые вызывает каждый из методов.

Стоит обратить внимание, что с математической точки зрения все рассмотренные выше методы относятся к области процедур фильтрации, использующих прямоугольное окно. Однако уже давно известно, что функция прямоугольного окна - не лучший выбор, если нужно получить наилучшую возможную пространственную или временную локализацию объекта или события [95].

Как представляется, имеются предпосылки для разработки новых модификаций методики расчета спекл-контраста.

### **Трудности в анализе формы пульсовой волны**

Общепринятый подход к анализу формы пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала основан на оценке особенностей ее формы [96]. При этом рассчитывается набор индексов (индекс эффективности сердца, индекс отражения, индекс жесткости) [76, 97], которые определяются по опорным точкам контура волны (максимумы наиболее выраженных пиков, точки максимальной скорости и ускорения). Разрабатываются также подходы, основанные на анализе второй производной, в основе которых лежит связь характеристик сигнала ускорения пульсовой волны с основными показателями сердечно-сосудистой системы, такими, как жесткость или растяжимость артерий [98–100].

Заметим, что в условиях практического расчета индексов по опорным точкам автоматизированное обнаружение нужных событий на пульсограмме ненадежно и, как минимум, требует адаптивных методов предобработки. Конкретная форма контура пульсовой волны (КПВ) зависит от большого числа внешних факторов, такие как место съема сигнала, тип технического устройства регистрации, время измерения, воздействие окружающей среды [101]. По этой причине, анализ варибельности формы на сегодняшний момент в основном ограничивается оценкой погрешности выбранных характеристик на усредненном квазипериоде [102, 103] и не рассматривается их динамика в течение одной реализации.

Поскольку величина кардиоинтервала также варибельна, при анализе формы пульсовой волны встает вопрос о корректной периодизации их последовательности. В работах [104–106] предложен алгоритм разбиения пульсограммы на кардиоинтервалы и метод анализа функ-

ционально значимых элементов для каждого из них. Полученные ряды представляют собой зависимость элементов от номера кардиоинтервала, в которых выявляются периодические составляющие с помощью спектрального анализа.

В медицинской практике, ключевое значение для ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений имеет оценка состояния аорты и крупных артерий. Показано, что форма колебаний артериального давления на центральном уровне (центральный пульс) оказывается более сильным предиктором осложнений по сравнению с аналогичными измерениями на периферии (дистальный пульс) [39–43].

Так как неинвазивная регистрация центрального пульса относительно сложна и малоприменима для скрининга и самодиагностики, ведутся разработки методов восстановления центральной пульсовой волны по дистальному пульсу [43, 107, 108].

Заметным достижением в этой области явился метод лучевой аппланационной тонометрии, реализованный в приборе SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia). Для математической обработки сигнала здесь использован подход на основе генерализованной передаточной функции (GTF), устанавливающей связь сигнала периферического пульса как входных данных и центрального пульса как результата преобразования [108]. Несмотря на то, что данный метод признан "золотым стандартом" неинвазивного измерения центрального артериального давления и считается валидированным по отношению к инвазивному методу измерения, остаются открытыми вопросы о клинической значимости передаточной функции [109].

Так как пульсовая волна распространяется от центра к периферии, а дистальный пульс является преобразованным сигналом центрального пульса, то задача восстановления центрального пульса по дистальному предположительно решается. Однако, как и для любой обратной задачи, однозначность решения не гарантирована. В данном случае решение этой задачи осложняется тем, что сигнал пульсовой волны на пути от центра к периферии меняет форму не только вследствие дисперсии и нелинейности среды распространения, но также из-за эффектов пространственной неоднородности (отражение волны) и модуляции свойств среды распространения (упругости стенок кровеносных сосудов) разнообразными системными и локальными факторами. Таким образом, в первую очередь встает задача оценки степени решаемости задачи восстановления центрального пульса по дистальным измерениям для заданного метода регистрации.

## Глава 2

# Измерение вариабельности ПВ по набору одномерных сигналов (контактные методы)

В радиотехнике принято различать одномерные и многомерные сигналы [110].

Под одномерным понимается сигнал, имеющий зависимость только от времени (измерение некоторой величины в точке), в то время как многомерный сигнал имеет зависимость от двух или более переменных. В контексте исследований по теме диссертации мы рассматриваем сигналы с нескольких одноканальных датчиков как **набор одномерных сигналов**, в то время как, например, записанный бесконтактно видеоряд изображений участка кожи – это пример трехмерного сигнала, который зависит от времени и от двух пространственных координат.

Данная глава диссертационной работы содержит:

1. Описание техники экспериментального исследования пульсовой волны в непосредственном контакте с поверхностью объекта (расположение электродов, протоколы эксперимента);
2. Описание разработанных в ходе исследований методов предобработки сигналов, специфичных для решаемых задач: выделение базовой линии из пульсового реографического сигнала; количественная оценка стабильности гармонических компонент единичных пульсовых фрагментов; поиск и оценки взаимосвязи пульсовых сигналов разных локаций регистрации в частотно-временной области.

Изложенные в главе оригинальные разработки опубликованы в следующих работах: [111], [112], [113].

## 2.1 Системы датчиков и протоколы измерений

В ходе исследований пульсовая волна регистрировалась двумя основными методами: фотоплетизмографией (для дистальных измерений, локализованных на запястьях и пальцах рук), и реографией (для диагностики центрального и периферического пульса, локализованных в начальной части аорты и на участке запястья руки соответственно). В части экспериментов дополнительно использовался сигнал электрокардиограммы (I стандартное отведение), который играл роль начального момента каждого кардиоинтервала.

Для записи сигналов использовалось сертифицированное коммерческое оборудование: модульный аппаратный комплекс MP-100 (Biopac Systems, США) и двухканальный реограф "Мицар-РЕО" (Россия).

Все экспериментальные процедуры выполнялись в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации» (утверждены Минздравом РФ и введены в действие с 1 января 1999 г.), Приложение 3 к приказу Минздрава № 755, положения Хельсинкской декларации (2000 г.) и рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (№ 86 / 609ЕС).

Всего в исследованиях принимали участие 62 нормотензивных человека возраста 18-30 лет нормального телосложения без выявленных патологий сердечно-сосудистой, дыхательной систем и кожи. Все испытуемые давали добровольное согласие на участие в эксперименте на основе полной информированности о методе и ходе проведения, степени безопасности и возможных последствиях. Добровольцы воздерживались от приема вазоактивных препаратов, алкогольных и кофеинсодержащих напитков, по меньшей мере, за 4 часа до исследования. В экспериментах по оценке стабильности форм и сравнении вариабельности ПВ на разных уровнях ССС (от центра до периферии) принимало участие по 16 человек, в остальных экспериментах - по 10 человек.

### 2.1.1 Регистрация пульсовых волн контактным методом фотоплетизмографии

На Рис. 2.1 иллюстрирована процедура получения данных при регистрации пульсовой волны в дистальных точках микроциркуляторного русла. Панель (а) показывает состав и

расположение измерительных каналов. Для регистрации данных к интерфейсным блокам измерительного комплекса MP100 (Biopac Systems, Inc., США) были подключены один канал электрокардиограммы (ЭКГ, I отведение) и три фотоплетизмографических датчика пульса (PPG-датчика в режиме пропускания света, длина волны 520 нм).

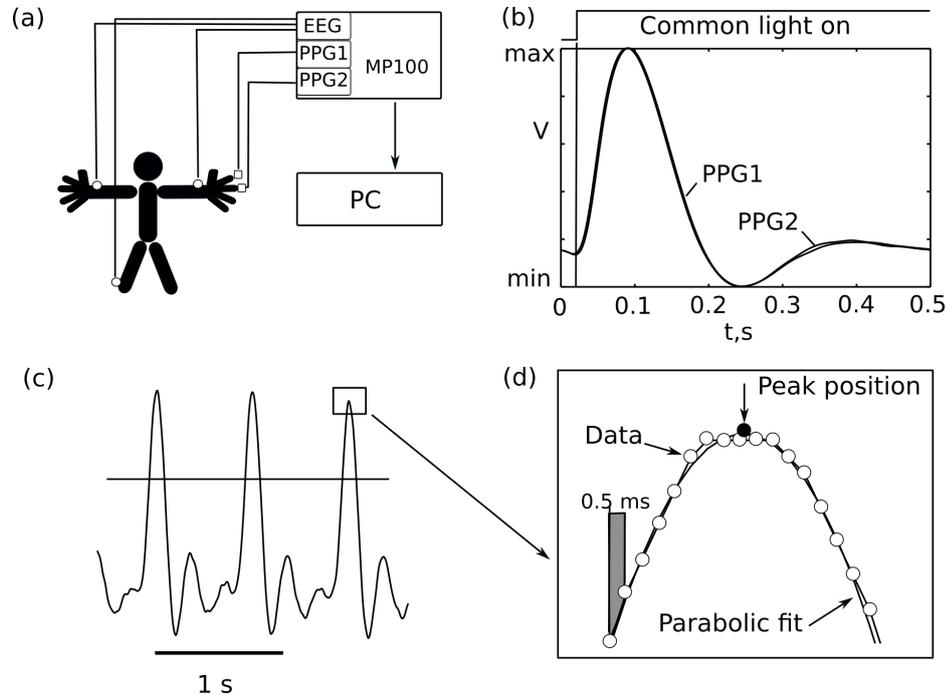


Рисунок 2.1: Схема подключения датчиков (а), импульсная характеристика пары PPG датчиков (b), метод предварительного поиска пиков сигнала (с), алгоритм уточнения позиции пика (d).

PPG-датчики состояли из заводского изготовления электронного модуля (TZT, China) и самостоятельно изготовленной системы крепления на пальце, а также экранированных шлейфов подключения к MP100. Важную роль в данном исследовании играла точность измерения момента прихода пульсовой волны и идентичность каналов измерения. По этой причине датчики были предварительно отобраны для обеспечения максимальной идентичности параметров. На панели (b) Рис.2.1 приведены импульсные характеристики двух датчиков, полученные методом общей засветки внешним источником света. Как можно видеть, небольшое расхождение имеет место только на  $t=0.35$  сек. Для обеспечения максимальной точности определения позиции пика во времени, данные записывались на максимально возможной частоте отсчетов (2000 Гц).

В серии экспериментов, направленных на определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) от периферических артерий к сосудам микроциркуляции, были использованы следующие датчики пульса: два пальцевых PPG-датчика разработки Biopac Systems,

Inc. (TSD200-MRI) и два PPG-датчика для запястий, сконструированных нашей лабораторией (два светодиода и один принимающий фотодиод). Конструкция всех датчиков основана на методе фотоплетизмографии в отраженном свете. Схема их расположения иллюстрирована на Рис. 2.2. Подобный метод регистрации обеспечивает синхронную запись двух пар пульсовых сигналов, которые соответствуют двум наборам скоростей ПВ.

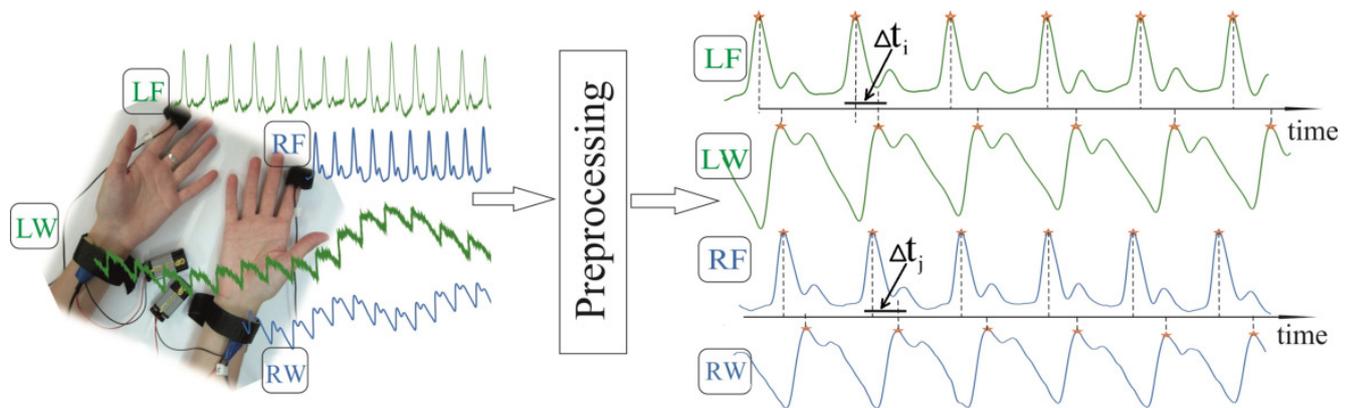


Рисунок 2.2: К описанию протокола эксперимента. Две пары датчиков использовались для получения двух сигналов времен распространения ПВ на кистях правой и левой руки

### 2.1.2 Регистрация пульсовых волн методом импедансометрии

Для синхронной записи центральной и периферических пульсограмм в задаче изучения variability на разных уровнях ССС использовался двухканальный реограф "Мицар-РЕО" (Россия), а именно: два канала реографии (биполярное включение) (Rc и R<sub>w</sub>) и канал ЭКГ (I отведение). Схема расположения пар электродов на поверхности кожи представлена на Рис 2.3, а. Существенным является выбор размеров электродов. При малой их площади (диаметром меньше 2 см) появляются дополнительные сложности в виде высокой амплитуды дрейфа базовой линии импеданса и повышения плотности электрического тока в области соприкосновения с кожей. Исходя из этого был выбран размер электродов 25x25 мм. Для задачи оценки стабильности формы единичных пульсовых волн синхронно регистрировались пульсограммы с трех точек на поверхности кожи: в области проекции аортального клапана, расположенная у II межреберья у левого края грудины (Rc), с запястья левой руки на лучевой артерии (R<sub>w</sub>) и указательном пальце левой руки (Rf).

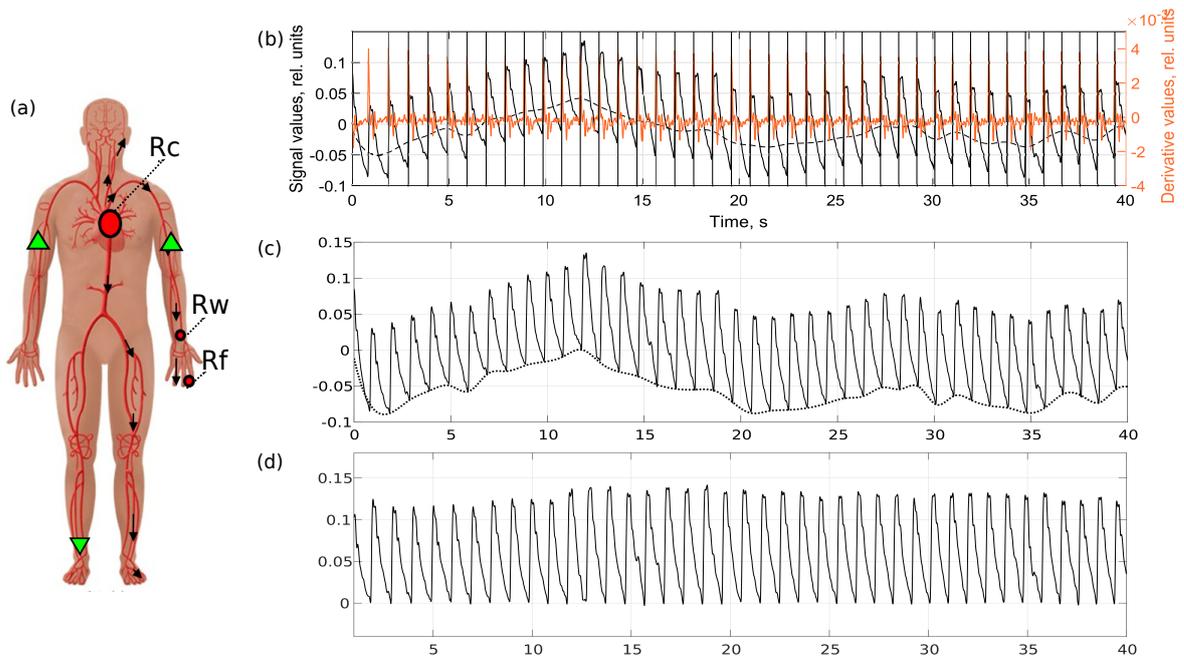


Рисунок 2.3: К описанию методики эксперимента для получения пульсовых сигналов (метод: реография): (а) – локализации регистрируемых реографических сигналов (красные круглые метки - пары реографических электродов) и ЭКГ отведения (треугольные метки); (б) – типичный вид записанного сигнала до предобработки (черный цвет) и его производная (красный цвет), (с) - выделение базовой линии методом адаптивного сплайна, (д) - сигнал ПВ после удаления базовой линии.

## 2.2 Стратегия цифровой обработки полученных данных

Полученные цифровые сигналы считались суперпозицией исходной пульсовой волны (несущего квазипериодического сигнала) и шумовых компонент (аппаратные наводки, шумы квантования, физиологические шумы). Сумму шумовых компонент в некотором приближении обычно рассматривают как аддитивный шум с нулевым средним и нормальным законом распределения. Как правило, шумовая составляющая конкретного физиологического сигнала является нестационарной, к тому же частотные компоненты могут перекрываться с полезным сигналом. По этой причине в работе был сделан акцент на качественную предобработку сигналов, основные этапы которой описаны ниже.

Работа с данными подразделялась на два этапа. На первом из них (предварительной обработке) выполнялась фильтрация высокочастотной и низкочастотной составляющей, выделение отдельных комплексов пульсовой волны, каждый из которых соответствовал одному кардиоинтервалу; а именно:

1. Высокочастотная фильтрация производилась методом сглаживания с использованием квадратичной регрессии [114].

2. Низкочастотная фильтрация производилась посредством вычитания суперпозиции шумовых составляющих. На этом этапе предобработки возникали наибольшие трудности. Особо внимание уделено реографическому сигналу, для которого нами было разработано два оригинальных алгоритма построения сплайнов, подробно описанных в следующих разделах текущей главы.
3. Определение положений опорных точек (максимумов пиков сигнала и его производных) проводилось параболической аппроксимацией окрестности искомой точки. Для пульсового сигнала применялся пороговый метод отсечки участка аппроксимации непосредственно к исходному сигналу, для сигнала ЭКГ - метод пороговой отсечки для корреляции сигнала с "шаблоном" одного кардиоинтервала.

Второй (основной) этап включал:

1. Анализ вариабельности временных характеристик кардиоинтервалов (классические статистические методы),
2. Поиск и количественное определение взаимосвязи между парами сигналов (метод вейвлет-когерентности, описанный в следующих разделах данной главы),
3. Оценка вариабельности формы внутри каждого кардиоцикла (метод значимых гармоник, разработанный в ходе диссертационной работы, описанный ниже в текущей главе).

Обработка двумерной картины вейвлет-когерентности (WCH) содержала следующие этапы:

1. Бинаризация изображения WCH методом Отса (минимизация внутриклассовой дисперсии) [115].
2. Удаление областей с малой площадью на бинарном изображении.
3. Детектирование максимальных значений по частотной проекции в каждый момент времени.

## 2.3 Выделение изолинии сигнала, два подхода на основе сплайнов

Описанные ниже два способа разработаны для предобработки реографического сигнала из грудной области. Реография аорты [68,101] - один из немногих методов прямого исследования центральной гемодинамики. Однако, получаемый при этом сигнал неизбежно содержит

высокий уровень помех вследствие работы легких и (в меньшей степени) артефактов движения тела человека. Амплитуда низкочастотных колебаний изолинии может многократно превышать амплитуду самой пульсовой волны. При этом, классический подход на основе фильтрации в частотной области обычно дает неудовлетворительные результаты из-за особенностей данного сигнала.

Нами предлагается два альтернативных метода выделения дыхательного тренда: 1. основанный на построении интерполяционного сплайна по методу Хироши Акима [116] (А-сплайн) с опорой на внешний информационный канал электрокардиограммы и его устранении процедурой вычитания из исходного сигнала; 2. основанный на построении интерполяционного сплайна с учетом текущей формы единичного реографического фрагмента и минимизации ошибки относительно среднего, не использующий дополнительных информационных каналов.

### 2.3.1 Применение сплайна Акима для минимизации помех от дыхательного ритма

Описанная ниже вычислительная схема основана на многократном построении сплайнов Хироши Акимы (Akima-spline) и валидирована с использованием суррогатных данных. Показано, что применение предложенной методики к обработке реальных реографических данных позволяет повысить качество обнаружения открытия аортального клапана и устранить изолинию из пульсового сигнала.

Цель разработки состояла в повышении точности количественной оценки моментов начала возникновения пульсовых волн, которые и определяет открытие аортального клапана. На рисунке 2.4 приведен типичный вид реографического сигнала с помехой от ритма дыхания, где отмечены "хорошие" и "плохие" (с высоким искажением формы на счет наложении базовой линии) примеры записанных реоциклов, отмечено стрелками и буквами А и В соответственно. Обратим внимание на то, что в приведенном примере дыхательная составляющая является относительно периодичной, так как измеряемый объект (испытуемый) находился в состоянии покоя, что минимизирует вклад спонтанных движений. Хорошо видно, что наибольшие искажения возникают на спаде базовой линии сигнала. Однако, зачастую помеха не является настолько периодичной и ее частотная фильтрация практически невозможна.

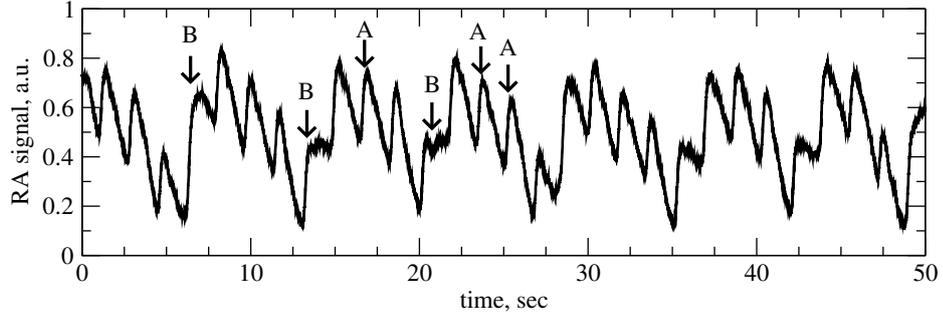


Рисунок 2.4: Характерный график данных реографии аорты с выраженной дыхательной помехой. Примеры простых для обработки реоциклы отмечены стрелками и буквами "А".

Рео-циклы, обработка которых затруднена, отмечены стрелками и буквами "В".

### Предложенный метод

Предложенный подход основан на линейной комбинации нескольких А-сплайнов, каждый из которых использует различные опорные точки в кардиоцикле. Сигнал разбивается на отрезки, в каждой из которых считаются коэффициенты полиномиальной аппроксимации третьего порядка, которые должны обеспечить (i) непрерывность аппроксимирующей кривой и ее производной в узлах интерполяции, и (ii) аппроксимирующая кривая должна пройти через все выбранные точки. Отметим особенность А-сплайнов: чтобы получить интерполяцию в пределах  $[x_i, x_{i+1}]$ , необходимо знать только значение функции  $f$  в точках:  $\{f_{i-2}, f_{i-1}, f_i, f_{i+1}, f_{i+2}\}$ . Алгоритм построения А-сплайнов подробно описан [117]. Далее описаны основные этапы алгоритма и принятые нами модификации.

**Этап 1.** Расчет производных для массива узлов:

$$m_i = \frac{y_i - y_{i+1}}{x_i - x_{i+1}}. \quad (2.1)$$

**Этап 2.** Добавление по два пустых узла в начало и конец массива узлов. Экстраполяция значения пустых узлов в начале массива:

$$x_{-1} = x_0 + x_1 - x_2; \quad y_{-1} = y_0 + (m_1 - 2m_0)(x_0 - x_{-1}); \quad m_{-1} = \frac{y_{-1} - y_0}{x_{-1} - x_0}, \quad (2.2)$$

$$x_{-2} = x_{-1} + x_0 - x_1; \quad y_{-2} = y_{-1} + (m_0 - 2m_{-1})(x_{-1} - x_{-2}); \quad m_{-2} = \frac{y_{-2} - y_{-1}}{x_{-2} - x_{-1}}. \quad (2.3)$$

**Этап 3.** Экстраполяция значения пустых узлов в конце массива:

$$x_{n+1} = x_n + x_{n-1} - x_{n-2}; y_{n+1} = y_n + (m_{n-1} - 2m_n)(x_n - x_{n+1}); m_{n+1} = \frac{y_n - y_{n+1}}{x_n - x_{n+1}}; \quad (2.4)$$

$$x_{n+2} = x_{n+1} + x_n - x_{n-1}; y_{n+2} = y_{n+1} + (m_n - 2m_{n+1})(x_{n+1} - x_{n+2}); m_{n+2} = \frac{y_{n+1} - y_{n+2}}{x_{n+1} - x_{n+2}}. \quad (2.5)$$

**Этап 4.** Расчет интерполяционных коэффициентов:

$$t_i = \frac{|m_{i+1} - m_i|m_{i-1} + |m_{i-1} - m_{i-2}|m_i}{|m_{i+1} - m_i| + |m_{i-1} - m_{i-2}|}; C_i = \frac{3m_i - 2t_i - t_{i+1}}{x_i - x_{i+1}}; D_i = \frac{t_i + t_{i+1} - 2m_i}{(x_i - x_{i+1})^2}. \quad (2.6)$$

**Этап 5.** Интерполяция на отрезке  $[x_0, x_n]$ :

$$f(x) = y_i + (t_i + (C_i + D_i(x - x_i))(x - x_i), \quad x_i - x \geq 0, \quad (2.7)$$

где  $x_i$  - узлы интерполяции.

Хотя описанная выше процедура относительно независима от аппроксимируемого сигнала, результат в решающей степени зависит от выбора узлов аппроксимации. Первый вариант разработанного метода использовал точки минимумов кардиоцикла в качестве эталонных. Однако интервалы быстрого снижения или подъема регистрируемого сигнала (наличие высокоамплитудной помехи) давали заметную погрешность, что существенно влияло на расчет как амплитудных, так и временных характеристик кардиоциклов.

По этой причине, итоговая реализация метода использует сплайн с опорой на набор точек кадра. Такое решение основано на предположении, что форма кардиоцикла без шумовых составляющих относительно постоянна, поэтому кадр реограммы предварительно разбивается на равные интервалы (50 точек каждого кардиоцикла). Далее происходит построение серии сплайнов, их усреднение и вычитание из данного сигнала. После этого строится и вычитается сплайн "второго порядка" с опорой на абсолютный минимум реограммы в кардиоцикле.

## Тестирование

Для проверки предложенной методики и количественной оценки результатов была использована одна из общепринятых методик тестирования: тестирование на искусственно синтезированном сигнале с известными характеристиками.

Суррогатные данные представляли сумму суррогатных реографических контуров и дыхательного сигнала, полученного экспериментально. Реографический сигнал в пределах одного

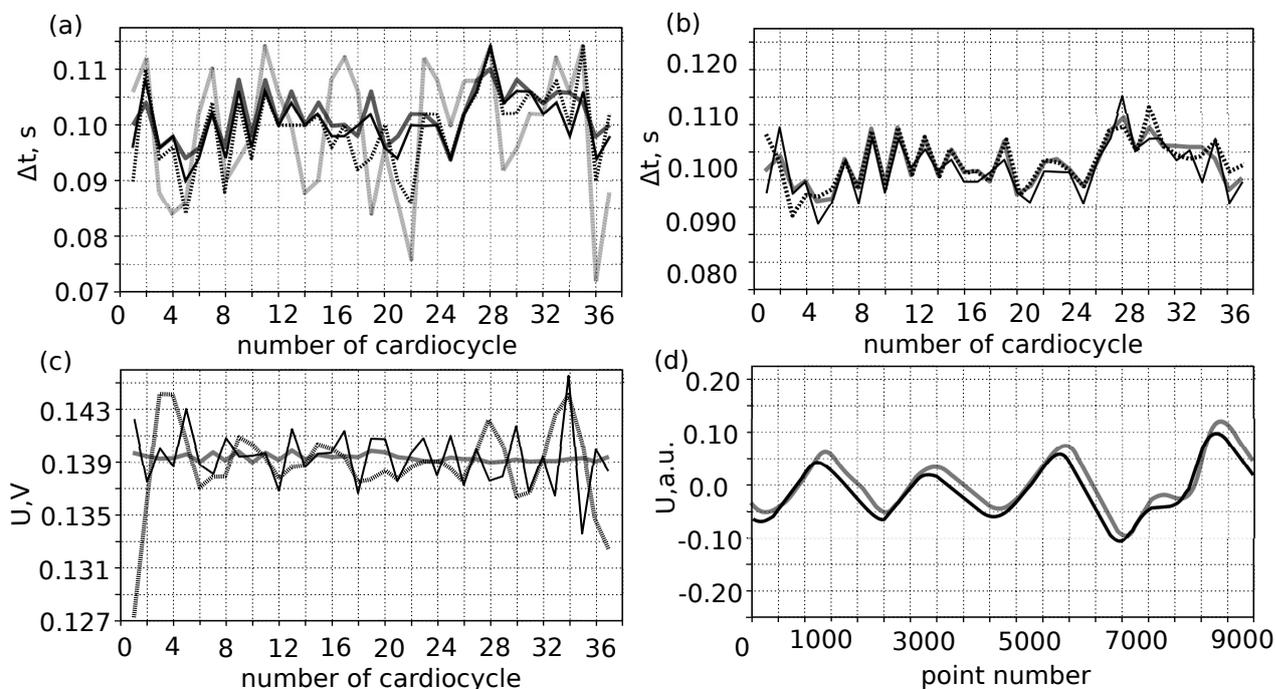


Рисунок 2.5: Панель (а): Временные ряды временной задержки сигнала реограммы относительно пика ЭКГ (время изометрического напряжения левого желудочка, ИНЛЖ) на разных этапах обработки суррогатных данных: толстые серые, толстые заштрихованные, тонкие заштрихованные и тонкие сплошные линии показывают оригинал с добавленными помехами дыхания, восстановленный А-сплайн на основе минимумов и конечный результат метода, соответственно. Панели (б) и (с): сравнение методов А-сплайна и линейной фильтрации с использованием БПФ. (б) - времена ИНЛЖ, (с) - случай быстрого подъема реограммы. Жирная серая кривая описывает исходные данные, сплошная и штриховая линии обозначают процедуры фильтрации на основе А-сплайна и БПФ соответственно. Панель (d) позволяет сравнить суррогатный паттерн дыхания (серая линия) и изолинию, восстановленной методом А-сплайна (черная линия).

кардиоцикла был аппроксимирован в виде:

$$f(t) = a(t-p)^2 e^{-((t-t_0)/d)^2 Q}, \quad (2.8)$$

Разрабатываемый алгоритм обработки сигнала предназначен для извлечения информации о временной задержке между электрической активностью левого желудочка (ЛЖ), заложенной в R-пике ЭКГ, и открытием аортального клапана, детектируемой по резкому возрастанию сигнала реографии. Этот временной интервал известен как время изоволюметрического напряжения левого желудочка (время ИНЛЖ). Суррогатный сигнал ЭКГ генерировался дублированием одного из записанных сердечных циклов со случайным изменением времени между ударами (вариабельностью сердечного ритма), обеспечивающими изменение частоты сердечных сокращений как  $69,24 \pm 15$  ударов в минуту, поэтому время ИНЛЖ попадает в интервал  $0,102 \pm 0,007$  мс.

Для количественной оценки результатов обработки суррогатных данных, рассчитывается стандартное отклонение набора восстановленных (вычисленных) значений времен ИНЛЖ  $\Delta_c(i)$  от истинных  $\Delta_t(i)$ , использованных для генерации суррогатных данных по формуле:

$$SD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sqrt{(\Delta_c(i) - \Delta_t(i))^2 - \{\overline{\Delta_c(i) - \Delta_t(i)}\}^2}, \quad (2.9)$$

Ниже приведены результаты, полученные при валидации нашей методики с использованием суррогатных данных с заранее известными временами ИНЛЖ. На Рис. 2.5, панель (а), толстая серая кривая показывает последовательность начальных ("истинных") времен ИНЛЖ суррогатных данных до добавления дыхательных помех. Толстая штриховая линия показывает времена ИНЛЖ, полученные по сигналу с дыхательными помехами перед фильтрацией. Тонкая штриховая линия иллюстрирует те же времена после того, как был выделен базовый А-сплайн, а тонкая сплошная линия - окончательные результаты А-сплайн метода, описанной в предыдущем разделе. Из этого графика ясно видно, что, во-первых, дыхательная помеха препятствует прямому расчету времени ИНЛЖ, обеспечивая неправильную ее оценку, и, во-вторых, демонстрирует работоспособность предложенной процедуры устранения подобных помех. Можно заключить, что восстановленная последовательность времен хорошо воспроизводит локальный тренд (подъем или падение) этого параметра.

Панели (b) и (c) на Рис. 2.5 иллюстрируют качественное сравнение предлагаемой методики со стандартной процедурой фильтрации на основе БПФ. Стоит отметить, что использу-

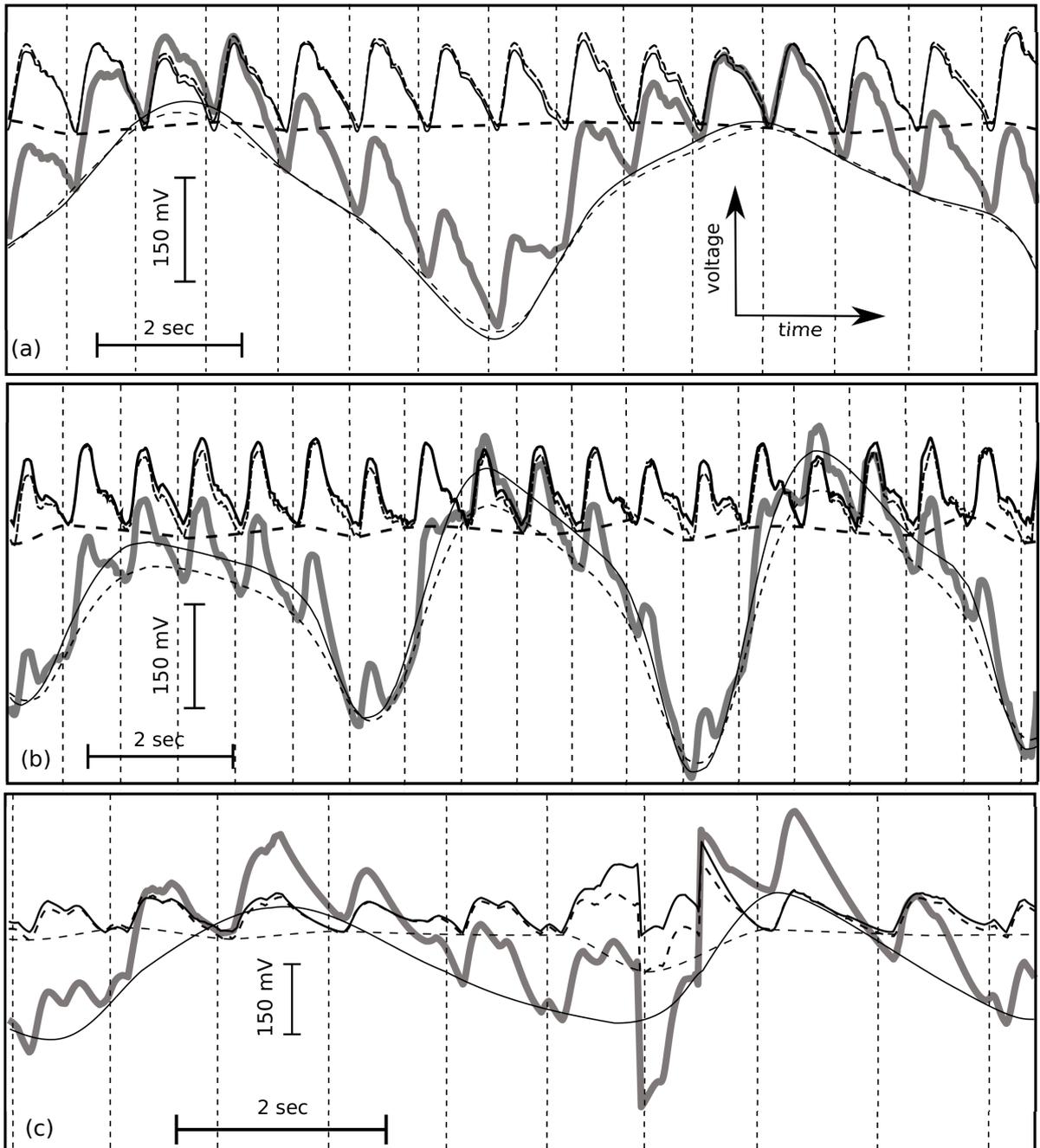


Рисунок 2.6: Примеры обработанных экспериментальных данных. На каждой из трех панелей (a), (b), (c) записанный сигнал отмечен жирной серой линией, базовые и усредненные А-сплайны показаны тонкими пунктирными и сплошными линиями, заключительный шаг А-сплайн иллюстрируется толстой пунктирной линией, реограммы перед последним этапом улучшения показаны тонкой пунктирной линией, итоговая обработанная реограмма представлена сплошной линией. Три панели на рисунке описывают типичные данные, полученные для состояния покоя (a), сразу после физической нагрузки (б), после удаления артефакта (в).

емые суррогатные данные были сконструированы способом, дающим преимущество БПФ, поскольку дыхательный сигнал имел ярко выраженную периодичность. Тем не менее, кривые показывают, по меньшей мере, одинаковое качество обработки данных, как в отношении времен ИНЛЖ (b), так и в отношении оценки амплитуды реографического сигнала (c). На панели (c) хорошо видно, что два метода обеспечивают различное локальное поведение восстановленных амплитуд. Мы количественно оцениваем разницу между подходами на основе FFT и A-сплайна со значениями SD в соответствии с (2.9). Для приведенных данных FFT-фильтрация обеспечила немного лучшее извлечение времен ИНЛЖ ( $SD = 1,3\%$  против  $2,8\%$  для A-сплайнов), но не для амплитудных значений ( $2,2\%$  против  $1,6\%$ ).

Два графика, показанные на панели (d), демонстрируют возможную причину наблюдаемых ошибок при извлечении времен ИНЛЖ с помощью процедуры на основе A-сплайна. Существует очевидная временная задержка между восстановленным по суррогатным данным дыхательным сигналом и фактическим.

Следующая часть тестирования включала обработку физиологических данных, собранных у 15 (20-25 лет) здоровых добровольцев. Измерения проводились в покое и после физической нагрузки. Поскольку текущая работа сосредоточена на разработке методов, а не на физиологических реакциях, ниже мы иллюстрируем несколько типичных случаев обработки сигналов, но не обсуждаем физиологические механизмы наблюдаемых реакций.

При обработке экспериментальных данных трудно оценить реальное качество обработки, поскольку "идеальный" результат неизвестен. Тем не менее, мы попытались количественно оценить результаты, используя стандартное отклонение, рассчитанное с учетом отклонения от усредненной реографической кривой. Обнаружено, что когда отношение ( $A_{breath}/A_{rheo}$ ) восстановленных амплитуд дыхательного компонента к аортальному было меньше, чем 2,5, качество результатов обработки можно считать достаточным, с  $SD = 6\% \dots 10\%$ . При достижении ( $A_{breath}/A_{rheo}$ ) = 2.5  $SD$  увеличивалось до 18%. Причем, при увеличении скорости дыхания,  $SD$  достигало 25%.

На рис. 2.6 показаны три типичных примера реальных сигналов. На панели (a) показан случай "простой в обработке". Исходный сигнал показан жирной серой кривой, результат обработки изображен сплошной линией. Можно найти почти идеальную последовательность всплесков гемодинамики, которые пригодны для измерения времени открытия аортального клапана.

Панель (b) показывает запись сразу после интенсивной физической нагрузки и иллюстрирует случай, когда резкий подъем дыхательного компонента делает обработку более сложной. Обращаем внимание, что последняя треть результирующего сигнала является ви-

доизменной из-за "жесткости" сплайна Акимы, которая имеет зависимость от предыдущей части сигнала и, таким образом, может обеспечить недостаточно плавное приближение.

На панели (с) показан пример обработки артефактных выбросов (6-й и 7-й циклы). В отличие от предыдущего случая, здесь хорошо видно, что "жесткость" А-сплайна становится полезной особенностью, поскольку влияние артефакта ограничено парой сопряженных кардиоциклов и не распространяется на более отдаленные сегменты, что является отличительной особенностью по отношению к традиционным сплайн-методам.

### **2.3.2 Удаление базовой линии методом адаптивного кубического сплайна**

Данный раздел посвящен разработке альтернативного метода удаления базовой линии пульсового сигнала в условиях отсутствия опорного сигнала. В сплайн-концепции выделения низкочастотного компонента сигнала пульсограммы принципиально имеется сильная зависимость результата от выбора опорных точек для построения полинома. В предыдущем варианте был выбран сплайн Акимы и разработан алгоритм для случая, когда ведется синхронная запись реограммы и электрокардиограммы. При этом, опорными точками для полинома служат моменты деполяризации желудочков (времена максимумов R-зубцов), обозначая тем самым начала кардиоинтервалов на реограмме. В данном разделе описывается метод, не требующий наличия опорного сигнала ЭКГ. Алгоритм основан на усреднении реографических фрагментов и адаптивном подборе коэффициентов для полинома внутри каждого кардиоинтервала.

#### **1. Сглаживание исходных данных.**

Удаление высокочастотных шумов производилось применением метода локальной полиномиальной регрессии с моделью полинома второго порядка, используя классический алгоритмом взвешанной локальной регрессии в квадратичном виде [118]). Размер окна подбирается таким образом, чтобы результат слабо отклонялся от исходных данных в областях минимумов и максимумов реограммы.

#### **2. Предварительная оценка и исключение первого приближения базовой линии.**

Теоретически, для расчёта базовой линии в первом приближении подходит любой опорный элемент реограммы, слабо меняющий своё положение во всех пульсовых интервалах зарегистрированного сигнала. Однако наиболее подходящим считается точка перегиба фронта пульсовой волны, что следует из физической интерпретации и удобства детектирования, как

показано в работах [119, 120]. Благодаря большой скорости нарастания, производная в этой точке имеет ярко выраженный максимум, в несколько раз превышающий максимумы производной в других частях пульсового интервала, что позволяет идентифицировать область перегиба по превышению эмпирически задаваемого уровня сигнала. Точное положение максимума производной в каждом пульсовом интервале определяется методами минимизации функции одной переменной в окрестностях отсчёта с максимальной производной. По полученным точкам перегибов интерполяцией кубическим сплайном строится первое приближение базовой линии, которая вычитается из входного сигнала. Таким образом, сигнал оказывается выровнен по точкам перегибов, как показано на Рис. 2.7 для одного из фрагментов реограммы.

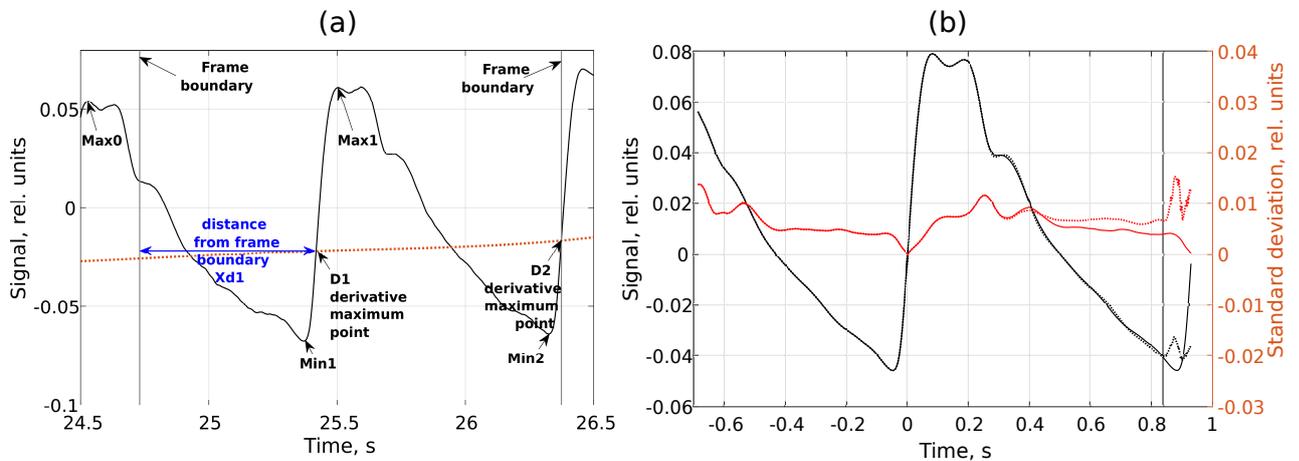


Рисунок 2.7: Поиск ключевых точек и коррекция пульсовых фрагментов. Панель (a) - ключевые точки фрагмента реограммы. Панель (b) - коррекция усредненного контура пульсовой волны и стандартного отклонения

### 3. Разделение реограммы на фрагменты.

Для расчёта и использования усреднённой кривой требуется разделить реограммы на отдельные перекрывающиеся фрагменты. Введём сокращения, обозначающие ключевые точки (моменты времени) каждого кадра:

Название точки	Сокращение
Точка перегиба текущего кадра	$D1$
Точка перегиба следующего кадра	$D2$
Глобальный максимум предыдущего кадра	$Max0$
Глобальный максимум текущего кадра	$Max1$
Глобальный минимум между $Max0$ и $D1$	$Min1$
Глобальный минимум между $Max1$ и $D2$	$Min2$
Расстояние между началом кадра и $D1$	$Xd1$

Каждая точка характеризуется моментом отсчёта  $T$  и значением отсчёта  $V$ , а точки на усреднённой кривой - величиной стандартного отклонения  $\sigma$ . Каждый кадр должен начинаться между  $T_{Max0}$  и  $T_{Min1}$  и заканчиваться в  $T_{D2}$ . Необходимо, чтобы в усреднении каждой точки кривой участвовали данные всех кадров. Так как длительность пульсового интервала вариабелена, то расстояние от начала кадра до точки перегиба ( $T_{Xd1}$ ) выбирается как минимальное из расстояний  $[T_{Max0}, T_{D1}]$ .

$$T_{Ld} = \min_{1 \leq i \leq N} ([T_{Max0}, T_{d1}]_i), \quad (2.10)$$

где  $N$  – количество кадров. Мы используем предположение, что в нормальном состоянии при усреднении, отклонения амплитуд, вызванные вариабельностью пульсовых интервалов, и колебаниям, выше по частоте, чем сердечный ритм (ЧСС), будут нивелироваться, при этом дисперсия формы будет нелинейно изменяться при удалении от точки перегиба. Для формирования кадра производится расчёт кубического сплайна, попадающего в кадр участка сглаженных входных данных по узлам, совпадающим с сеткой отсчётов и интерполяция кривой в узлах связанных с сеткой кадра таким образом, что момент перегиба  $T_{D1}$  оказывается равным нулю.

#### 4. Усреднение реограммы по фрагментам.

Из-за разной длительности кардиоинтервалов, в усреднении точек окрестности минимума  $Min2$  участвует разное число кривых, что приводит к искажениям как среднего, так и дисперсии. Усреднённый минимум  $Min2$  оказывается таким же недостоверным, как и форма кривой в его окрестности. С другой стороны, из-за усреднения окрестность  $Min2$  должна в точности повторять окрестность  $Min1$ , а отрезок  $[\bar{T}_{Min2}, \bar{T}_{D2}]$  должен быть равен отрезку  $[\bar{T}_{Min1}, \bar{T}_{D1}]$ . Для восстановления формы усреднённой кривой на участке  $\bar{T}_{Max1} - \bar{T}_{D2}$  рассчи-

тывается средние расстояния  $\bar{T}_{D2}$  и  $\bar{T}_{Min1}$ . Причём  $\bar{T}_{D2}$  рассчитывается как среднее:

$$\bar{T}_{D2} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_{D2i}, \quad (2.11)$$

а  $\bar{T}_{Min1}$  определяется методами минимизации. На основании численного моделирования предполагается, что

$$\bar{T}_{Min2} = \bar{T}_{D2} - \bar{T}_{Min1},$$

$$\bar{V}_{Min2} = \bar{V}_{Min1},$$

$$\sigma_{Min2} = \sigma_{Min1}.$$

Далее, окрестность  $\bar{T}_{Min1}$  посредством сплайн-интерполяции копируется в окрестность  $\bar{T}_{Min2}$ . Обозначим через  $l$  значения  $\bar{V}$  и  $\sigma$ . Из-за неравенства длин кадров оказывается, что данные  $l_c$ , скопированные в окрестность  $\bar{T}_{Min2}$  не совпадают с результатами усреднения в этой же области данными  $l_m$ . Поэтому на перекрывающемся участке длиной  $K$  точек выполняется взвешенное суммирование  $l_c$  и  $l_m$ :

$$\left. \begin{aligned} w_i^m &= \frac{K-i}{K\sigma_{c_i}}, \\ w_i^c &= \frac{i}{K\sigma_{m_i}}, \\ l_i &= \frac{w_i^m}{w_i^c+w_i^m} l_{m_i} + \frac{w_i^c}{w_i^c+w_i^m} l_{c_i}, \end{aligned} \right\}, \quad \left\{ \begin{aligned} & i = 0, \dots, K \\ \sigma_i &> 0, \quad i = 0, \dots, K \end{aligned} \right. \quad (2.12)$$

где  $w_i^m$  и  $w_i^c$  соответственно веса  $i$ -х точек существующих и скопированной данных. Указанная операция выполняется как для значений  $\bar{V}$ , так и для стандартных отклонений  $\sigma$ .

## 5. Аппроксимация элементов реограммы.

Выбранный алгоритм формирования кадров приводит к тому, что все кривые всех кадров проходят через точку  $(0,0)$ . Соответственно,  $\sigma$  в этой точке равно нулю. В этих условиях оказывается естественным использовать точку  $(0,0)$  для привязки аппроксимации. Численные эксперименты показали, что для аппроксимации окрестностей точки  $Min1$  необходимо использовать область, расширенную до точки максимума  $Max1$ . Аппроксимация в  $i$  кадре заключается в минимизации евклидовой нормы взвешенной невязки  $F(T, V, \bar{V}, W, a_T, a_V, b_T, b_V)$  между значениями сглаженных исходных данных  $V_i$  и трансформацией  $\tilde{V}$ , усреднённых значениями  $\bar{V}$ . Параметрами минимизации являются коэффициенты трансформации  $a_V$  и  $a_T$  и

сдвиги  $b_T$  и  $b_V$ .

$$\begin{aligned}\tilde{V} &= a_V \bar{V}(a_T * T + b_T) + b_V \\ \tilde{W} &= W(a_T * T + b_T) \\ F &= \|\tilde{W}(V_i - \tilde{V})\|\end{aligned}\tag{2.13}$$

где  $W$  – весовая функция. Так как в окрестностях точки перегиба  $D1$  стандартное отклонение  $\sigma_{D1}$  равно нулю, в расчёт весовой функции был введён регуляризующий член, равный  $\sigma_{Min1}$ :

$$W = \frac{1}{\sigma + \sigma_{Min1}}$$

## 6. Расчёт базовой линии по ключевым точкам аппроксимации.

Аппроксимация исходных данных позволяет получить набор точек, с некоторой степенью точности определяющих коррекцию реограммы в каждом кадре позволяет построить базовую линию, используя изолинию первого приближения, а именно:

$$\begin{aligned}t_i &= a_{T_i} \cdot T_{Min1_i} + b_{T_i} \\ \tilde{T}_{Min1_i} &= t_i + \delta_i \\ \tilde{V}_{Min1_i} &= a_{V_i} \bar{V}_{Min1}(t_i) + b_{V_i} + P(\Delta_i + t_i)\end{aligned}\quad i = 1, \dots, N,\tag{2.14}$$

где  $N$  – число кадров,  $P$  – базовая линия в первом приближении,  $\Delta_i$  – фактическое положение начала координат кадра на оси времени, связанной с исходными данными. Полученные точки используются для построения скорректированной базовой линии  $\tilde{P}$  и расчёта реограммы с исключённой базовой линией  $\tilde{V}$ .

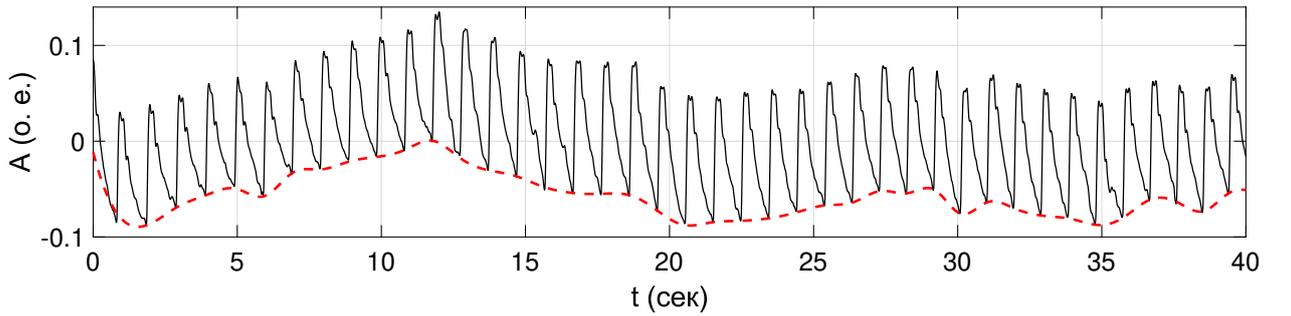


Рисунок 2.8: Участок реограммы (сплошная линия) и результирующая базовая линия, выделенная многоэтапным сплайн-методом (пунктирная линия)

## Тестирование на суррогатных данных

Суррогатный импульс, имитирующий единичную пульсовую волну представляет собой аппроксимацию фрагмента экспериментально полученного реографического сигнала. Аппроксимирующая функция с коэффициентами  $a, b, c, d, e, f, g$ , которые подбирались так, чтобы минимизировать среднеквадратическую ошибку от экспериментального фрагмента, имеет вид:

$$R_0 = a(t - b)^2 e^{-((t-t_0)/d)^2 q}, \quad (2.15)$$

Импульс был последовательно повторен со случайной временной вариабельностью (от 0.1% до 1% от периодов единичных фрагментов  $T_0$ ). Таким образом, форма "сшитых" фрагментов с определенными временными локализациями максимумов первых производных начальных фронтов (начало фронта каждого фрагмента) принимала роль эталонного сигнала. Второй сигнал, имитирующий базовую линию, был выбран в виде синусоиды, плавно изменяющей свою частоту  $f_B$  в пределах  $[0.1f_R; 0.8f_R]$  при частоте полезного сигнала  $f_R$ . Принимая во внимание аддитивность сигнала-помехи, результирующая суррогатная серия импульсов представляется как результат их суперпозиции в соотношении амплитуд  $A_R/A_B = 1$ , что представлено на Рис.2.15.

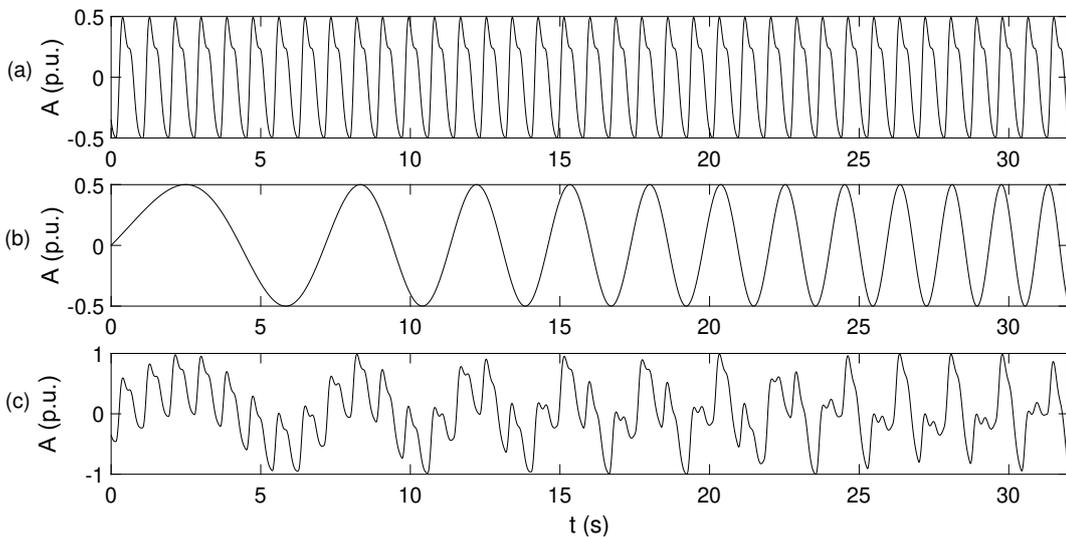


Рисунок 2.9: Суррогатные данные. Верхняя панель: эталонный сигнал, созданный из имитационных импульсов. Средняя панель: сигнал-помеха с изменяющейся локальной частотой. Нижняя панель: суперпозиция эталонного сигнала ("чистый" сигнал) и сигнала-помехи (базовой линии).

Тестирование включало в себя сравнение работы сплайн-метода с частотно-временной фильтрацией на основе вейвлет-разложения [121]. Исследуемые методы применялись к сур-

рогантому сигналу, при этом мерой качества был выбран квадрат отклонения результирующего сигнала от эталонного (STD). Динамика нормированной на амплитуду эталонного сигнала величины STD во времени представлена на Рис. 2.10. Сопоставляя графики можно видеть, что при большом значении отношения  $f_R/f_B$  оба метода показывают лучшее качество восстановления эталонного сигнала. При увеличении частоты помехи и, следовательно, ее приближении к частоте полезного сигнала, ошибка возрастает у обоих методов. Однако отклонение в случае применения сплайн-метода заметно меньше (в среднем, в 3 раза), чем при вейвлет-фильтрации, особенно при увеличении частоты помехи. Таким образом, при приближении значения  $f_R/f_B$  к единице пороговая частотная-временная фильтрация плохо применима, а именно: при подборе уровня разложения и порога фильтрации не удастся найти оптимального соотношения между сохранением полезной информации (эталонный сигнал реограммы) и качеством удаления шумовой компоненты (изолинии). Этот факт доказывает преимущество разработанного сплайн-метода над методом частотно-временной фильтрации в условиях значимого изменения частоты помехи за исследуемое время.

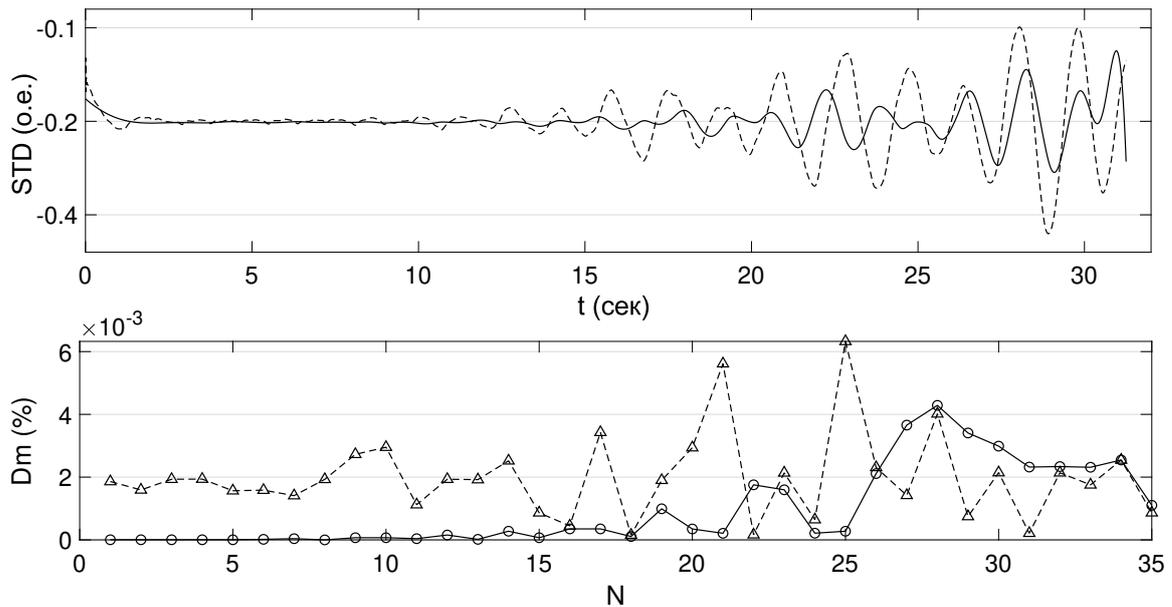


Рисунок 2.10: Оценка погрешности методов удаления базовой линии.

Среднеквадратическое отклонение формы (верхняя панель) и временных локализаций D1 (нижняя панель) результирующего сигнала от эталонных значений после применения многоэтапного сплайн-метода (сплошная линия) и вейвлет-фильтрации (пунктирная линия)

## 2.4 Метод выделения значимых компонент ПВ

Данный метод был разработан в ходе диссертационного исследования для решения задач анализа variability формы пульсовой волны вне зависимости от variability ритма, то есть, величины кардиоинтервала и опубликован в [113]. Отличительной особенностью метода является то, что классический инструмент спектрального анализа - разложение в ряд Фурье по гармоническим функциям - применяется для описания особенностей формы пульсовой волны в каждом кардиоцикле. С этой целью, сигнал ПВ разбивается на отдельные волновые формы, по одной на каждый кардиоинтервал, длина которых приводится к единичной путем передискретизации на одинаковое, заранее заданное число отсчетов. Таким образом, из сигнала преднамеренно удаляется информация о variability кардиоритма.

Вариability формы внутри каждого кардиоинтервала количественно измеряется путем оценки variability амплитуд и фаз гармоник каждой волновой формы как представителя строго периодической последовательности.

Описанный выше подход предполагает то, что спектр собственно пульсовой волны содержит основной кардиоритм (около 1 Гц) и его гармоники. Более низкочастотные компоненты (физиологические процессы регуляции сосудистой системы) не включаются в анализ и устраняются посредством удаления базовой линии (сплайн-метод). В то же время, любые частотные составляющие, не укладывающиеся в гармонический ряд ПВ - это либо сторонние сигналы, либо комбинационные частоты, возникшие при взаимодействии ПВ с другими процессами. Эти составляющие также следует удалить из анализируемого сигнала. В итоге, удалив перечисленные выше компоненты, получаем специализированную процедуру фильтрации, которую можно использовать как инструмент для квантификации (количественного описания) формы ПВ.

### 2.4.1 Описание процедуры

1. **Равномерная передискретизация каждого контура пульсовой волны до  $M$  отсчетов.** Результирующие наборы отсчетов при  $M = 64$  представлены на Рис. 2.11 (б). Как можно видеть, до применения процедуры передискретизации три кардиоинтервала имеют различную длину, тогда как в передискретизованном представлении их длина одинакова. Передискретизация сигнала выполнялась методом низкочастотного фильтра (Anti-Aliasing Low-Pass Filter) с собственным рациональным коэффициентом для каждого исходного фрагмента пульсовой волны. Повышение или понижение частоты дискретизации на коэффициент передискретизации в виде рациональной дроби  $L/M$

реализуется каскадным соединением систем интерполяции с коэффициентом  $L$  и децимации с коэффициентом  $M$ . В результате объединения двух каскадно включенных ФНЧ фильтров  $H_i(z)$  и  $H_d(z)$ , работающих на частоте дискретизации  $L * f_d$ , переходят к системе однократной передискретизации с единственным ФНЧ. Его идеальная АЧХ, должна удовлетворять следующим условиям:

$$A(f) = \begin{cases} L, & 0 \leq f \leq \min(\frac{f_d}{2}; \frac{L f_d}{2M}) \\ 0, & \text{else } f \end{cases} \quad (2.16)$$

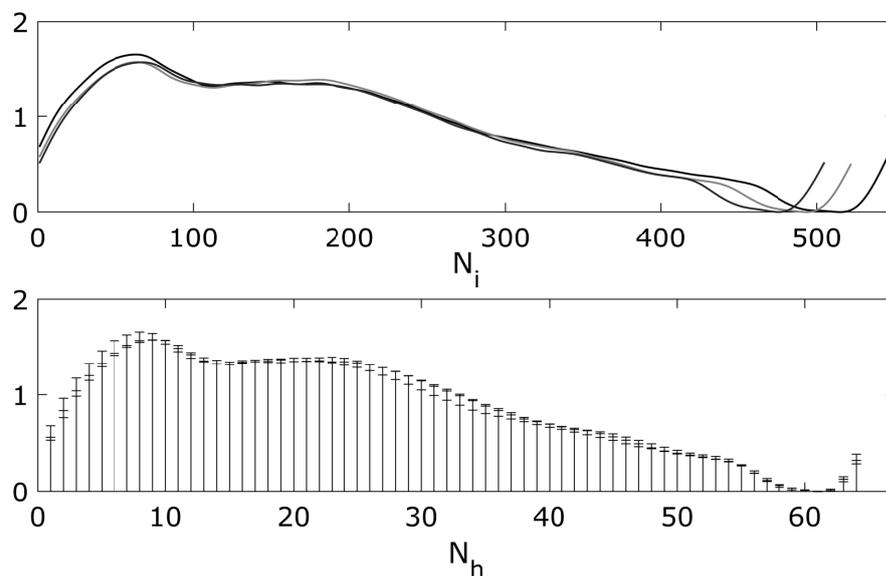


Рисунок 2.11: Передискретизация данных. Верхняя панель: фрагменты пульсовых волн, полученные из центральной (аортальной) реограммы на отрезках от максимума производной текущего импульса до максимума производной следующего, имеют различную длину. Нижняя панель: Передискретизированные фрагменты имеют одинаковую длину, в каждом фрагменте 64 отсчета.

**2. Разложение в ряд Фурье, извлечение амплитуд и фаз гармоник.** Ряд Фурье функции  $f(x)$  представляется в виде

$$f(x) = \frac{a_0}{2} + \sum_{q=1}^{M/2} A_k \cos \left( k 2\pi \frac{t}{T} + \varphi_k \right) \quad (2.17)$$

где  $a_0$  – постоянная составляющая, а  $A_k$  и  $\varphi_k$  – коэффициенты Фурье, которые определяют амплитуду и фазу соответствующих гармоник. Число гармоник в (2.17) ограничено в силу теоремы Котельникова [122], так как анализируется дискретный сигнал

с периодом  $M$ . Технически, эти вычисления выполнялись в среде MatLab либо GNU Octave с помощью функции `fft`, которая трактует входную периодограмму как содержащую один период бесконечного периодического сигнала. Таким образом, отдельная операция периодизации не требовалась.

3. Так как каждую гармонику характеризуют амплитуда и фаза, логично использовать для их визуализации **полярные координаты**, Рис. 2.12 (c), (d). Данное представление совпадает с использованием комплексной плоскости, где по осям отложены действительная и мнимая части результата быстрого преобразования Фурье, которое фактически использовалось при обработке данных. Рис. 2.12 (c) и (d) визуализирован набор таких векторов для суррогатных данных.
4. **Анализ стабильности характеристик Фурье-гармоник.** Характеристикой, определяющей относительную вариабельность спектральных компонент, является среднее расстояние всех положений конца вектора от их центра масс ( $devL_f$ ), нормированное на длину усредненного вектора, что визуализированно на Рис. 2.12 (e) и (f) в виде "центра тяжести" области разброса точек для каждой гармоники. Данный метод позволяет определить степень стабильности пульсовых колебаний "от удара к удару" с помощью оценки вариабельности отдельных Фурье-гармоник в виде:

$$mdevL_{f_h} = mean[devL_f]_h, \quad (2.18)$$

где  $devL_f$  - расстояние вектора от конца среднего вектора соответствующей гармоники,  $f$  - номер кардиоинтервала,  $h$  - номер гармоники,  $mean[\ ]_h$ , - операция усреднения по гармоникам.

## 2.4.2 Тестирование метода

Для тестирования предложенного метода анализа формы ПВ генерировались упрощенные волновые формы  $W$ , каждая из которых включала основную волну  $W^m$  с параметром масштаба  $\sigma_r^2$  и вторичный пик  $W^s$  с  $\sigma_g^2$ , позиция и форма которого изменялась с помощью параметра  $c$  и  $a$ :

$$W = W^m + W^s = \frac{x}{\sigma_r^2} e^{-\frac{x^2}{2\sigma_r^2}} + ae^{-\frac{-(x-c)^2}{2\sigma_g^2}} \quad (2.19)$$

Формы результирующего сигнала в случае смещающегося по амплитуде и времени вторичного пика  $W^s$  показаны на Рис. 2.12 (a), (b).

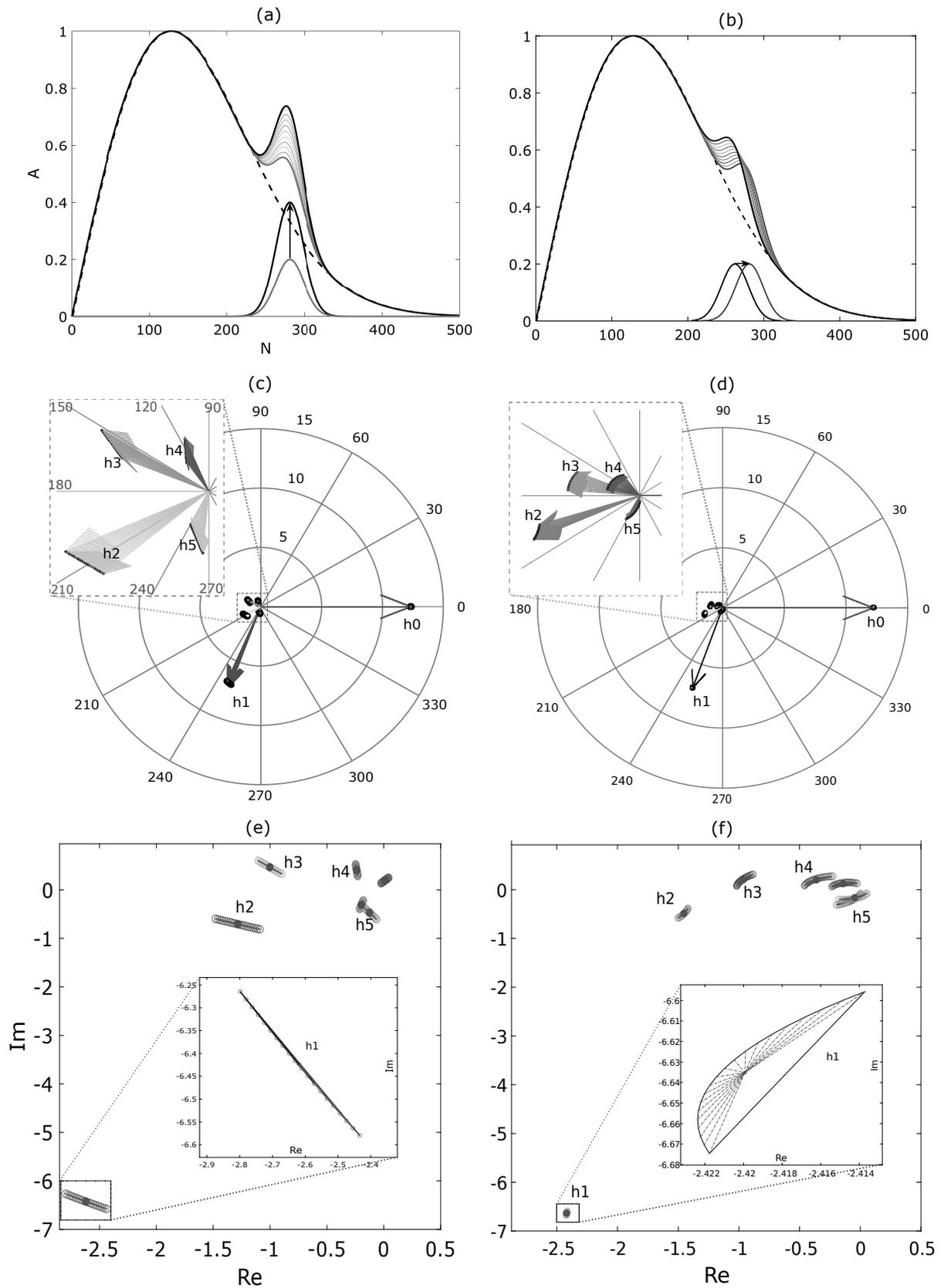


Рисунок 2.12: К описанию метода значимых гармоник. (a), (b) - Формы кардиоинтервалов суррогатных данных. Показано линейное смещение вторичного пика; (c), (d) - Результаты разложения на гармоники (по 20 волновых форм суррогатных данных),  $h_1, \dots, h_f$  - номера гармоник; (e), (f) - Отклонения гармоник от соответствующего среднего значения (соответствующие расстояния от центров масс показаны пунктирными линиями);

Отметим, что при этом меняются амплитуда и фаза каждой из компонент, так как любые (кроме строго гармонических) изменения формы сигнала меняют параметры и основного ритма, и всех гармоник. Рис. 2.12 (e), (f) иллюстрирует, что смещение по времени и изменение амплитуды вторичного пика оказывают влияние на весь спектр гармоник. Различие в типе суррогатных данных (рост амплитуды вторичного пика или его смещение) отражено в различном характере сдвига точки, отображающей гармонику, что хорошо видно на вставках: в первом случае сдвиг линейен, с отрицательным наклоном, во втором – точки лежат на сегменте дуги с общим положительным наклоном. Для применимости метода важно, что амплитуды и фазы гармоник в обоих случаях меняются плавно в ответ на постепенное изменение свойств сигнала (сдвиг позиции вторичного пика).

## 2.5 Метод вейвлет-когерентности для парного анализа сигналов импульсных волн

### 2.5.1 Вейвлет-преобразование и кросс-спектр одиночного сигнала

Непрерывное вейвлет-преобразование (CWT) используется в стандартной форме. Для сигнала  $x(t)$  CWT рассчитывается как свёртка с масштабированным вейвлетом

$$W_x(a, \tau) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left( \frac{t - \tau}{a} \right) dt = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi_{a, \tau}^*(t) dt, \quad (2.20)$$

где символ  $*$  обозначает комплексно-сопряжённую форму,  $x(t)$  - анализируемый сигнал,  $a$  - коэффициент масштабирования, а  $\tau$  определяет временной сдвиг материнского вейвлета, соответственно [123]. Для получения информации о фазовых взаимодействиях между двумя временными рядами, был выбран комплексный вейвлет Морле:

$$\psi_0(\eta) = \pi^{-\frac{1}{4}} e^{i\omega_0 \eta} e^{-\frac{1}{2}\eta^2}, \quad (2.21)$$

где  $\omega_0$  - центральная частота, а  $\eta$  - пространство отсчетов. Для вейвлет-функции Морле связь между частотами и масштабами вейвлета определяется выражением

$$\frac{1}{f} = \frac{4\pi a}{\omega_0 + \sqrt{2 + \omega_0^2}}. \quad (2.22)$$

Непрерывное вейвлет-преобразование пространственного ряда с равным приращением расстояния определяется как свертка:

$$W_i^x(a) = \sqrt{\frac{\delta x}{a}} \sum x_j \psi \left( (j - i) \frac{\delta x}{a} \right), \quad (2.23)$$

где сигнал  $x_j$  имеет длину  $N$ . Следуя традиционному подходу [124], мы вычисляли (2.23) методом быстрого преобразования Фурье (БПФ).

По аналогии с гармоническим спектральным анализом использован спектр мощности локального вейвлета, вычисляемый как  $|W_i^x(a)|^2$ . Конус влияния (COI) обозначает область на временной и частотной плоскости, на которую влияют краевые артефакты. Его ширина рассчитана аналитически в [124] как  $\sqrt{2}a$ .

После получения CWT отдельных временных рядов можно использовать вейвлет-коэффициенты для исследования взаимосвязи двух временных рядов в частотно-временной области.

### 2.5.2 Кросс-спектр вейвлета

Вейвлет-кросс-спектр (XWT) имеет смысл корреляционной функции, примененной к двум наборам вейвлет-коэффициентов [124], он определяется как:

$$W_{x,y}(a,\tau) = W_x(a,\tau)W_y^*(a,\tau), \quad (2.24)$$

Комплексный аргумент  $W_n(s)$  можно интерпретировать как локальную фазу, который пропорционален отношению между мнимой ( $\Im(W_x)$ ) и действительной частью  $\Re(W_x)$  вейвлет-преобразования:

$$\phi_x(a,\tau) = \tan^{-1} \frac{\Im(W_x(a,\tau))}{\Re(W_x(a,\tau))}, \quad (2.25)$$

Локальные фазы могут использоваться для характеристики фазового отношения между двумя сигналами,  $x(t)$  и  $y(t)$ , посредством вычисления разности:

$$\Delta\phi(a,\tau) = \phi_x(a,\tau) - \phi_y(a,\tau), \quad (2.26)$$

### 2.5.3 Вейвлет-когерентность

Когерентность вейвлет-преобразований является представлением нормализованной ковариации между двумя временными рядами [124–126]. Согласно [124] вейвлет-когерентность двух временных рядов определяется как :

$$C_{x,y}^2(a) = \frac{|\xi[W_{x,y}(a,\tau)/a]|^2}{\xi[W_{xx}(a,\tau)/a]\xi[W_{yy}(a,\tau)/a]}, \quad (2.27)$$

где  $\xi$  - сглаживающий оператор в частотно-временной области, определяемый как

$$\xi[W] = S_{scale}(S_{time}(W_n(a))), \quad (2.28)$$

В большинстве исследований [62, 126] однозначно не утверждается, какой вид сглаживания должен быть применен в конкретном случае. Несомненно, оператор сглаживания, используе-

мый при оценке когерентности, можно рассматривать как зависящий от масштаба двумерный фильтр. Таким образом, результат будет зависеть от выбора оконных функций для операций сглаживания. Следуя Торренсу и Вебстеру [127], сглаживание по времени выполняется сверткой с абсолютным значением вейвлета. Для функции Морле можно показать, что это функция Гаусса, тогда временное сглаживание выглядит следующим образом:

$$S_{time}(W(a, \tau))|_a = \sum_{k=1}^N W(a, \tau) \frac{1}{a\sqrt{2\pi}} e_1^{\frac{-(\tau-x_k)^2}{2a^2}}|_a, \quad (2.29)$$

Согласно теореме о свертки, мы реализовали это уравнение с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ) и обратного БПФ. Сглаживание по вектору масштабов можно записать как [62, 124],

$$S_{scale}(W(a_k, x)) = \frac{1}{2m+1} \sum_{j=km}^{k+m} (S_{time}(W(a_j, x)) \prod (0.6a_j))|_x, \quad (2.30)$$

где  $\prod$  - функция прямоугольника,  $|_x$  означает фиксированное значение  $x$ , а  $j$  - индекс масштаба. Фактор 0,6 - это эмпирически определенная длина декорреляции масштаба для вейвлета Морле.

Для тестирования метода, было сгенерировано два суррогатных временных ряда  $x(t)$  и  $y(t)$ , которые представляли собой комбинацию функций синуса и косинуса. Частотный диапазон первого сигнала содержит постоянные частотные компоненты, а второй сигнал изменяет свою частоту. Можно ожидать, что данные сигналы имеют некоторую корреляцию в трех разных частотных диапазонах и временных интервалах.

$$x(t) = \sin(2\pi\nu_1 t) + \sin(2\pi\nu_2 t) + \sin(2\pi\nu_3 t), \quad y(t) = \sin(2\pi\nu_0 t \cos(\nu_m \pi t)), \quad (2.31)$$

где  $\nu_1 = 0,16$  Гц,  $\nu_2 = 0,07$  Гц,  $\nu_3 = 0,07$  Гц,  $\nu_0 = \nu_1$  - начальная частота второго сигнала и  $\nu_m = 3.2 \cdot 10^{-3}$  Hz - частота медленной модуляции. На двух верхних панелях Рис. 2.13 показаны результаты вейвлет-преобразования для  $x(t)$  (а) и  $y(t)$  (б). Три частотных диапазона сигнала  $x(t)$  с максимумами (желтый цвет) при 0,16 Гц, 0,07 Гц, 0,03 Гц продемонстрированы на панели (а) для всего времени наблюдения. Для второго сигнала  $y(t)$  максимум вейвлет-коэффициентов плавно "дрейфует" от более высокой (0,16 Гц) к более низкой (0,02 Гц) частоте.

Картина кросс-вейвлета (CWT) на средней панели Рис. 2.13 показывает три локализованных во времени области, где сигналы показывают значительную (коэффициент корреля-

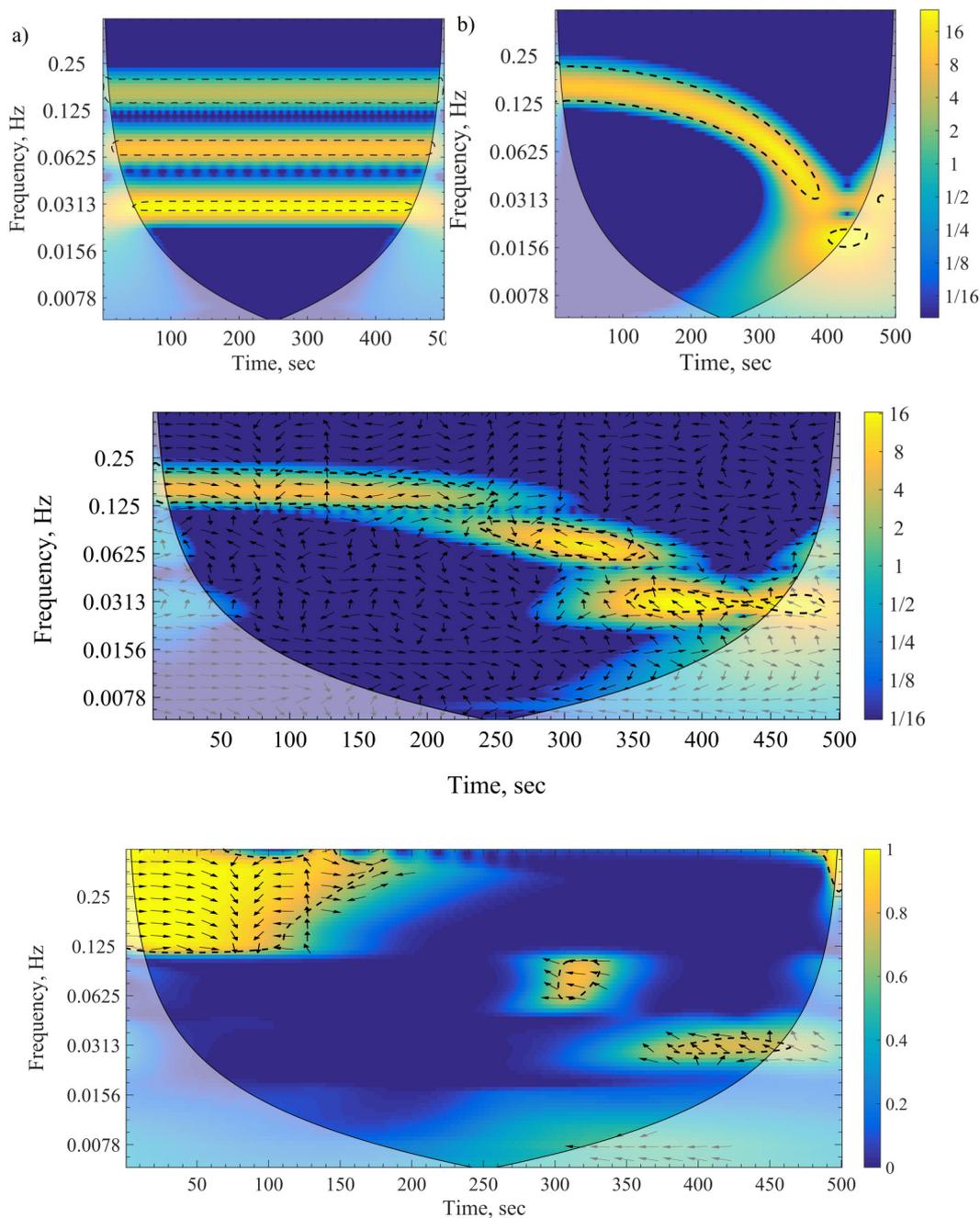


Рисунок 2.13: **Две верхние панели:** Результаты вейвлет-преобразования  $x(t)$  (a) и  $y(t)$  (b), с базисным вейвлетом Морле ( $\omega_0 = 2\pi$ ). На этом и других подобных графиках под затененной областью внизу обозначен конус влияния (COI), и контуры пунктирной линии очерчивают области высокой интенсивности вейвлет-коэффициентов. **Средняя панель:** Кросс-вейвлет-преобразование (XWT) для пары сигналов  $x(t)$ ,  $y(t)$ . На этом и других подобных графиках ниже фазовая задержка между сигналами показана стрелками. Стрелки, указывающие вправо и влево, соответствуют синфазному и противофазному поведению соответственно. Стрелки, указывающие прямо вниз, показывают, что компоненты  $x(t)$  опережает  $y(t)$  на  $90^\circ$ . **Нижняя панель:** Значение вейвлет-когерентности (WCH), вычисленное для пары сигналов  $x(t)$ ,  $y(t)$ . Контурами пунктирной линии обозначены области с высокими значениями WCH.

ции  $> 0,7$ ) степень корреляции (области отмечены штриховой линией). Каждый регион имеет свои корреляционные характеристики. Первая область находится в диапазоне частот от 0,125 Гц до 0,2 Гц и длится 230 секунд. Поведение фазы постепенно изменяется: фазовая задержка увеличивается до тех пор, пока не наблюдаются асинхронные колебания сигналов, начиная со 150 секунды. Вторая область расположена рядом с частотным диапазоном 0,0625...0.1 Гц во временном интервале от 250 до 350 секунд. Она показывает более высокое значение корреляции, чем первый диапазон, но есть зависящий от времени фазовый сдвиг. Третья область находится в диапазоне 0,03...0,05 Гц и показывает наибольшую степень корреляции и постоянный фазовый сдвиг 120 градусов. Обратите внимание, что степень корреляции условного значения рассчитывается из абсолютных значений вейвлет-коэффициентов и не нормируется на флуктуации энергии.

Нижняя панель на Рис. 2.13 иллюстрирует результаты, полученные с помощью WCH двух сигналов. Хорошо видно, что частотно-временное расположение наблюдаемых областей примерно такое же, как и на средней панели SWT. Однако обнаруженные области более локализованы во времени. Величина когерентности также значительно отличается от значений коэффициентов корреляции. Первая область (от 1 до 170 сек) имеет максимальную когерентность, WCH имеет значение единицы в области совпадения фаз (от 1 до 60 секунд). Обращаем внимание, что частотная локализация первой области ухудшилась. Вторая область характеризуется меньшей согласованностью со значением 0,85, а значение третьей области имеет наименьшее значение, но все же превышает предел значимости ( $WCH = 0,75 > 0,7$ ).

## 2.6 Выводы по главе

В части рутинного технического обеспечения экспериментов, в данной главе дана информация по аппаратуре регистрации сигналов ПВ, расположению датчиков и протоколам эксперимента.

В части разработки новых, специфичных для задач диссертации методов можно отметить два основных результата:

1. Разработаны два метода обработки реографических данных, позволяющие с надежной точностью выделить низкочастотную составляющую (базовую линию) из исходного сигнала, метод на основе сплайнов Akima и метод адаптивного кубического сплайна, различающиеся областью применения (наличие или отсутствие опорного сигнала электрокардиограммы). Предлагаемый нами метод построения сплайна не только проводит фильтрацию реограм-

мы, но и позволяет выделять паттерн дыхания. Таким образом, он может использоваться для получения информации о дыхательной активности без дополнительного оборудования, а также для исследования совместного функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Результаты сравнительного тестирования показали, что предложенные методики по точности сравнимы с классической фильтрацией на основе БПФ в тех случаях, когда динамика дыхания близка к периодической, но показывают лучшие результаты при нестационарном поведении дыхания (во время разговора или спонтанных движений). Это связано с основными преимуществами сплайнов Акима - адаптивностью к локальным характеристикам сигнала и слабым использованием информации о сигнале в частотной области. Учитывая относительно низкие вычислительные затраты и простую схему обработки, мы полагаем, что предложенный метод займет свое место среди числовых инструментов для обработки данных сердечно-сосудистой системы.

2. Предложен, реализован и протестирован на суррогатных сигналах метод анализа вариабельности формы пульсовой волны, основанный на гармоническом анализе передискретизованного сигнала по каждому из кардиоинтервалов, нацеленный на исследование вариабельности формы пульсовой волны отдельно от вариабельности ее ритма.

В сравнении с получившимися распространение методами, такими как вейвлет-анализ или декомпозиция эмпирических мод, предложенный метод более узко специализирован в соответствии с задачей, для которой он разрабатывался – сопоставление степени вариабельности формы нескольких различающихся сигналов. Учитывая низкие вычислительные затраты и простую схему обработки, предполагаем, что предложенный алгоритм может быть использован как численный метод анализа для оценки вариабельности формы сигнала пульсовых волн независимо от метода её регистрации.

## Глава 3

# Пространственно-временная вариабельность пульсовой волны на различных участках сосудистого русла

В данной главе описаны результаты анализа временной и пространственной вариабельности пульсовой волны при ее регистрации в непосредственной близости от источника возникновения (в начале аорты) и в дистальных точках - удаленных от центра (и, следовательно - от источника волны). Раздельно анализировались характеристики вариабельности скорости распространения пульсовой волны (РТТ - pulse transit time, общепринятая англоязычная аббревиатура, либо ВРПВ - время распространения пульсовой волны), а также формы контура пульсовой волны в пределах одного кардиоинтервала (КИ).

Все эксперименты, описанные в данной главе, выполнялись с помощью контактных косвенных измерений на дистальных фалангах пальцев и на запястьях рук. При регистрации центральной ПВ электроды размещались в межреберье грудины (начало аорты, проекция сердечного выходного клапана).

Основной задачей описанных в данной главе экспериментов было дать количественную оценку тех изменений, которые ПВ претерпевает на пути от сердца к периферии с точки зрения стабильности и предсказуемости данного процесса. Изложенные ниже результаты опубликованы в работах [128], [129], [130], [131], [113], [112].

## 3.1 Сопоставление степени variability центральной и дистальных интервалограмм

Принято считать, что временные характеристики пульсового сигнала не зависят от точки измерения, что лежит в основе широкого применения фотоплетизмографии при дистальном (на пальцах) расположении датчиков. Результаты описанных в этом разделе экспериментов показывают, что на пути от сердца к дистально расположенным точкам измерения величина каждого отдельного кардиоинтервала достоверно изменяется. Каждая последующая пульсовая волна распространяется по сосудам быстрее либо медленнее предыдущей, а величина этого отклонения от среднего несет признаки влияния системных факторов. Таким образом, измеренные в различных точках последовательности кардиоинтервалов статистически близки, но динамически не эквивалентны, так как время распространения импульса ПВ меняется от удара у удара сердца, демонстрируя собственную динамику, в которой различимы как системная, так и локальная составляющие.

### 3.1.1 Временная динамика величины РТТ на участке от сердца до дистальной фаланги пальцев

Измерения проводились на группе из 10 здоровых волонтеров возраста 20-35 лет. Все приведенные ниже результаты соответствуют состоянию физиологического покоя. Экспериментальная установка и схема предварительной обработки регистрируемых сигналов подробно рассмотрены в Главе 2.

При анализе центральной (по сигналу ЭКГ) и дистальной (по PPG-датчикам) интервалограмм сопоставлялись сначала статистические и динамические характеристики. Рис. 3.1 иллюстрирует типичный результат сопоставления статистики трех интервалограмм, где сигналы PPG1 и PPG2 снимались с мизинца и указательного пальца левой руки, соответственно. На панели (а) приведены оценки плотности распределения вероятности значений кардиоинтервалов, извлеченных из ЭКГ и двух фотоплетизмограмм. Как можно видеть, они весьма близки по форме, а имеющиеся отличия можно объяснить разбросом при попадании в соседние биты диаграммы. Заметим, что расчет по всем трем сигналам для выбранного испытуемого дает одинаковое среднее значение кардиоинтервала, равное 0.6591 секунд. Панель (b) показывает фрагмент интервалограмм во времени, где хорошо видны колебания на частоте дыхательного ритма. Для всех испытуемых отклонения значений КИ не превысило 0.3 %.

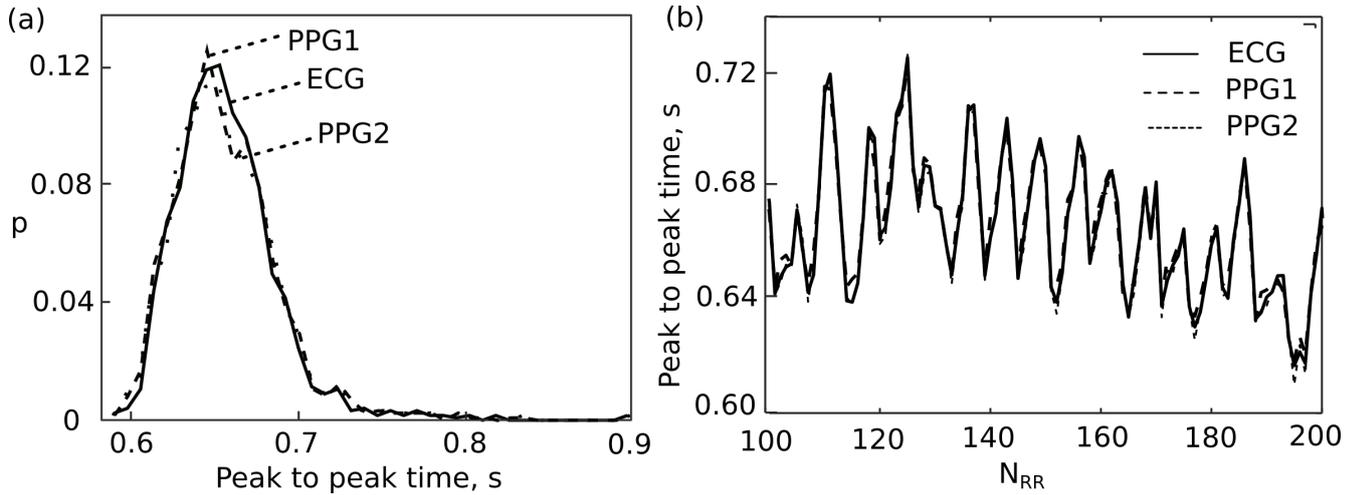


Рисунок 3.1: Статистические характеристики центральной и дистальной интервалограмм: (a) - оценка распределения плотности вероятности наборов интервалорамм; (b) - фрагмент временной реализации интервалограмм. Обнаружено, что для каждого из испытуемых все три набора КИ имеют одинаковое среднее значение, а соответствующие плотности вероятности близки по форме. Таким образом, усредненные характеристики центрального и дистального пульса если и не полностью эквивалентны, то очень близки.

Таким образом, результаты на Рис. 3.1 поддерживают сделанный ранее в [47–49] вывод, что характеристики центрального и дистального пульса если и не полностью эквивалентны, то очень близки.

На Рис. 3.2 представлены результаты более детального анализа отличий, которые выглядят малосущественными на Рис. 3.1. А именно, для каждого удара сердца была рассчитана величина, на которую изменяется КИ на пути к дистально расположенным PPG датчикам. Попарное вычитание значений времени пиков дистальных и центральной интервалограмм дает два сигнала:  $dPTT1(i) = PPG1(i) - ECG(i)$  и  $dPTT2(i) = PPG2(i) - ECG(i)$ , которые соответствуют отклонению  $i$ -ого кардиоинтервала при измерении его на PPG-датчике от значения того же интервала, рассчитанного по пиковым значениям ЭКГ. Тогда сигнал, рассчитанный как  $dPTT21(i) = PTT2(i) - PTT1(i)$ , описывает различие во времени прихода импульса к двум PPG датчикам. Из временных рядов (слева) и их последовательного отображения (справа) на панели (a) рисунка можно видеть, что PPG-интервалы не повторяют ЭКГ-интервалы, демонстрируя в этом отклонении выраженный ритм, который виден также в форме отображения последования. Максимальная величина этого отклонения неодинакова для различных пальцев кисти. Для данных на Рис. 3.2 сигнал PTT2 соответствует указательному пальцу, а PTT1 - мизинцу левой руки. При этом, разность времен  $dPTT21$  прихода импульсов на оба датчика ведет себя менее регулярно. Фурье-спектры всех трех сигналов, а также самой последовательности RR-интервалов, показаны на 3.2, панель (b). Закрашенный

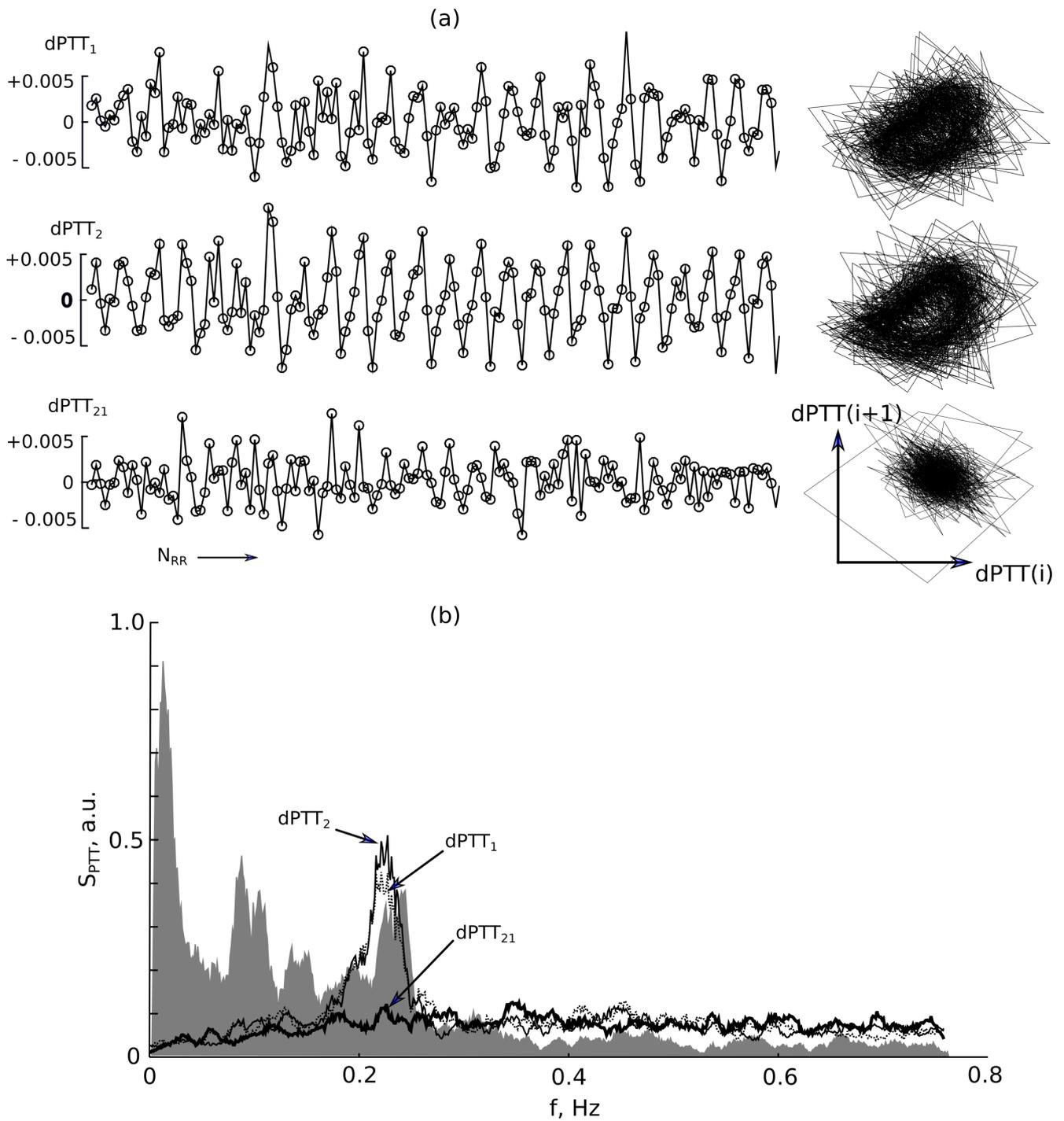


Рисунок 3.2: Динамика (a) и Фурье-спектр (b) сигналов разности величин кардиоинтервалов, записанных различными датчиками. Изображены разностные сигналы времени прихода импульса к периферии. Можно видеть, что они имеют выраженный ритм, амплитуда которого не одинакова для двух пальцев. При этом, сигналы имеют более простой спектр, нежели RR-интервалы. Имеется пик в области 0.25 Гц, отличающийся по форме. Спектр разностного сигнала двух PPG-датчиков не содержит выраженных пиков, что, предположительно, соответствует случайному процессу.

серым Фурье-спектр последовательности RR-интервалов имеет наиболее сложную форму и демонстрирует основные максимумы на 0.02, 0.1, 0.15, 0.25 Гц, из которых последний – на 0.25 Гц соответствует дыхательному ритму. Сигналы  $dP_{TT1}(i)$  и  $dP_{TT2}(i)$  имеют гораздо более простой спектр, так как общие низкочастотные спектральные компоненты вычитаются при расчете этих сигналов. Однако, пик в области 0.25 Гц остается и имеет немного другую форму, нежели для ЭКГ-сигнала. Можно заключить, что наблюдаемый ритм изменения  $dP_{TT}$  – это также дыхательный ритм, но добавленный в PTT не из сигнала ECG, а иным путем. Отметим, что спектр сигнала разности времен прихода импульсов на PPG датчики не содержит выраженных пиков, что соответствует случайному процессу. Таким образом, можно предположить, что пик на частоте дыхательного ритма появляется на общем для сигналов PPG1 и PPG2 анализируемом участке сосудистого русла (CP).

Представленные выше результаты показывают, что на пути от сердца к дистально расположенным точкам измерения величина каждого кардиоинтервала изменяется. Очевидная причина этого в том, что каждый последующий импульс распространяется по сосудам быстрее либо медленнее предыдущего. То есть, мы показали, что величина PTT, отражающая суммарные упругие свойства сосудов на пути распространения импульса, заметно меняется от удара к удару сердца.

К вопросу о достоверности представленных выше результатов, согласно нашим данным, величина кардиоинтервала изменяется в среднем на 0.5% и максимально на 2-3%, в зависимости от испытуемого и места измерения, при точности измерений не менее 0.15%. Таким образом, обсуждаемые средние величины более чем в три раза превосходят максимальную ошибку измерений, а пиковые значения – более, чем в 10 раз. Вторым важным моментом заключается в том, что наша методика измерений нечувствительна к систематическим погрешностям, таким, как время реакции датчика, так как мы рассматриваем изменения PTT, а не саму его величину. Таким образом, есть все основания считать представленные результаты достоверными.

Другой естественный вопрос касается физиологической интерпретации результатов. Прогностическое значение PTT основано на том, что оно определяется суммарной упругостью сосудистого русла, при этом в основе таких представлений лежит физическая модель эластичной трубки с постоянным коэффициентом упругости. Однако, в реальности комплаенс сосудистой стенки нелинейно зависит от степени растяжения, и наблюдаемое изменение PTT может быть вызвано вариабельностью величины пика артериального давления, который, в свою очередь, зависит от изменений ударного объема сердца. Второе важное обстоятельство заключается в том, что R-зубец кардиограммы не точно отражает момент возникновения

пульсовой волны. А именно, РТТ включает период изгнания крови (PEP), во время которого давление в левом желудочке нарастает до момента открытия аортального клапана [51]. Величина PEP также сложным образом зависит как от текущего ударного объема, так и от скорости спада давления в диастолу. На величину РТТ существенно влияет величина симпатическая нервная активность (muscle sympathetic nerve activity, MSNA). Известно, что дыхательный ритм значительно представлен в сигнале MSNA [56], которым опосредована нейрогенная регуляция сосудистого тонуса, и которая, как известно, также содержит компоненты дыхательного ритма [55, 56]. Наконец, дыхательный ритм представлен и в PEP [111], как результат действия всего вышеперечисленного. Как следует из вышесказанного, сам факт наличия дыхательного ритма в сигнале вариабельности РТТ не позволяет сделать однозначного вывода о физиологических механизмах.

Здесь уместно обратить внимание на то, что разброс времен прихода импульсов на оба дистально расположенных PPG датчика (dPPT21) носит случайный характер и не демонстрирует дыхательный ритм. Логично, таким образом, предположить, что модуляция РТТ дыхательным ритмом (по любой из перечисленных выше причин) происходит синхронно в сосудистом русле, общем для всех пальцев, а случайный разброс возникает из-за локальной регуляции кровотока в самых мелких сосудах каждого пальца. Эта гипотеза будет подтверждена в следующих разделах главы. Таким образом, можно рассматривать результаты в контексте общей (когерентной) составляющей вариабельности РТТ, и вклада локальных механизмов, который накапливается, в основном, в самых мелких сосудах. Правомерность такого подхода подтверждается тем, что расчет коэффициента корреляции между dPPT1 и dPPT2 дает величину порядка 0.7, а между сигналами с одноименных пальцев обеих рук – около 0.6, что не намного меньше, несмотря на анатомически различные пути распространения в последнем случае.

### **3.1.2 Сопоставление степени вариабельности кардиоинтервалов в измерительных локациях одного дистального уровня**

По результатам предыдущего раздела было выдвинуто предположение, что обнаруженная высокоамплитудная вариабельность РТТ происходит синхронно в сосудистом русле всех пальцев и модулируется дыхательным ритмом, а случайный разброс возникает из-за локальной регуляции кровотока в мелких сосудах каждого пальца. Ниже описаны результаты проверки этой гипотезы путем сопоставления характеристик сигналов, снятых с двух соседних пальцев одной руки и аналогичных характеристик сигналов с одноименных пальцев двух

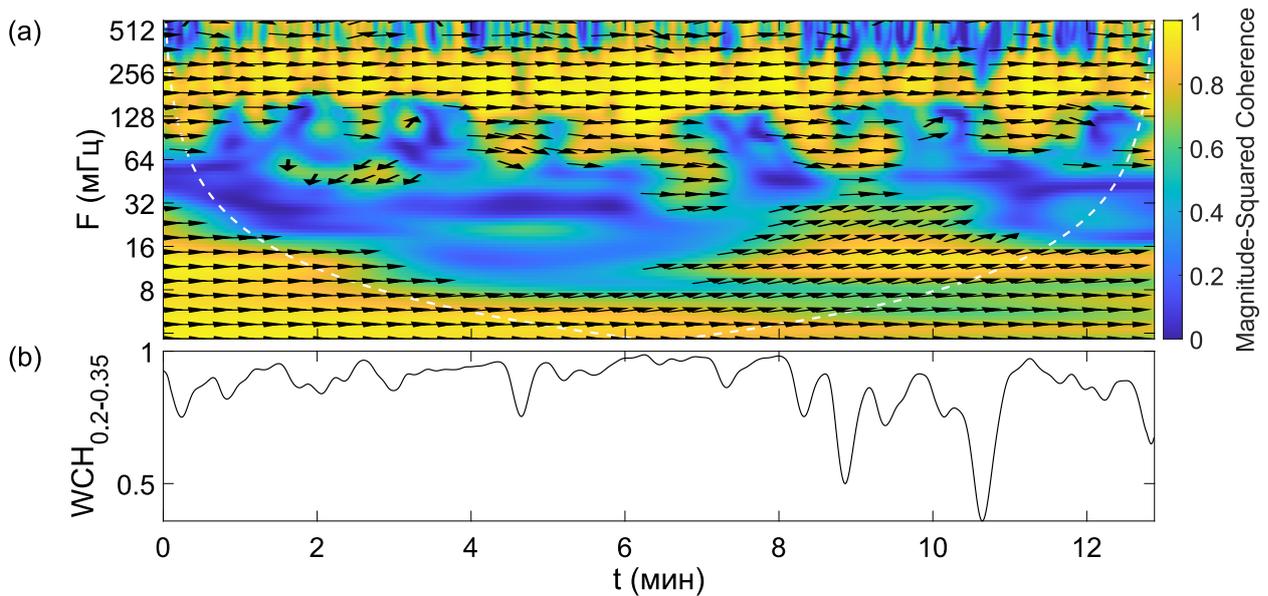


Рисунок 3.3: Картина значений вейвлет-когерентности (WCH) для волонтера Vol№1, вычисленная для пары сигналов РРТ1 и РРТ2 в случае пальцевых фотоплетизмограмм соседних пальцев руки (панель (a)). Среднее значение WCH по диапазону высокой когерентности [0.2; 0.35 Гц]

рук. Для определения и визуализации частотной области синхронных колебаний РРТ была использована вейвлет-когерентность (WCH). Целью анализа данных было выявление типичных частотно-временных паттернов.

Распределение значений WCH для двух соседних пальцев руки волонтера Vol№1 показано на Рис. 3.3.

Как можно видеть, высокая синфазная когерентность наблюдается в области частот от 0.2 до 0.35 Гц, что в среднем соответствует частоте дыхания испытуемого. Ниже по частоте наблюдается высокая когерентность в области частот около 0.1 Гц, которая возникает нерегулярно и имеет непостоянную разность фаз. Области выше по частоте, более 0.35 Гц, показывают низкую линейную корреляцию и, предположительно, отвечают за локальные механизмы участков регистрации. Отметим, что частота Найквиста (0.6 Гц) ограничивает анализ более высоких частот.

Описанные выше результаты показывают, что наиболее высокая степень согласованности сигналов с двух соседних пальцев имеет место на частоте дыхания, тогда как наименьший показатель вейвлет-когерентности - наблюдается на частотах менее 0.1 Гц, которые принято относить к эндотелиальной активности сосудов, то есть, к локальным механизмам регуляции сосудистого тонуса.

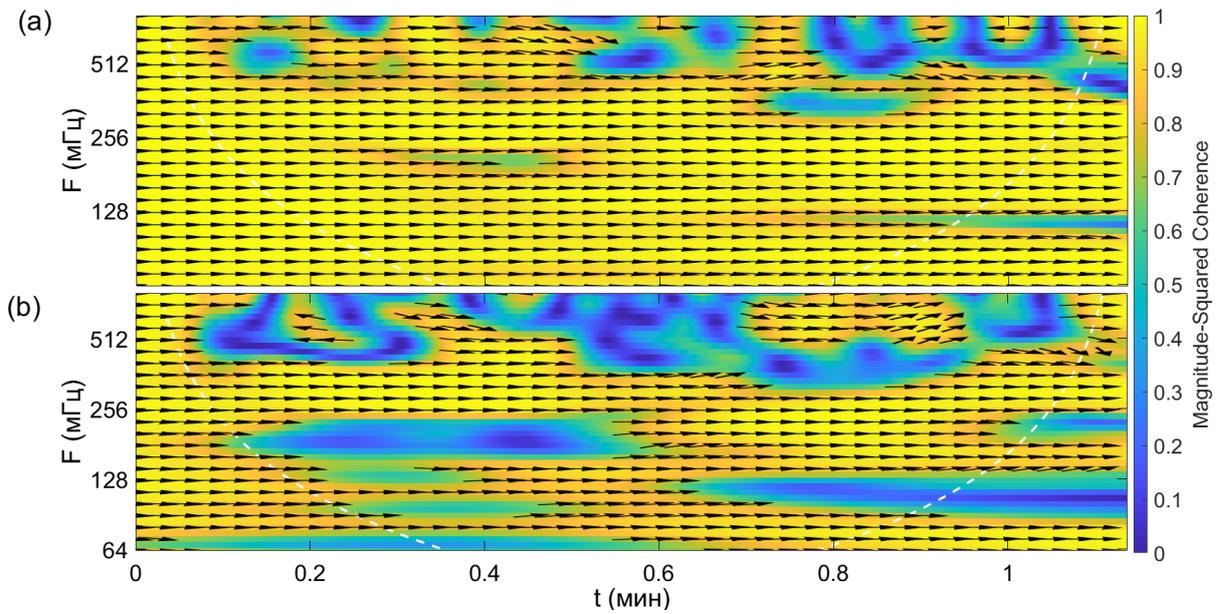


Рисунок 3.4: Картина вейвлет-когерентности (WCH) для волонтера Vol№2, вычисленная для пары сигналов PPT1 и PPT2 в случае пальцевых фотоплетизмограмм двух пальцев одной руки (панель (a)) и пальцев правой и левой руки (панель (b)).

Описанный выше результат не позволяет понять, на каком участке сосудистого русла формируется основной вклад дыхательного ритма. Для выяснения этого вопроса была выполнена отдельная серия экспериментов, направленная на поиск частотно-временных областей взаимосвязи вариабельностей пульсовых волн для микроциркуляции правой и левой руки. С этой целью, сигналы PPG регистрировались с указательных пальцев как одной, так и обеих рук и вычислялись значения задержек времен прохождения пульсовой волны (величина PPT) по отношению в R-зубцу ЭКГ как общей реперной точке.

Для данного эксперимента было получено практически одинаковое среднее значение корреляции, однако, его распределение в частотно-временной области различно.

На Рис. 3.5 проиллюстрированы две типичные ситуации (Vol1 и Vol2. Разница в частотно-временной локализации взаимосвязи очевидна: для Vol1, панель (a), WCH в диапазоне частот  $[0.2; 0.35]$  Гц преобладает по значениям над значениями диапазона  $[0.05; 0.2]$  Гц, имеет синфазный характер и стабильна во времени. В случае с Vol2, панель (b), напротив, WCH имеет более высокие значения в диапазоне  $[0.05; 0.2]$  Гц, и относительно низкие в частотном диапазоне  $[0.2; 0.35]$  Гц (высокие значения, сравнимые с WCH высокочастотного диапазона, нестабильны во времени). По рассматриваемой выборке было обнаружено, что характер когерентности носит индивидуальный характер. Тем не менее, во всех случаях картина когерентности разделяется на диапазоны, в которых в той или иной степени наблюдается высокая частотная взаимосвязь синфазного характера. Результаты представлены на Рис. 3.5 (c),

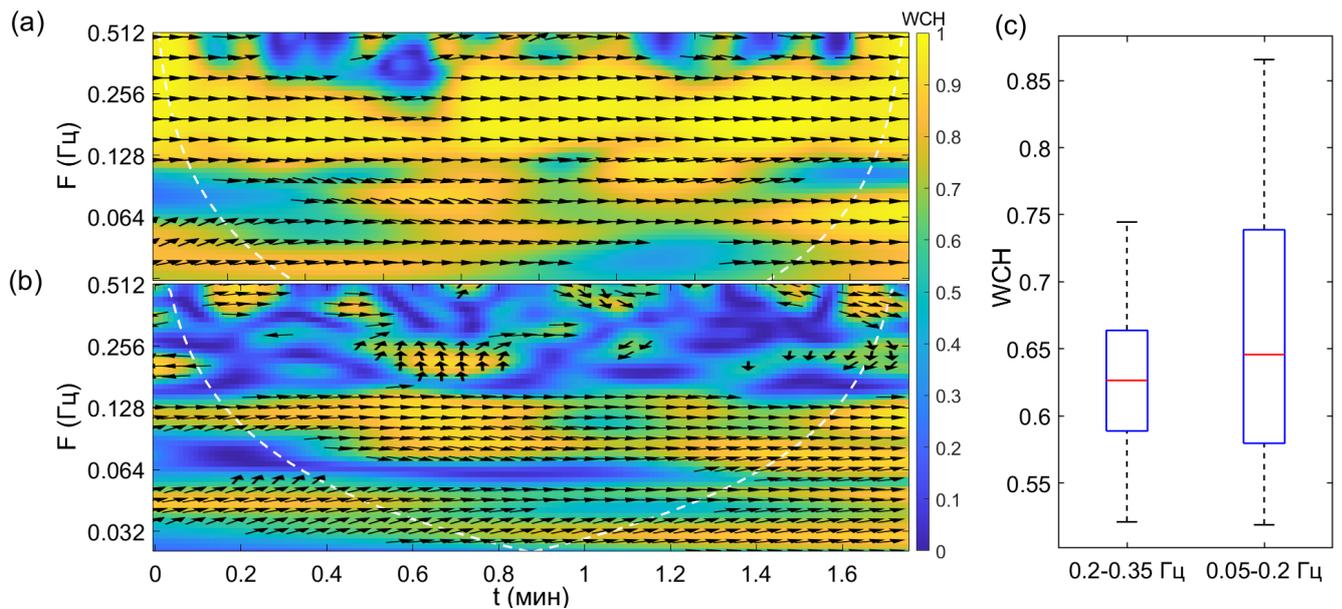


Рисунок 3.5: К вопросу о индивидуальных особенностях линейной корреляции вариабельностей ПВ в контлатеральных конечностях. Значения вейвлет-когерентности (WCH) для волонтера Vol№1 (панель (a)) и Vol№2 (панель (b)), вычисленные для пары сигналов PPT1 и PPT2 в случае пальцевых фотоплетизмограмм правой и левой руки. Статистика усредненных значений WCH по диапазонам частот (панель (c)). Критерий Манна-Уитни показал отсутствие статистических различий ( $p < 0.05$ ).

где показана статистика значения WCH по 10 волонтерам для двух рассматриваемых диапазонов. Математическое ожидание WCH по диапазону  $[0.05; 0.2]$  Гц оказывает несколько ниже таковой в полосе  $[0.2; 0.35]$  Гц. Используя непараметрический критерий Манна-Уитни, доказано, что нулевая гипотеза о равенстве средних по выборке подтверждается. При этом дисперсии обоих анализируемых величин имеют высокие значения (более 20% от величины). Как видно при рассмотрении отдельных случаев, в дисперсию вносит вклад как частотная, так и временная нестабильность значений функции когерентности. Одно из предположений, возникающее при полученном результате, заключается в том, что пульсовая волна, доходя до точек регистрации, претерпевает изменения в следствие процессов, которые возникают на отдельных сегментах сосудистого русла и эти изменения имеют свои частотно-временные особенности для каждого отдельного случая. Это могут быть как центральные механизмы регуляции, приходящие с некоторой фазовой задержкой в разные конечности, так и локальные механизмы на пути прохождения ПВ. Стоит также отметить, что в ряде случаев наблюдалось слияние двух областей высокой WCH, и разделить диапазоны не представлялось возможным.

Тот факт, что частота одной из областей высокой синфазной когерентности соответствовала средней частоте дыхательного ритма, дал предпосылки для эксперимента с регули-

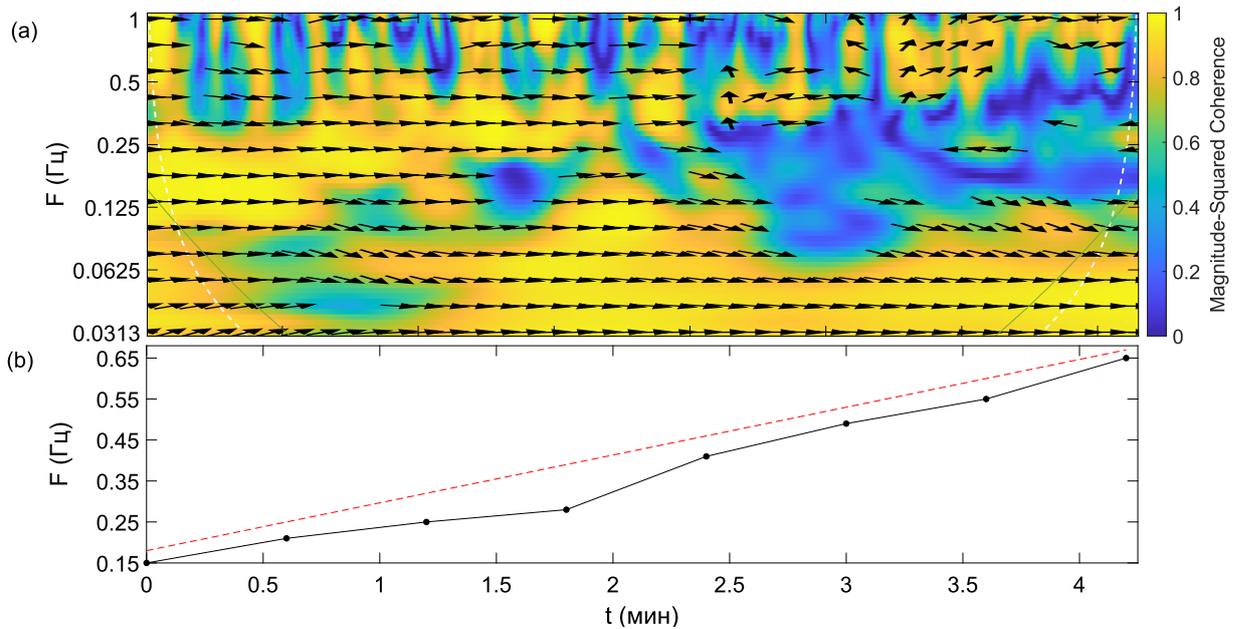


Рисунок 3.6: Результаты эксперимента с регулируемым дыханием для волонтера Vol№1. Панель (a): Вейвлет-когерентность РТГ контралатеральных конечностей в случае пальцевых фотоплетизмограмм. Панель (b): динамика значений максимума корреляционной функции, усредненных по временному окну шириной 0.7 минут (черные точки) и частота дыхания (красная пунктирная линия). Можно видеть, что широкий диапазон взаимосвязи по мере увеличения частоты дыхания визуально "раздваивается". Одна полоса остается постоянной по частоте (диапазон около 0.1 Гц), а другая увеличивает свою центральную частоту до 1 Гц вслед за частотой дыхания.

регулируемым дыханием. Контроль частоты дыхания проводился непосредственно испытуемым с помощью программы «Flying ball» (C# Visual Studio 2017), разработанной в ходе данной работы. Изменения частоты дыхания проходило в пределах 0.18 – 0.67 Гц. На Рис. 3.6 (a) можно видеть, что широкий диапазон взаимосвязи при пониженной частоте дыхания (первая минута эксперимента) по мере увеличения частоты дыхания визуально "раздваивается". Одна полоса остается постоянной по частоте (диапазон около 0.1 Гц), а другая увеличивает свою центральную частоту до 1 Гц. Динамика максимума оконной корреляционной функции представлена на Рис. 3.6 (b): корреляция в диапазоне высоких частот постепенно увеличивает свою локализацию синхронно с увеличением частоты дыхания. При этом частоты в фиксируемых временных точках отличаются по значениям, но имеют схожие аппроксимации. Таким образом, колебания в диапазоне [0.2; 0.35] Гц являются дыхательно зависимыми.

Анализируя результаты, можно прийти к выводу, что существует необходимость более детального анализа колебаний ПВ и наблюдений в других локациях сосудистого русла: от центра к периферии.

### 3.1.3 Вейвлет-когерентность скорости распространения пульсовых волн в кистях контралатеральных конечностей

В данной разделе мы обращаемся к задаче численного анализа данных РТТ, полученных одновременно с ограниченных участков правой и левой руки, а именно: времени распространения ПВ по сосудистому руслу на участках от запястья до первой фаланги пальца. Аналогично предыдущим экспериментам данной главы, целью являлся поиск общего компонента флуктуаций, что может помочь выявить вклад системного механизма регуляции в исследуемый участок СР. Для достижения обозначенной цели был применен метод вейвлет-когерентности. Регистрация пульсовых сигналов проводилась с использованием фотоплетизмографических датчиков, описание и схемы расположения которых, а также предварительная цифровая обработка регистрируемых сигналов изложены в Главе 2. Типичные примеры временных рядов РТТ показаны на Рис. 3.7.

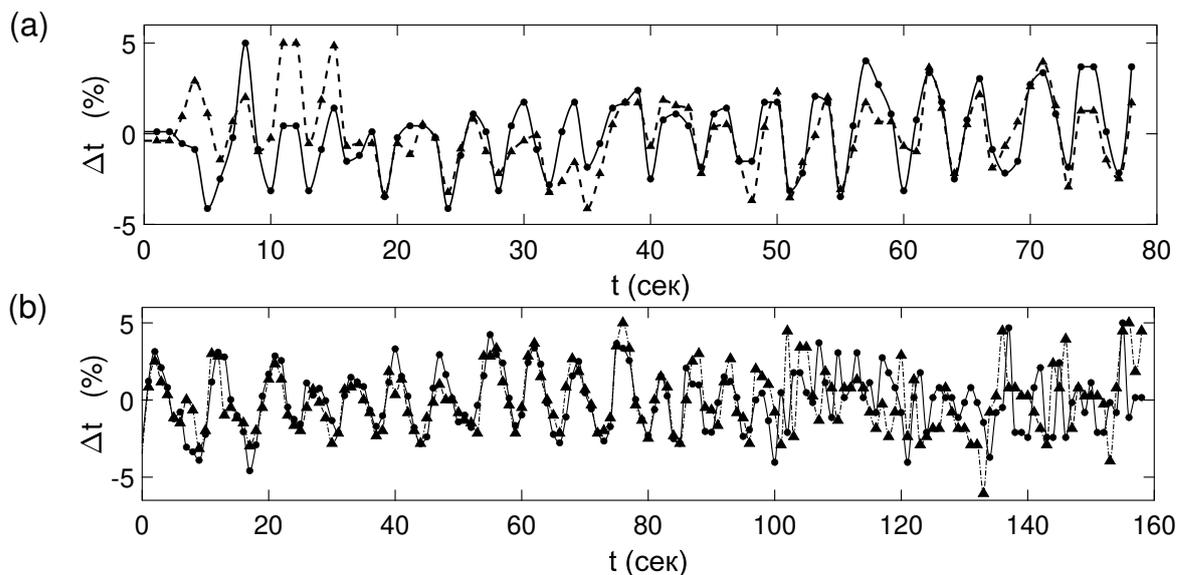


Рисунок 3.7: Типичные формы сигналов пары временных рядов ( $\Delta t_i$ ,  $\Delta t_j$ ), полученные в состоянии физиологического покоя (а) и во время дыхательной пробы (б), примененной начиная с  $t = 90$  сек. Значения  $\Delta t$  выражены в процентах от соответствующего среднего значения РТТ. Сигналы левой и правой руки показаны маркерами круглой и треугольной формы соответственно. Сплошные и пунктирные линии показывают аппроксимацию кубическим сплайном.

#### Результаты при свободном дыхании

Размах обнаруженных колебания значения РТТ (Рис. 3.7, а) составил около 10% от средних значения РТТ в условиях физиологического покоя. Две верхние панели на Рис. 3.8 иллюстрируют ритмические компоненты, которые можно обнаружить в сериях временных

интервалов для левой (панель а) и правой (панель b) рук. В (а) есть две ярко выраженные области активности: одна расположена в диапазоне частот  $0,2 \dots 0,4$  Гц, а другая - в более низких частотах, в пределах от  $0,05$  до  $0,2$  Гц. Для правой руки есть аналогичная область при  $0,2 \dots 0,4$  Гц, однако низкочастотная активность значительно менее выражена (пониженные значения вейвлет-коэффициентов) и наблюдается в диапазонах  $0,09 \dots 0,1$  Гц и  $0,06 \dots 0,08$  Гц. Визуально можно оценить, что рассчитанные вейвлет-картины для двух рук очень похожи, но не идентичны.

Средняя и нижняя панели на Рис. 3.8 показывают результаты XWT и WCH соответственно. Оба метода четко указывают на высокую степень когерентности вблизи частоты  $f = 0,25$  Гц, как по амплитудам (интенсивный желтый цвет кодирует высокие значения), так и по фазовым отношениям (на обеих панелях на этой частоте наблюдается только синфазное поведение). Разница в результатах может быть связана с различием в абсолютных значениях для ненормированной (XWT) и нормированной (WCH) корреляции. Таким образом, можно сделать вывод, что для измерений в состоянии физиологического покоя оба метода (XWT и WCH) показывают высокую когерентность в одинаковом диапазоне частот, который, возможно, отражает ритм дыхания, модулирующий артериальное давление и, следовательно, тонус сосудов.

### Результаты дыхательной пробы

Предполагая, что регистрируемые колебания РТТ связаны с дыхательным ритмом, была проведена дыхательная проба задержки дыхания (на вдохе). Как можно наблюдать на Рис. 3.8, b, сигналы РТТ также имеют вариабельность, которая составила около 8% от среднего значения. То же показывают коэффициенты соответствующих вейвлет-преобразования (Рис. 3.9, а, b). При задержке дыхания, колебательная активность в диапазоне  $0,2 - 0,4$  Гц полностью не исчезает, но становится более разбросанной по частотам. Визуально изменение взаимосвязи двух сигналов при дыхательной пробе можно проследить, построив кросс-спектр вейвлет-коэффициентов (Рис. 3.9, с). Важно отметить, что в нормальном состоянии взаимосвязь, наблюдаемая в полосе  $0,1 - 0,25$  Гц, имеет синфазный характер. В период задержки дыхания значение корреляции несколько снижается (на 20% от первоначального уровня), но также имеет высокий уровень по абсолютному значению. Однако синхронность полностью пропадает, отсутствует постоянный сдвиг фаз и теряется частотная локализованность. Для подтверждения наличия перехода от высокой взаимосвязи к слабой в области  $0,1 - 0,25$  Гц, построена картина вейвлет-когерентности (Рис. 3.9, d). Подобно кросс-спектру,

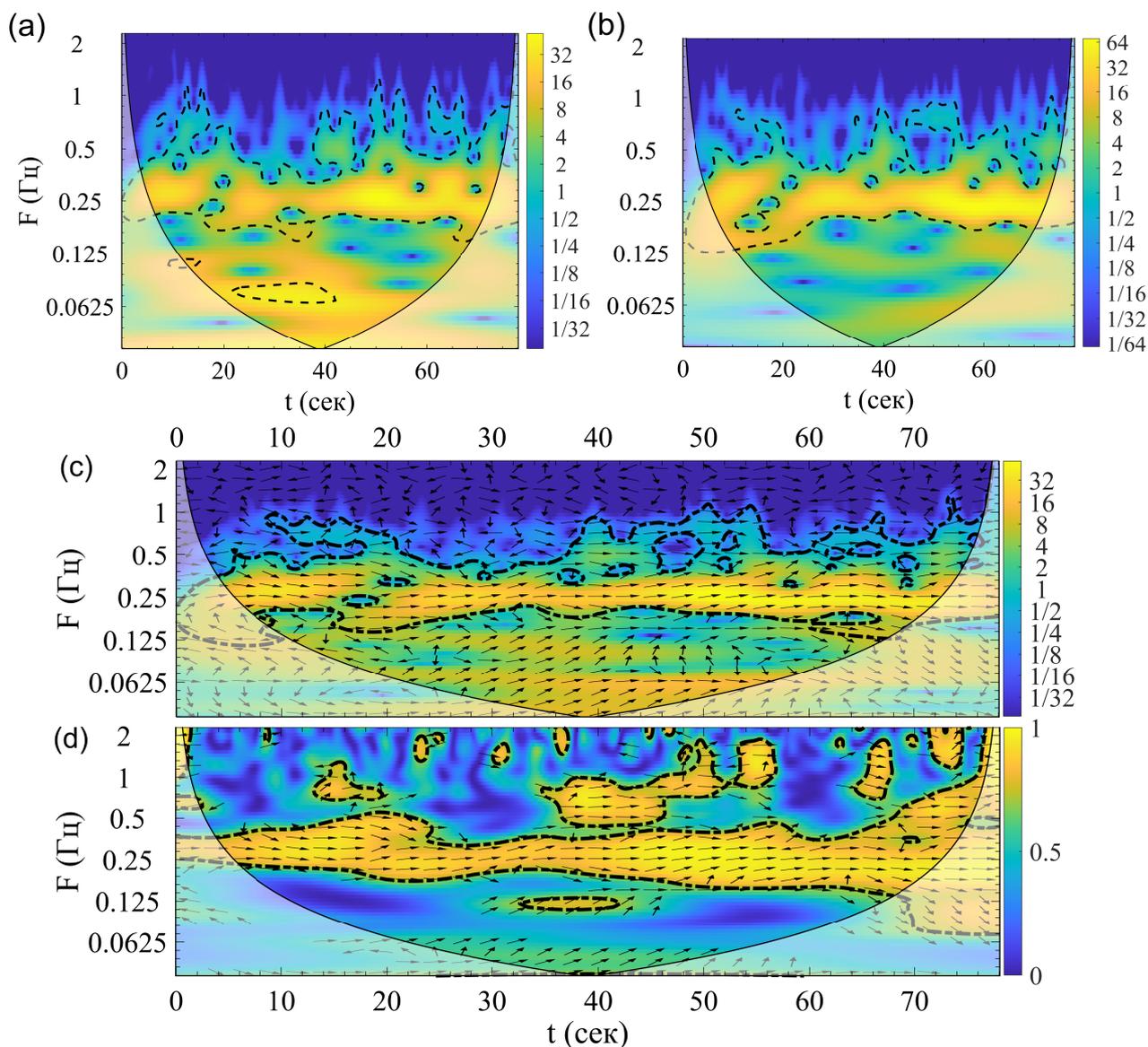


Рисунок 3.8: **Две верхние панели:** Результаты вейвлет-преобразования сигналов задержек пульсовых волн, записанных с левой (а) и правой (б) рук, где были обнаружены две и одна области высокой когерентности, соответственно. **Средняя панель:** Корреляция вейвлет-преобразований (XWT) для пары сигналов РТТ, записанных с левой и правой руки. В частотном диапазоне  $0.2 \dots 0.4$  Гц наблюдается синфазная (фазово-когерентная) динамика. **Нижняя панель:** Значения вейвлет-когерентности (WCH), вычисленные для пары сигналов РТТ, записанных с левой и правой руки. Подобно XWT, величина показывает высокую когерентность ( $|WCH| = 0.90 \dots 0.99$ ) в диапазоне частот  $0,2 \dots 0,4$  Гц.

до 90 секунды наблюдается высокая когерентность, однако теперь она проявляется в двух частотных областях: первая - в диапазоне от 0,1 до 0,25 Гц, вторая - от 0,04 до 0,06 Гц. В отличие от кросс-спектра в период задержки дыхания (90-160 сек) когерентность в области 0,1 – 0,4 Гц полностью пропадает, за исключением кратковременных участков повышенных значений WCH преимущественно противофазного характера, которые предположительно являются шумовыми компонентами и не участвуют в анализе.

Для сравнения распределения значений линейной корреляции были выбраны две области: [0.2 0.35] Гц и [0.05 0.2] Гц. На Рис. 3.10 (а) видно, что при свободном дыхании в высокочастотном диапазоне WCH имеет высокое значение (около 0.8 о. е.) и относительно небольшую дисперсию (менее 10% от медианы). В условиях задержки дыхания (ВН) сильное падение WCH для высокочастотного диапазона до 0.3 о. е. является показателем исчезновения линейной взаимосвязи между сигналами РТГ. критерий Манна-Уитни ( $p < 0.05$ ) показывает статистическое различие средних значений в рассматриваемых физиологических состояниях. В диапазоне [0.05 0.2] Гц также наблюдается уменьшение WCH при дыхательной задержки, однако статистический анализ не дает высокой вероятности отличий от контрольного состояния. Тем не менее, повышение дисперсии среднего значения WCH в данной частотной области говорит об изменениях в характере взаимосвязи. Гипотетически это может быть связано как с возбуждением ЦНС (симпатического нерва) в период задержки дыхания испытуемым, так и включением иных механизмов, что может послужить фокусом дальнейших исследований.

### **3.1.4 Вариабельность и вейвлет-когерентность сигналов скорости прохождения пульсовой волны по разным уровням сосудистого русла**

Исследования данного раздела проводились с целью дать количественную оценку вариабельности временной задержки ПВ при её прохождении по сосудистому руслу. Особенность заключалась в совместном анализе реографических сигналов в непосредственной близости от открытия аортального клапана и сигналов, которые регистрировались в удаленных точках от места возникновения пульсового импульса. Эксперименты были разделены на две части: поиск когерентности между сигналами РТГ и анализ её характеристик при ступенчатом изменении частоты дыхательного ритма.

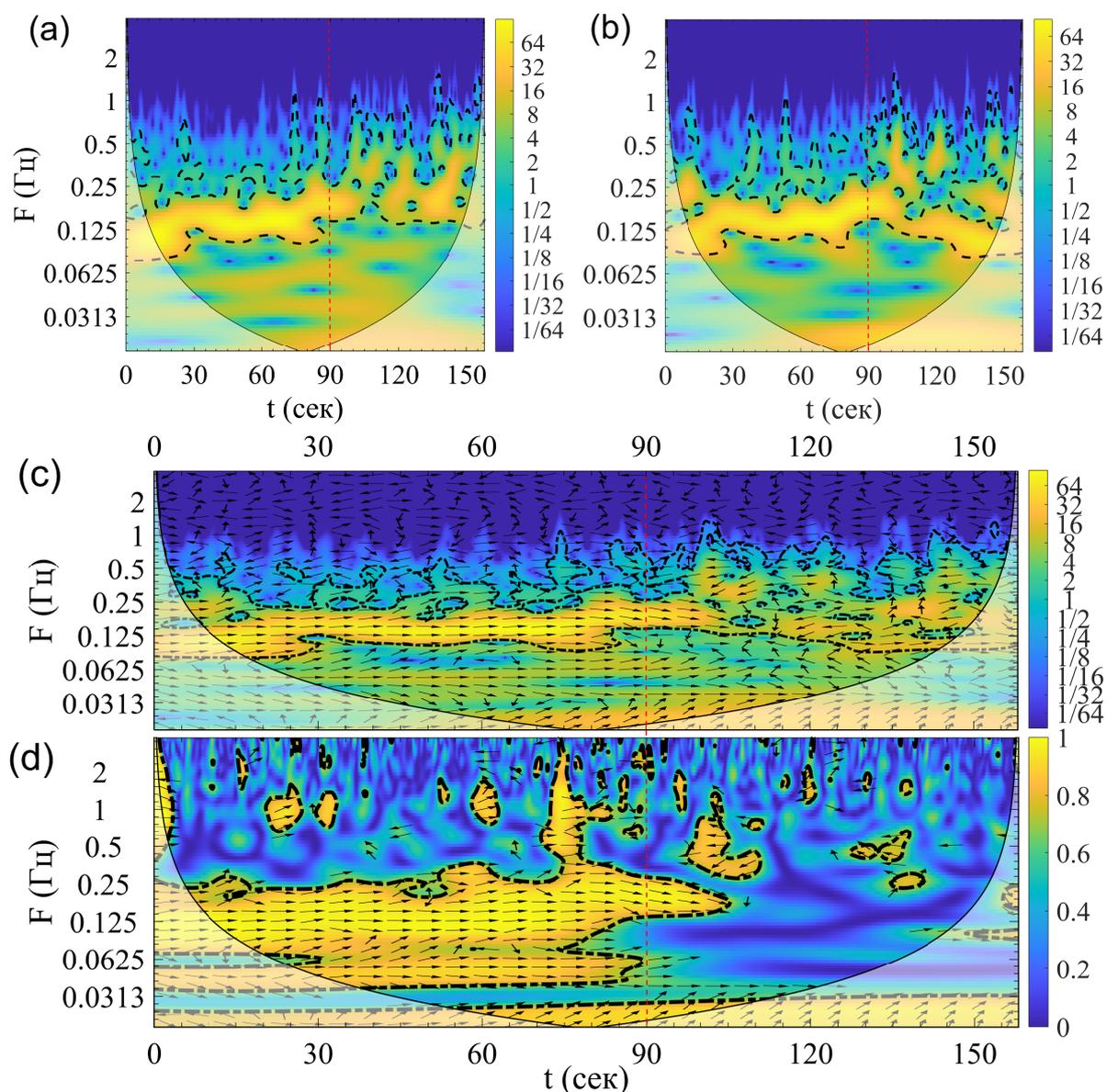


Рисунок 3.9: **Две верхние панели:** Результаты вейвлет-преобразования сигналов РТТ, записанных с левой (а) и правой (б) руки в ходе дыхательной пробы. Здесь и на панелях ниже момент времени остановки дыхания показан вертикальной пунктирной линией.

**Средняя панель:** Кросс-вейвлет-преобразование (XWT) для пары сигналов РТТ, записанных с левой и правой руки в ходе дыхательной пробы. В диапазоне частот 0,15...0,25 Гц динамика почти синфазная (фазово-когерентная) до остановки дыхания.

После этого сохраняется более слабая, но заметная когерентная активность в этом диапазоне частот. **Нижняя панель:** Значения вейвлет-когерентности (WCH), вычисленные для пары сигналов РТТ, записанных с левой и правой руки. Подобно XWT, эта величина показывает высокую когерентность в диапазоне частот около 0,2 Гц и дополнительно - около 0,05 Гц до момента остановки дыхания. В отличие от XWT, для WCH после этого момента когерентного поведения не наблюдается.

## Оценка вариабельности при свободном дыхании и задержке дыхания

На Рис. 3.11 представлена типичная динамика значений времен появления максимумов скорости пульсовой волны относительно соответствующих моментов сокращения желудочка сердца (времена прихода импульсов ПВ), извлеченные из центральной реограммы ( $\Delta OC$ ) и реограммы запястья ( $\Delta OW$ ). Для анализа вариабельности РТТ был использован коэффициент вариации, рассчитывающийся как нормированное среднеквадратическое отклонение анализируемых сигналов РТТ:  $VarOC$  и  $VarCW$  для участков прохождения ПВ от R-зубца ЭКГ до начала аорты (участок OC) и от начала аорты до запястья (участок CW).

На Рис. 3.12 показана динамика вариабельностей РТТ ( $VarOC$  и  $VarCW$ ) для пробы с задержкой дыхания для двух испытуемых (Vol№1 и Vol№2), являющихся типичными представителями встретившихся ситуации.

В состоянии покоя относительная вариабельность для Vol№1:  $VarOC \approx 0.05$  (5% от среднего значения  $\Delta OC$ ),  $VarCW \approx 0.16$  (16% от среднего значения  $\Delta CW$ ). При задержке дыхания вариабельности существенно снижаются:  $VarOC \approx 0.01$  (1%),  $VarCW \approx 0.04$  (4%). Несколько иную ситуацию показывают рассчитанные вариабельности для волонтера Vol№2. Значение вариабельности для  $\Delta CW$  при задержке дыхания в отличие от предыдущего случая, увеличило свое значение с  $VarCW \approx 0.06$  (6%) до  $VarCW \approx 0.30$  (30%). Однако визуально можно заметить изменения в частотном составе сигнала и потерю периодичности. Вариабельность для  $\Delta OC$  имеет схожую динамику с предыдущим случаем и составляет 4% в случае спокойного дыхания и 3% в случае задержки дыхания.

Исходя из того, что динамические свойства последовательностей РТТ при задержке дыхания меняются, следующим шагом было выделение частотных компонент, лежащих не ниже границы дыхательного ритма. Это было реализовано с помощью выделения базовой линии сглаживающим сплайном, результат для Vol№2 приведен на 3.14. При таком подходе можно говорить об относительном изменении амплитуд компонент, которые соответствуют основному ритму нормального состояния без учета вариабельности базовой линии ( $A_{OC}$  - для РТТ в начале аорты и  $A_{CW}$  - для РТТ на периферии крупных артерий). В данном случае  $A_{OC}$  понизилось в 1.5 раза, а  $A_{CW}$  - в 1.2 раза относительно спокойного дыхания.

На Рис. 3.13 (а) показаны средние значения  $VarOW$ ,  $VarOC$ ,  $VarCW$  по выборке из 16 испытуемых в нормальном состоянии (метка Norm на оси абсцисс) и с задержкой дыхания (метка ВН на оси абсцисс) без удаления базовой линии. Для общего пути распространения волны от R-зубца до периферии наблюдается увеличение вариабельности при дыхательной пробе и малоизменяющиеся значения вариабельности на отдельных участках сосудистого

русла. Гипотетически, увеличение variability связано с появлением высокоамплитудных низкочастотных колебаний во время дыхательной пробы. Это подтверждается при сопоставлении 3.13 (b). Как видно из Рис. 3.15, где представлена статистика для выборки 16 волонтеров, на всех выбранных участках сосудистого русла наблюдается уменьшение variability РТТ в отсутствие дыхания. Разница математических ожиданий проверена с использованием двухвыборочного t-критерия Уэлча для независимых выборок с разными дисперсиями и критерия Манна-Уитни. Таким образом, после удаления низкочастотных составляющих, становится возможным проследить динамику компонент с периодом не ниже 10 секунд. На общем участке R-зубец — запястье происходит уменьшение variability РТТ за счет уменьшения на двух составляющих участках. Можно отметить, что наибольшая дисперсия «дыхательных» колебаний РТТ (колебаний на исследуемой частоте: выше 0.1 Гц) наблюдается на участке аорта-запястье. Однако, чтобы определить вклад колебаний на двух участках регистрации в общий сигнал РТТ (от удара сердца до достижения ПВ артерии запястья), необходимо пронаблюдать разность фаз между  $\delta_{OC}$  и  $\delta_{CW}$ , что будет описано в следующем разделе главы.

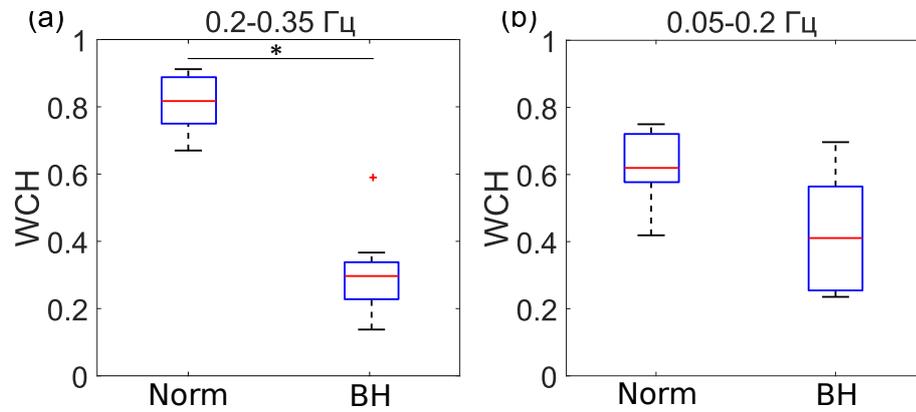


Рисунок 3.10: Прямоугольные диаграммы для средних значений WCH пары сигналов РТТ от запястья до пальца. Статистика проведена для выборки из  $N=10$  волонтеров в состоянии физиологического покоя (Norm) и в условиях задержки дыхания (BH) для двух частотных диапазонов усреднения (панель (a), панель (b)). Выбросы показаны метками (+) красного цвета. \*  $p < 0.05$ .

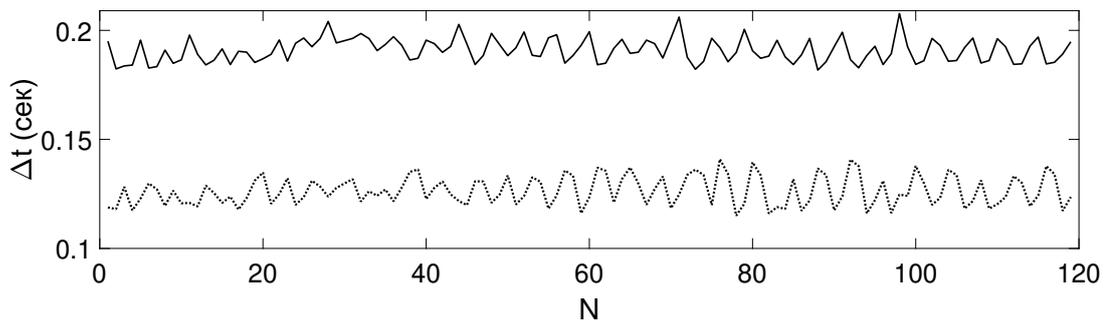


Рисунок 3.11: Времена задержек центральной (сплошная линия) и дистальной (пунктирная линия) ПВ относительно пика R-зубца ЭКГ ( $\Delta t_{OC}$ ,  $\Delta t_{OW}$ ), полученные в состоянии физиологического покоя, для каждого кардиоинтервала ( $N$ )

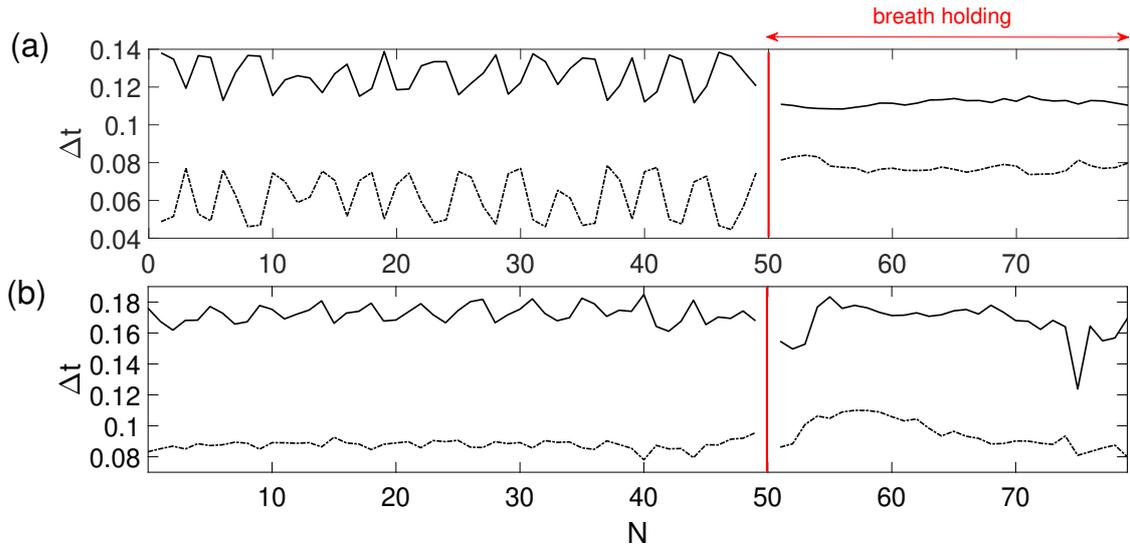


Рисунок 3.12: Последовательности времен прохождения ПВ по участкам Сердце — Аорта (сплошная линия) ( $\Delta t_{OC}$ ) и Аорта — Запястье (пунктирная линия) ( $\Delta t_{CW}$ ) для волонтера Vol№1 (a) и Vol№2 (b). Слева от красной границы — состояние физиологического покоя, справа — задержка дыхания на вдохе.

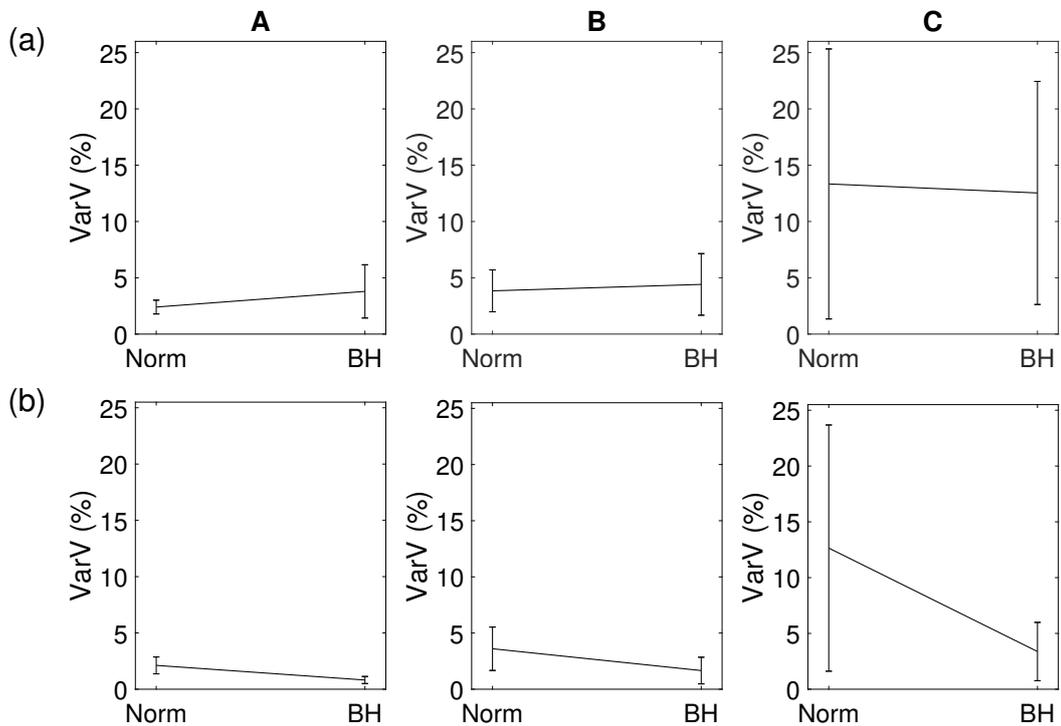


Рисунок 3.13: Средние значения и среднеквадратические отклонения (выборка из  $N=16$  волонтеров) для параметра вариальности РТТ до (строка панелей (a)) и после (строка панелей (b)) удаления базовой линии из сигнала РТТ. Столбец А — для РТТ на участке R-зубец — запястье (OW), столбец В — для РТТ на участке R-зубец — аорта (OC) столбец С — для РТТ на участке аорта — запястье (CW).

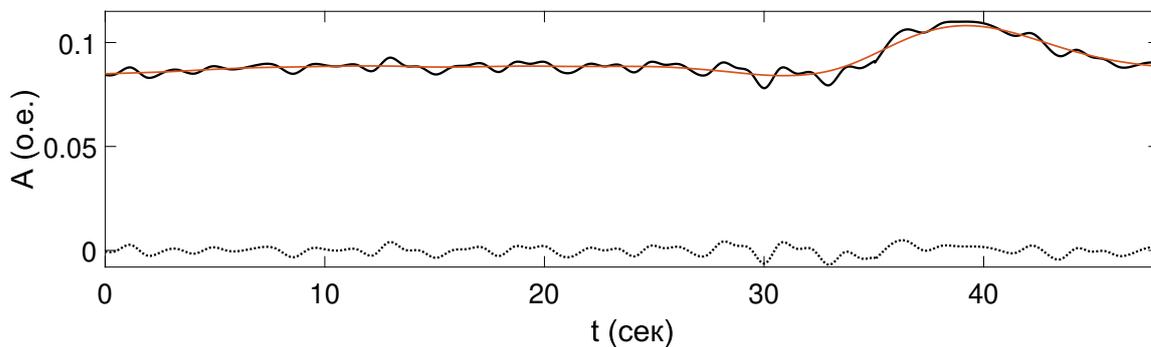


Рисунок 3.14: Этап удаления низкочастотной составляющей РТТ постоеием сглаживающего сплайна (параметр сглаживания  $s=0.5$ ). Показаны исходные колебания РТТ (сплошная линия черного цвета), сглаживающий сплайн (красная линия), результирующий сигнал после вычитания сплайна (пунктирная линия)

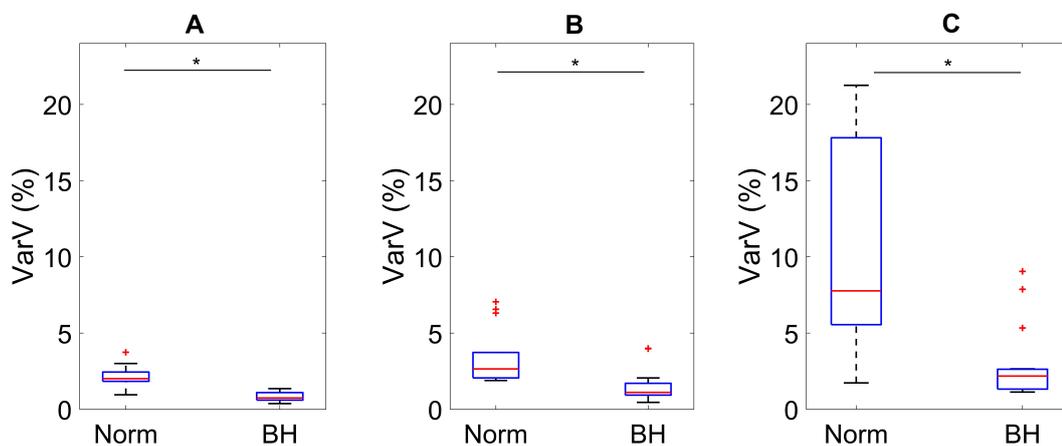


Рисунок 3.15: Прямоугольные диаграммы для значений вариальности РТТ для выборки  $N=16$  волонтеров в состоянии физиологического покоя (метка Norm) и в условиях задержки дыхания (BH). Столбец А: вариальность РТТ на участке R-зубец – аорта – запястье ( $VarOW$ ), столбец В: на участке R-зубец – аорта ( $VarOC$ ), столбец С: на участке аорта – запястье ( $VarCW$ ). Выбросы (полуторный квартиль) показаны метками (+) красного цвета. \*  $p < 0.05$ .

## Вейвлет-когерентность скорости распространения пульсовых волн центрального и дистального уровней

В общую вариабельность сигнала, определяющего время задержки периферических пульсовых волн от момента удара сердца (сокращения левого желудочка) центральное и периферическое звенья вносят разный вклад, как было показано в Разделе 3.1.4. Определение общих компонент и их фазовых отношений может помочь в решении вопроса о происхождении колебаний ВПРВ на рассматриваемых участках ССС.

Для поиска общих частотных компонент сигналов РТТ в условиях функциональных проб был использован метод Вейвлет-когерентности. Во всех встретившихся случаях ( $N = 16$ ) при свободном дыхании высокие значения когерентности наблюдались в диапазоне с максимумом на  $0.25 \pm 0.6$  Гц, что приблизительно соответствует частоте текущего дыхания. Во время задержки дыхания значения когерентности в анализируемой частотной области падали ниже 0.6 о.е. В прилежащих частотных диапазонах когерентность носила преимущественно индивидуальный характер. Показательные результаты преобразования для двух волонтеров показаны на Рис. 3.16. В случае волонтера Vol№1 (панель (а)) высокая взаимосвязь переходит в область ниже по частоте (0.15 Гц) и меняет фазу на  $\alpha = 30^\circ$ .

Исходя из полученных экспериментальных результатов, изложенных выше, можно предположить, что на участке от начала импульса до периферии существует общий (центральный) механизм регуляции СРПВ, связанный с дыхательным ритмом. Чтобы подтвердить гипотезу, были проведены эксперименты при ступенчатом изменении частоты дыхательного ритма. Контроль частоты дыхания проводился с помощью программы «Flying ball» (C Visual Studio 2017), созданной и разработанной в ходе данной работы. Изменения частоты дыхания проводились в пределе 0.16 – 0.6 Гц.

Обработка двумерной картины WCH содержала следующие этапы. 1. Бинаризация изображения WCH методом Отса (минимизация внутриклассовой дисперсии). 2. Удаление областей с малой площадью на бинарном изображении. 3. Детектирование максимальных значений по частоте в каждый момент времени.

Распределение значений вейвлет-когерентности (WCH) для волонтера Vol№1 представлен на Рис. 3.18. Отчетливо прослеживаются три диапазона высокой когерентности: первый находится на частотах ниже 0.06 Гц, второй: около 0.15 Гц и имеет нестабильный характер частотно-временной локализации, третий: выше 0.15 Гц и имеет незначительные разрывы лишь на переходных областях между сменой режима дыхания. Максимальные значения интересующего диапазона (выше 0.15 Гц) в каждый момент времени представлены на Рис. 3.18

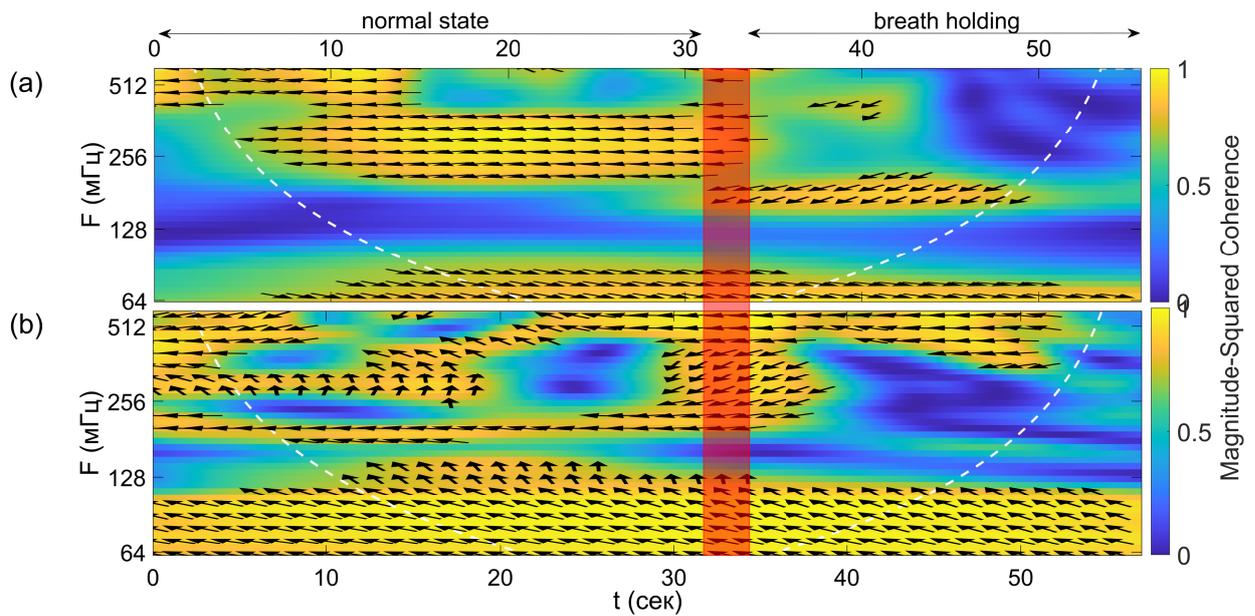


Рисунок 3.16: Значения вейвлет-когерентности (WCH) для волонтера Vol№1 (a) и Vol№2 (b), вычисленное для пары сигналов PTT ( $\delta OC$  и  $\delta OW$ ). Панель a: Величина показывает высокую противофазную когерентность в диапазоне частот [0.2 0.35] Гц в нормальном состоянии волонтера (normal state) и около 0.15 Гц при задержанном дыхании (breath holding). Панель b: наблюдается высокая противофазная когерентность в диапазоне двух полос частот [0.2 0.35] и узком диапазоне около 0.15 Гц в нормальном состоянии волонтера и отсутствие взаимосвязи в диапазоне от 0.15 - 0.3 Гц при задержанном дыхании. Переходный процесс (полоса красного цвета) не входит в детальный анализ.

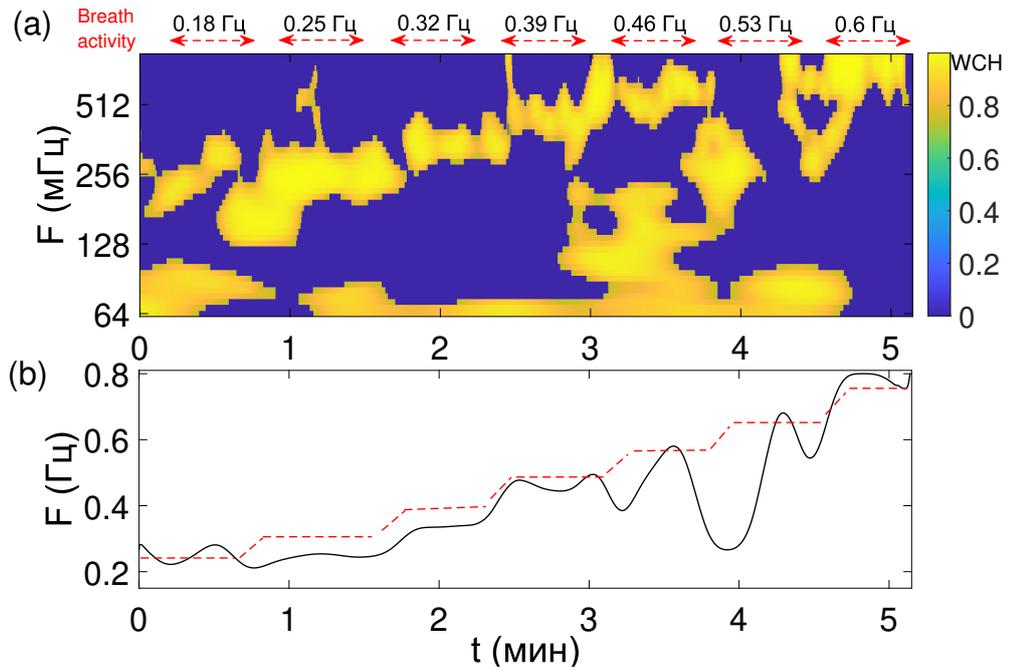


Рисунок 3.17: Связь частотно-временного поведения повышенных значений когерентности между ВПРВ разных участков СР с частотой дыхания. Панель (а): Вейвлет-когерентность между сигналами РТТ после удаления областей WCH малой площади. Панель (b): динамика максимума WCH в области частоты дыхательного ритма (0.16 – 0.6 Гц) и соответствующая частота дыхания (пунктирная красная линия).

(b), где наблюдается взаимосвязь частотного поведения между дыханием (красная пунктирная линия) и максимумом WCH (черная сплошная линия). В области дыхательных ритмов от 0.25 до 0.46 Гц разница между частотами минимальна и находится в пределах 5% от частоты дыхания. Отметим, что выше 0.5 Гц анализ затруднен вследствие близости к границе с частотой Найквиста ( $F_n \approx 0.5$  Гц), так как сигнала РТТ стробирован кардиоритмом. Зависимость между частотой максимума ( $F_{WCH}$ ) вейвлет-когерентности РТТ и частотой дыхания ( $F_{breath}$ ) для 7 испытуемых (круглые метки) показана на Рис. 3.17.

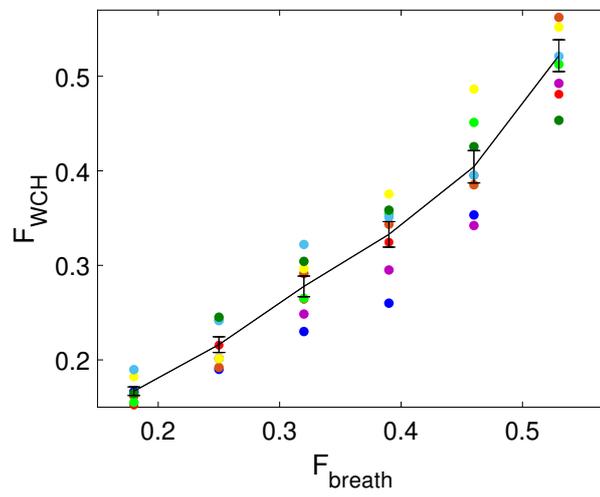


Рисунок 3.18: Частотная зависимость максимума ( $F_{WCH}$ ) когерентности РТТ от частоты дыхания ( $F_{breath}$ ) для 7 испытуемых (круглые метки).

## 3.2 Оценка стабильности формы пульсовых волн на разных уровнях сердечно-сосудистой системы

Эксперименты, описанные в данном разделе, были направлены на определение возможности восстановления формы центрального пульса по периферии. А именно, выполнялась оценка стабильности гармоник пульсовых волн, регистрируемых на разных участках сосудистого русла: аортального, периферического крупных артерий и микроциркуляторного. Разработанный для решения поставленной задачи метод анализа регистрации сигналов, описан в Главе 2.

Для получения пульсовых волн синхронно регистрировались реографические сигналы с трех точек на поверхности кожи человека: область проекции аорты (второе межреберье у левого края грудины), запястье левой руки (лучевая артерия), указательный палец левой руки (микрососуды).

Предобработка данных включала фильтрацию частот выше 25 Гц стандартными методами, удаление тренда сплайновым методом, описанном в Разделе 2, и сегментацию последовательности пульсовых волн на отдельные фрагменты, соответствующие кардиоинтервалам. Указанная сегментация производилась по временным координатам максимумов первой производной, как показано на Рис. 3.19 (а), для каждого единичного пульсового всплеска вычитался линейный тренд и проводилась передискретизация до  $N=64$  отсчетов. Таким образом, в результате описываемого этапа предобработки реографические сигналы были разбиты на единичные импульсы (фрагменты пульсовых волн, ФПВ), каждый из которых соответствует одному кардиоинтервалу. Набор ФПВ анализировался с помощью метода значимых компонент, подробно описанного в Главе 2.

На первом этапе определялось число значимых гармоник для каждого участка сосудистого русла. На Рис. 3.20 (а) представлен спектр мощности для усредненных по кардиоинтервалам пульсовых волн с трех участков регистрации. Отметим, что для периферических пульсовых волн гармонический состав заметно шире, чем для аортальных. Можно видеть, что спектр центрального пульса, который показан сплошной линией, быстро спадает по мере увеличения номера гармоники. Основные компоненты для периферии определены семью значимыми гармониками. Для центрального пульса их количество не превышает 5. Стоит подчеркнуть, что при выбранном количестве отсчетов для единичных фрагментов ПВ (64 отсчета) наличие одной или двух гармоник можно считать существенным отличием в спектральной области. Отметим, что сигнал запястья в данном случае имеет наиболее сложную

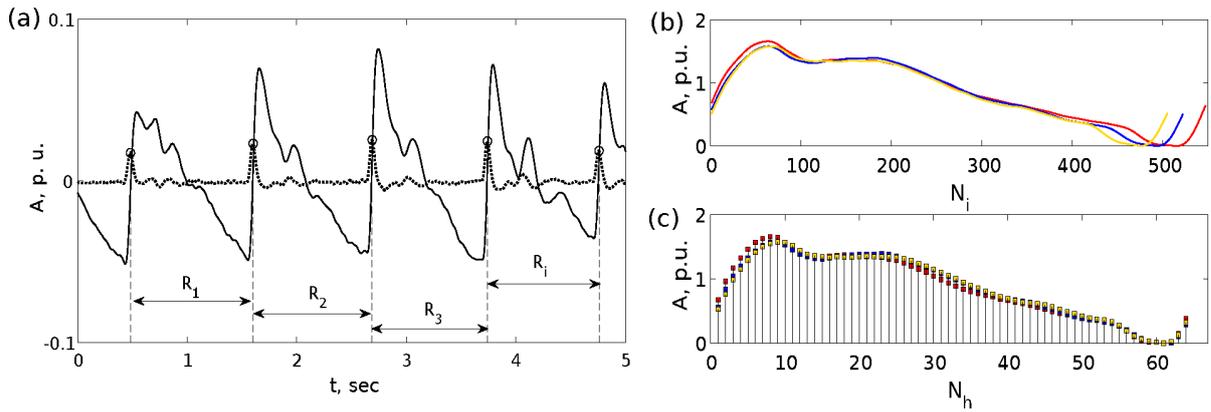


Рисунок 3.19: Подготовительный этап обработки реографических сигналов: (а) - сегментация ПВ по экстремумам первой производной; (b) - фрагменты пульсовых волн, полученные из центральной (аортальной) реограммы на отрезках от максимума производной текущего импульса до максимума производной следующего, имеют различную длину; (с) - передискретизированные фрагменты имеют одинаковую длину, в каждом фрагменте  $N=64$  отсчета.

структуру в сравнении с центральной волной и волной микроциркуляции пальца руки, что выражается в повышенном числе значимых компонент.

Для оценки того, какое количество информации о форме исходного импульса теряется при усечении спектра, было проведено обратное Фурье-преобразование. В качестве количественной характеристики рассматривали разность между обратным преобразованием с полным набором 32 гармоник и обратным преобразованием с усеченным набором гармоник, а также рассчитывали суммарное среднеквадратическое отклонение (STD) восстановленной волны от исходной. По зависимости STD от выбора числа восстанавливаемых гармоник, показанной на Рис. 3.20 (с), можно заключить, что при восстановлении не менее 8 гармоник для периферических волн и 5 гармоник – для центральных STD не превышает 5% от мощности сигнала (в частных случаях, в зависимости от индивидуальных особенностей сигналов, как показано на Рис. 3.20 (с), доходит до 10%, однако быстро падает на этом интервале гармоник). По итогам данного анализа можно заключить, что число значимых гармоник, как правило, не превышает 5 и во всех случаях не превышает 8. Соответствующая область выделена серым на 3.20 (а).

На Рис. 3.21 (а), (b), (с) визуализированы картины распределения вариабельности гармоник для испытуемых V1, V2, V3, которые являются представителями наиболее распространенных встретившихся случаев. Для всех волонтеров значимыми являются первые 8 гармоник для периферии и 4 – для аорты (по 5% порогу). Из-за своей малой амплитуды 5

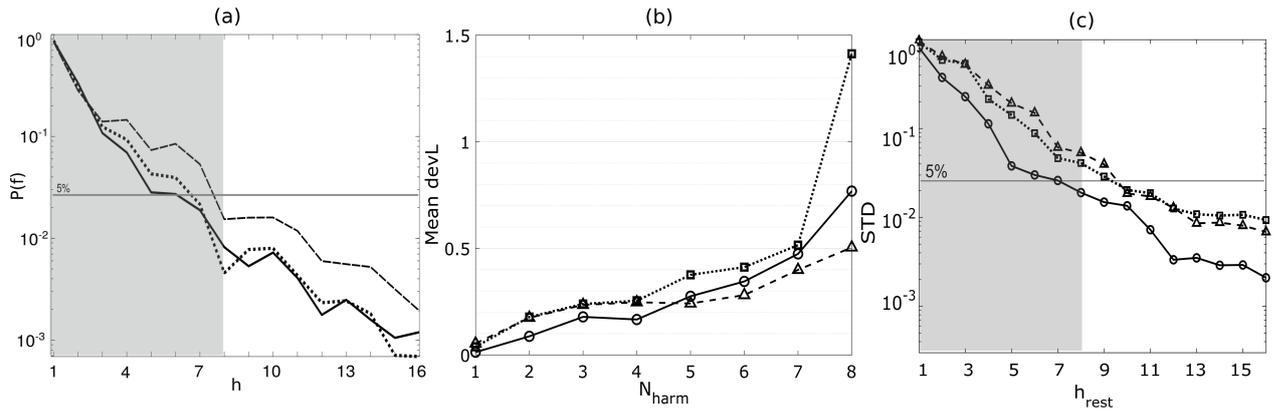


Рисунок 3.20:

Спектральный состав и вариабельность спектральных компонент ПВ: (а) – спектральная мощность усредненной формы пульсовых волн по 30 кардиоинтервалам, полученных с аорты (сплошная линия), микроциркуляции пальца (точки), лучевой артерии (пунктирная линия). (б) – значения отклонения, усредненные по выборке из 16-ти испытуемых первых 10 гармоник разложения Фурье для центральных ПВ (круглые метки), ПВ запястья (треугольные метки), ПВ пальца (квадратные метки). Серой заливкой выделена область значимых гармоник, (с) – зависимость относительного среднеквадратичного отклонения (STD) от количества восстанавливаемых гармоник по 30 кардиоинтервалам, полученных с аорты (сплошная линия), микроциркуляции пальца (точки), лучевой артерии (пунктирная линия)

– 8 гармоники при визуализации образуют нечитаемое пятно в области начала координат и потому не приведены на рисунке.

Анализируя результаты, показанные на Рис. 3.21 и Рис. 3.22, можно заключить, что вариабельность гармоник центральной пульсовой волны во всех случаях имеет небольшое значение, в то время как однозначного характера для периферических определить нельзя. Так, у испытуемого V1 наблюдается наибольшая нестабильность пальцевого пульса по отношению к лучевому на всех анализируемых гармониках (за исключением 3-й гармоники, что связано с индивидуальной особенностью). У V2, напротив, гармоники пульса с пальца более стабильны, чем с запястья, и по величине разброса схожи с центральным пульсом. Наконец, у V3 наблюдается одинаковый разброс  $devL$  для периферических волн. Во всех случаях с увеличением номера гармоники (что соответствует более высоким частотам) нестабильность растет, и усиливаются индивидуальные особенности поведения вариабельности.

Подобные индивидуальные особенности вариабельности гармоник дают разный вклад в общее распределение разброса  $devL$ . На Рис. 3.20 (б) показаны усредненные по 16 волонтерам значения отклонений  $devL$ . Очевидно, что первые 4 гармоники центральной пульсовой волны заметно стабильнее соответствующих гармоник периферических волн. Далее, на 5-й, 6-й, 7-й гармониках, стабильность переходит к сигналу лучевой артерии, однако необходимо заметить, что соответствующие гармоники аортального уровня имеют малую амплитуду

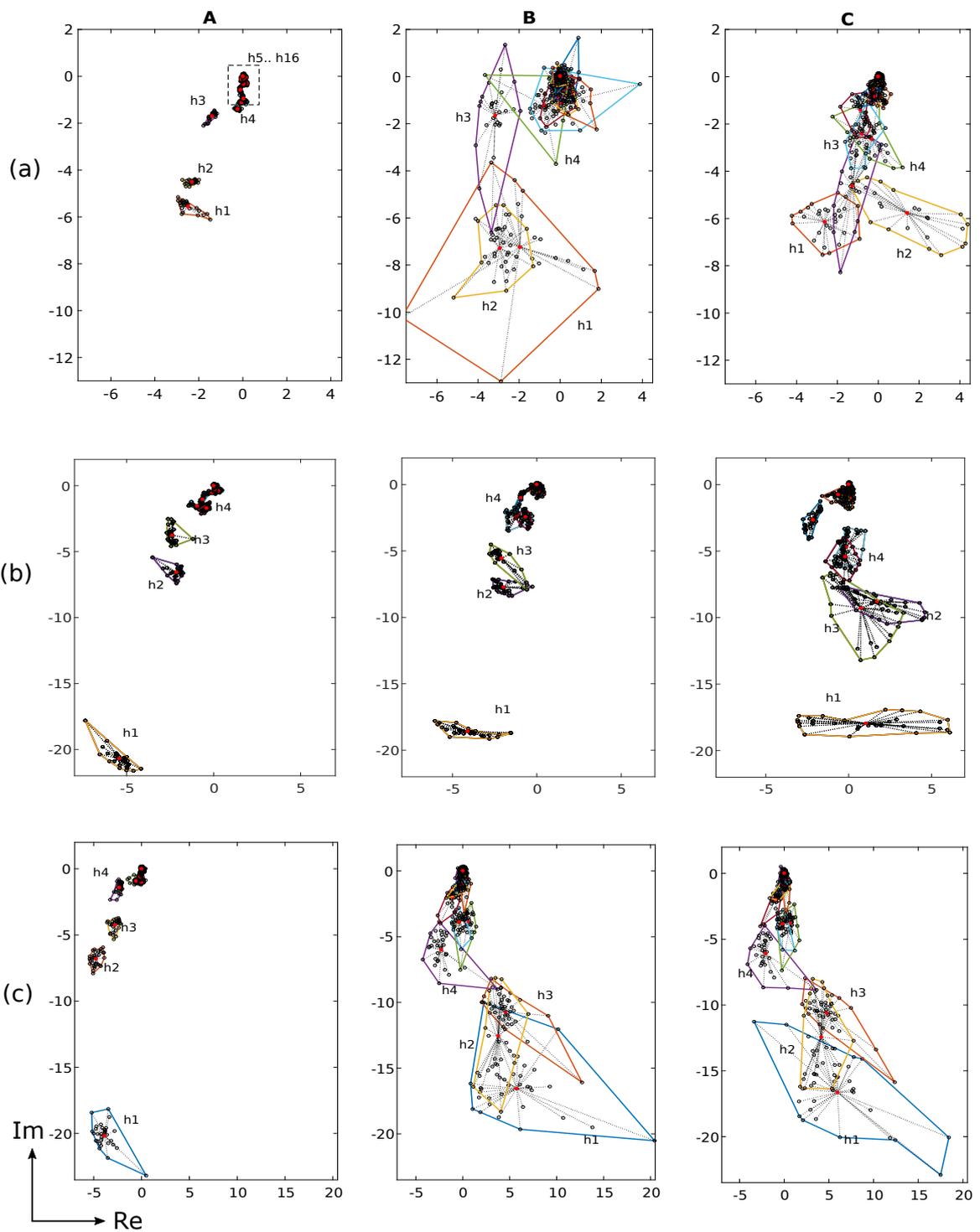


Рисунок 3.21: Вариабельность гармоник пульсовых волн. Запись с аорты, пальца и запястья (колонки А, В, С соответственно) для волонтеров (а) V1, (б) V2, (в) V3. Черные точки соответствуют комплексным значениям гармоник  $h_1, \dots, h_f$ ; цветные линии визуализируют полигон, в пределах которого колеблется вектор гармоника; расстояние конца вектора от соответствующего среднего значения центра масс показаны пунктирными линиями

и мощность. Вариабельность более высоких компонент превышает порог 0.5 от амплитуды самих гармоник, что определяет их нестабильность.

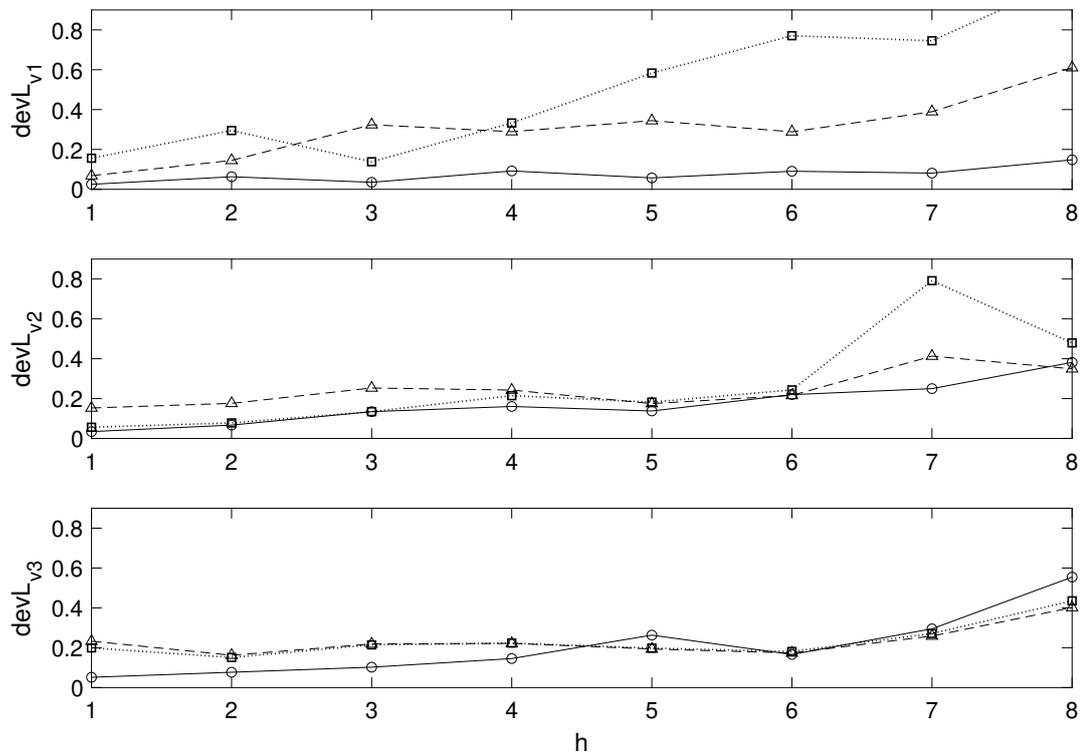


Рисунок 3.22: Вариабельность гармоник пульсовой волны в зависимости от их номера как среднее отклонение по 30 кардиоинтервалам: запись с аорты (круглые метки), пальца (квадратные метки), лучевой артерии (треугольные метки) для волонтеров V1 (верхняя панель), V2 (средняя), V3 (нижняя)

### 3.3 Выводы по Главе 3

На физиологических сигналах было показано, что непрерывное вейвлет-преобразование является удобным инструментом анализа сигналов, дающее наглядное представление особенностей нестационарности в частотно-временном пространстве. Использование кросс-вейвлет спектра и вейвлет-когерентности дает возможность совместного анализа двух физиологических сигналов РТТ.

На отдельных примерах показано, что взаимосвязь имеет индивидуальные для каждого испытуемого особенности частотно-временной локализации и фазового сдвига, которые способен выявить метод вейвлет-когерентности. Для всей выборки надена сильная взаимосвязь между РТТ правой и левой руки в диапазоне  $[0.2 \ 0.35]$  Гц в состоянии свободного дыхания. Этот результат свидетельствует о наличии центрального механизма колебаний в рассматриваемом диапазоне. Корреляция второго диапазона ( $[0.05 \ 0.2]$  Гц) в среднем имеет несколько меньшее значение, однако также является значимой.

Проба с задержкой дыхания показала изменения амплитуды и частотной локализации взаимосвязи сигналов РТТ запястьев правой и левой руки. Показано, что в условиях отсутствия дыхания между ними пропадает локализованная частотная взаимосвязь. Сравняя фазы двух колебаний на каждом масштабе преобразования с помощью комплексного вейвлета Морле регистрируется переход от синфазного режима (в нормальном состоянии) в режим с хаотическим сдвигом фаз (в период задержки дыхания). Таким образом, отсутствие высоких значений функции когерентности в период задержки дыхания может говорить о респираторной зависимости синхронных колебаний в этом диапазоне частот. Однако, как показывают непосредственно вейвлет-картины и кросс-спектр, колебания в этом диапазоне частот частично сохраняются, но изменяется распределение мощности по частотам и фазы колебаний.

Усредненная по 10 волонтерам амплитуда варибельности ВПРВ составила около 10% от среднего значения в условиях физиологического дыхания, и пониженное значение (7%) при задержке дыхания. Таким образом, разница в амплитуде колебаний незначительна.

Статистически показано (критерий Манна-Уитни для зависимых выборок), что математические ожидания вейвлет-когерентности для двух состояний различаются. Учитывая разный характер когерентности, можно заключить, что варибельности РТТ при задержке дыхания имеют иную природу возникновения, нежели варибельности РТТ в физиологическом покое. Сильное уменьшение значений когерентности при физиологической пробе

задержки дыхания свидетельствует о низкой связи процессов, вызывающих регистрируемые колебания.

Таким образом, колебания в полосе  $[0.2 \ 0.35]$  Гц можно отнести к проявлениям центрального регуляторного механизма, возникающего на всех исследуемых уровнях ССС.

Проведенное исследование с использованием метода значимых компонент выявило существенные отличия в стабильности формы пульсовых волн, регистрируемых на разных участках сосудистого русла, что выражается в разной степени variability их основных компонент. Важно, что центральный пульс при этом имеет меньшее число значимых гармоник по сравнению с дистальным, а на первых 4 гармониках, содержащих основную мощность сигнала, обладает большей стабильностью.

Полученные количественные данные о стабильности гармоник центральной пульсовой волны могут быть использованы в ходе дальнейшего построения передаточной функции в задаче по восстановлению формы центрального пульса на основе дистальных измерений.

Сравнение пульса лучевой артерии с микроциркуляторным пульсом, регистрируемым на фаланге пальца, показало разный характер variability в зависимости от индивидуальных особенностей. Здесь следует подчеркнуть, что индивидуальные особенности вклада различных регуляторных механизмов в форму не позволяют отнести один из этих двух способов регистрации к наиболее стабильному.

## Глава 4

# Бесконтактное детектирование и цифровая обработка трехмерных сигналов пульсовой волны

### 4.1 Вводные замечания

В данной главе описываются разработанные методы цифровой обработки пульсового сигнала при использовании бесконтактных методов его регистрации.

Первый раздел посвящен разработке экспериментальных методик регистрации пульсовых волн, которые должны обеспечить одновременный захват нескольких близкорасположенных участков сосудистой сети. Мотивация к подобной задаче описана в Главе 1, здесь мы остановимся только на основных моментах. Наиболее популярные методы неинвазивной регистрации ПВ, такие как фотоплетизмография и реография, способны дать лишь информацию, усредненную по большой площади объекта (больше, чем размер крупного сосуда). Подобные методы используют датчики, в устройстве которых изначально заложено суммирование по относительно большой площади, прилегающей к поверхности электрода, и выводе одномерного сигнала ПВ. Трехмерные сигналы возникают, когда методика съема не подразумевает грубого пространственного усреднения, что помогает достичь большего разрешения по пространству (на масштабе отдельных сосудов). Обычно такими свойствами обладают бесконтактные методы, что и объясняет выбор задач для этой и следующей глав.

Немаловажно отметить, что с практической точки зрения существует стремление удаленного мониторинга ПВ, когда детектор не имеет прямого контакта к биообъектом. Одна из

технически простых методик основана на применении видеокамеры в качестве детектора и источников света с длинами волн поглощения эритроцитами.

Таким образом, глава направлена на разработку методов бесконтактной регистрации трехмерных данных, в которых заложена информация о пульсовой волне: 1) в режиме захвата прошедшего света через сеть мелких сосудов (анализ интенсивности света) и 2) отраженного света анализа ПВ в крупных сосудах и повышения разрешения в случае *in vivo* исследований (анализ контраста изображения).

Трехмерные сигналы, соответствующие некоторой области исследуемого биообъекта, неизбежно имеют пространственную неоднородность. Оценка же временных характеристик и формы пульсовой волны микрососуда требует сочетания высокого пространственного и временного разрешения. Поэтому отдельный акцент был поставлен на цифровую обработку трехмерных данных с целью получения достоверных сигналов ПВ и уменьшения уровня шума. Были разработаны и протестированы два специальных метода обработки спекл-данных, удовлетворяющий данным требованиям. Первый основан на использовании вейвлета Морле с низкой центральной частотой, который применялся на этапе детектирования сосудов. Вторым использовался для расчета контраста спекл-поля и разрабатывался как модификация классического метода LASCA (анализ контраста лазерных спеклов, Laser Speckle Contrast Analysis).

Результаты, описанные в данной главе, опубликованы в трех статьях: [132], [89], [130].

#### **4.1.1 Экспериментальная схема бесконтактных измерений и протокол экспериментов**

Бесконтактные методы были разработаны в двух основных режимах: в проходящем свете для микроциркуляторного уровня (анализ интенсивности прошедшего через ткани света) и в отраженном свете для крупных артерий (анализ контраста лазерных спеклов). В исследованиях принимали участие 16 нормотензивных человека возраста 18-30 лет

##### **Бесконтактная фотоплетизмография микроциркуляторного русла в проходящем свете**

В экспериментах участвовали добровольцы в состоянии физиологического покоя. Оптические датчики пульса (TSD200), расположенные на указательных пальцах правой и левой руки, были подключены к модулю PPG100C системы MP100 BIOPAC Systems. Синхронно с ними регистрировалась ЭКГ, выступающая как опорный сигнал для регистрации нуле-

вой временной отметки импульса пульсовой волны. CCD-камера (частота захвата = 30 кадров/сек) устанавливалась с помощью штатива на расстоянии 20-25 см от предполагаемых мест регистрации пульсовых волн (пальцы рук). Пальцы испытуемого с противоположной стороны от регистрирующей камеры просвечивались DIP-светодиодами с длиной волны 570 нм. Расположение детекторов и экспериментальная установка показаны Рис. 4.1.

Для анализа изменения интенсивности прошедшего света, использовался зеленый канал RGB-палитры захваченного видеоряда. Для получения одномерных сигналов пульсовых волн (iPPG) выполнялось усреднение интенсивностей пикселей в области интереса (ROI), которая выбиралась в ручном режиме на изображении ногтевых пластин указательных пальцев правой и левой руки (Рис. 4.1).

Детектировались максимумы контактной PPG и бесконтактной iPPG, определялись расстояния между максимумами и полученные ряды вариабельностей нормировались на ряд RR-интервалов. Отметим, что оценка СРПВ возможна только в момент прохождения пульсовой волны, тогда получаемый график стробирован кардиоритмом. Для перехода во временную область (передискретизации) использовалась сплайн-интерполяция.

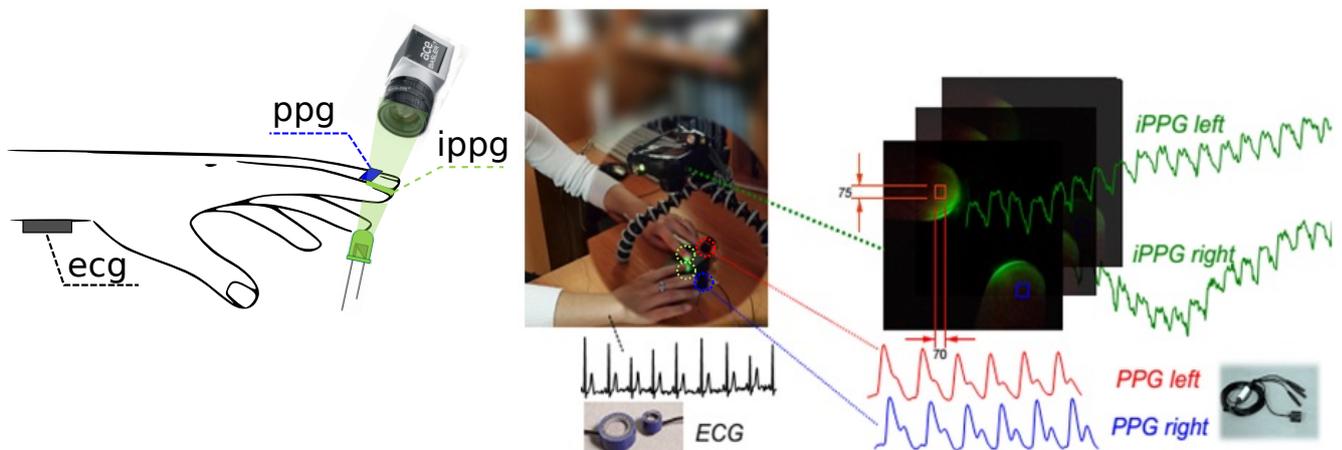


Рисунок 4.1: К описанию методики эксперимента для получения пульсовых сигналов бесконтактным методом фотоплетизмографии в проходящем свете синхронно с записью контактной ФПГ.

### Бесконтактная балистокардиография методом LASCA для детектирования пульсовых волн крупных периферических артерий

Для детектирования пульса была использована экспериментальная установка, состоящая из CCD-камеры (2048x2048 п, 50 fps) и лазерного источника света (длина волны 532 нм), схематично изображенная на Рис. 4.2. Пучок лазерного излучения через расширитель направлялся на предполагаемую зону залегания сосудистой сети (крупные сосуды запястья руки),

серии изображений спекл-поля захватывались видеокамерой. Кадровая частота составляла 50 Гц. Синхронно с видеорядом записывался сигнал пульсограммы с помощью контактного метода фотоплетизмографии (палец правой руки) и реографии (запястье правой руки). Частота дискретизации контактных методик составляла 500 Гц. Оптический датчик пульса (TSD200), расположенный на указательном пальце левой руки, был подключен к модулю PPG100C системы MP100 BIOPAC Systems.

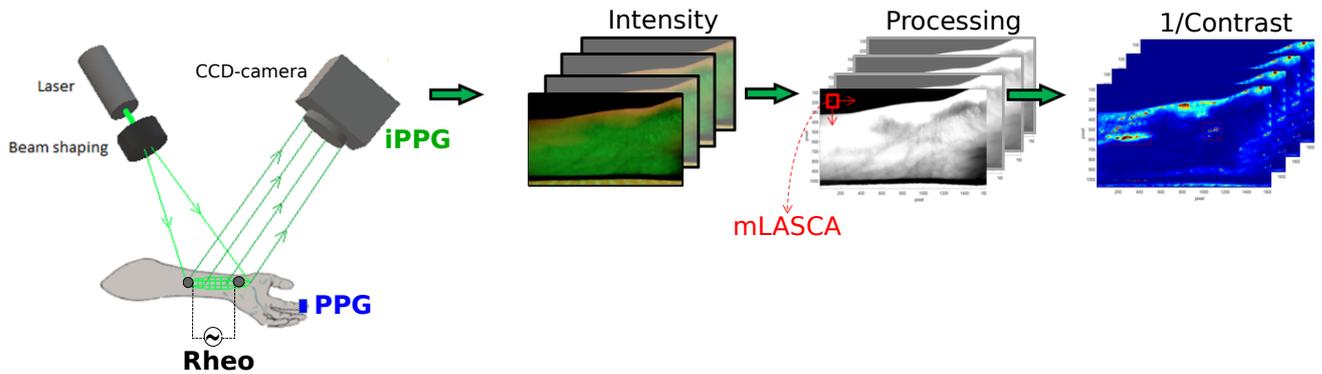


Рисунок 4.2: К описанию методики эксперимента для получения пульсовых сигналов бесконтактным методом фотоплетизмографии в отраженном свете синхронно с записью контактной ФПГ (PPG) и реографией (Rheo). На рисунке предполагается наличие у камеры встроенной системы линз.

## 4.2 Метод детектирования сосудов на основе непрерывного вейвлета Морле с низкой центральной частотой

Измерение диаметра кровеносных сосудов, являющееся традиционным компонентом некоторых рутинных методов медицинского обследования, например, во время капилляроскопии [133], становится ключевым методом для всех, кому необходимо количественно оценить функционирование сосудистых сетей. Хотя лазерная спекл-визуализация (LSI) обычно показывает только относительные изменения скорости эритроцитов (эритроцитов) [134], некоторые другие методы, такие как визуализация изображения частиц (PIV), могут предоставлять его абсолютные значения. Вычислительная схема обоих этих методов подразумевает выбор областей интереса (ROI), чтобы избежать бесполезной и дорогостоящей в вычислительном отношении обработки "пустых" сегментов изображения. Здесь очень востребована сегментация микроваскулярной сети вместе с быстрым и надежным определением границ сосудов на изображениях. Хотя есть несколько опубликованных попыток оценить диаметр стационарного сосуда по данным лазерных спеклов [135], проблема усложняется, если нужно

следить за динамикой микроциркуляторной сети, скажем, в ответ на разные стимулы [136]. Один из перспективных подходов основан на быстром переключении типа освещения, но при этом резко сокращается время наблюдения, а значит, и качество изображений. Для приложений LSI известна недавняя попытка избежать подобных проблем [137].

Вейвлет-преобразование, являющееся мощным инструментом для обработки сигналов и изображений, специально приспособленное для обнаружения многомасштабных паттернов [138], привлекло внимание в биомедицинской обработке изображений даже на первых этапах своего развития [139]. Сейчас применение вейвлет-методов наравне с другими подходами к фильтрации изображений широко распространено и включено в стандартное математическое программное обеспечение как MATLAB [140]. Первоначально предназначенные для сжатия изображений, подобные методы ориентированы в основном на дискретное вейвлет-преобразование, которое наследует классические алгоритмы фильтрации. Кроме того, они обычно работают в области реальных функций, которые дают многомасштабные расширения, что требует дополнительной обработки для выявления локализованных структур. Некоторые известные попытки использовать дискретное комплексное вейвлет-преобразование, последовавшие за новаторской работой [141], наталкиваются на определенные трудности при работе с сигналами без бинарного иерархического разделения. В то же время сложное непрерывное вейвлет-преобразование является более гибким в смысле произвольных непрерывных пространственных сдвигов и масштабов, но обычно используется в основном для обнаружения периодической структуры, но не для идентификации образов.

В данной главе диссертации мы исследуем как непрерывное вейвлет-преобразование в пространственной области может быть использовано для задачи распознавания образов, типичной для обработки изображений микроциркуляторной сети. В частности, мы применяем его для автоматического определения "рекомендованной к обработке" суррогатного пространственного паттерна, так и для реального изображения сосудистой сети, полученного с хориоаллантоисной мембраны (СAM) куриного эмбриона. Полученные результаты показывают применимость предложенного подхода и подсказывают пути его дальнейшего развития.

#### 4.2.1 Предпосылки подхода

Интеграл, представляющий непрерывное вейвлет-преобразование (CWT),

$$w(a, b) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (4.1)$$

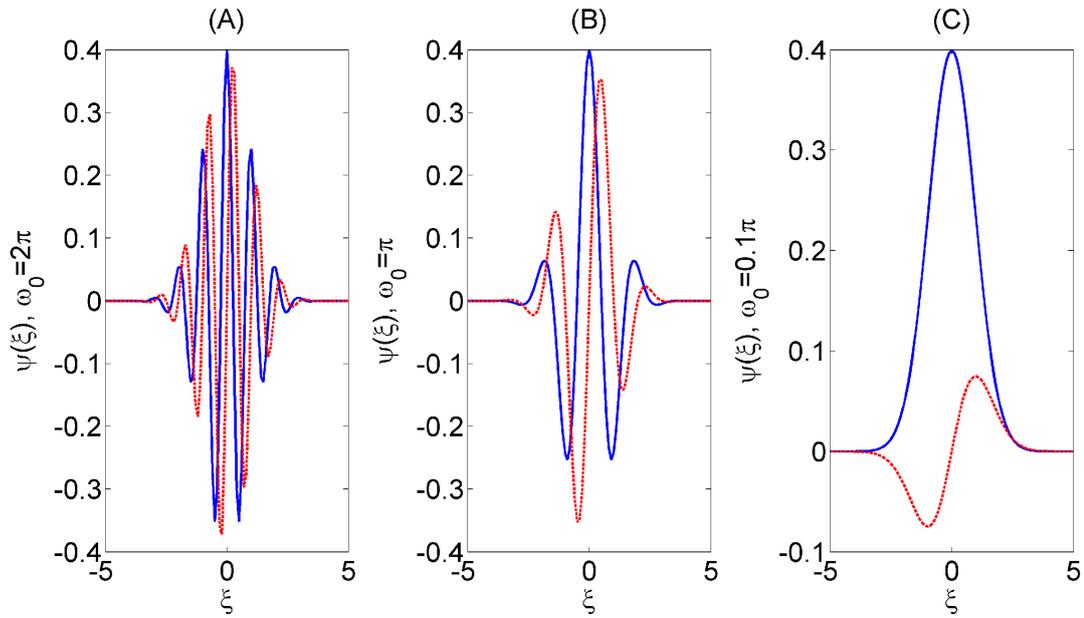


Рисунок 4.3: Вейвлет Морле для разных центральных частот  $\omega_0$ . Действительная и мнимая части показаны сплошными и пунктирными линиями соответственно.

можно интерпретировать как корреляцию между анализируемой функцией  $f(t)$  и вейвлетом  $\psi$  (звездочка в (4.1) обозначает комплексное сопряжение), где  $t$  и  $b$  - пространственные координата и сдвиг,  $a$  - масштаб преобразования. Таким образом, его максимумы соответствуют формам функции, которые локально лучше всего совпадают с формой вейвлета.

Среди множества вейвлет-функций вейвлет Морле, определенный как

$$\psi(\xi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{i\omega_0 \xi} e^{-\frac{\xi^2}{2}} \quad (4.2)$$

является одним из самых удобных для локального спектрального анализа, то есть для выявления локальных периодичностей. Такая популярность основана на форме этого вейвлета (4.2), которая представляет собой гармоническую функцию, модулированную гауссианом. Она содержит ряд колебаний для традиционно используемых центральных частот  $\omega_0 \geq 2\pi$ , см. Рис. 4.3 (A). Такие значения основаны на условии допустимости  $|\widehat{\psi}(0)| = 0$ , которое приближенно выполняется для (4.2) как:  $|\widehat{\psi}(0)| = \exp(-\omega_0^2/2)$ .

С другой стороны, в последнее десятилетие [142, 143] было показано, что условие допустимости не является необходимым свойством, и его нарушение не препятствует точной обратимости преобразования. Следовательно, мы можем свободно рассматривать меньшие значения центральной частоты, что приводит к неосциллирующим формам вейвлета (4.2).

Следует отметить, что комплексно-сопряженное выражение (4.2) может быть разложено в ряд Тейлора и усечено для небольших  $\omega_0$  до первых членов как

$$\psi(\xi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{\xi^2}{2}} - i \frac{\omega_0}{\sqrt{2\pi}} \xi e^{-\frac{\xi^2}{2}} = \left[ 1 + i\omega_0 \frac{d}{d\xi} \right] \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{\xi^2}{2}}. \quad (4.3)$$

Видно, что подставляемая вещественная часть (4.3) в уравнение (4.1) обеспечивает гауссовское (диффузионное) сглаживание функции  $f(t)$ , а мнимая часть оценивает дифференциацию сглаженного сигнала, то есть обнаружение края (Рис. 4.3 (С)).

В то же время, основным свойством непрерывного вейвлет преобразования (CWT) с вейвлетом Морле, примененным к гармонической функции, является локализация частоты сигнала как максимум гауссианы, представляющей модуль CWT:

$$|w(a, b) [C \exp(i\omega t)]| = C e^{-\frac{(a\omega - \omega_0)^2}{2}}.$$

Это свойство выполняется для произвольного  $\omega_0$ . Отметим также, что ряд вейвлет-коэффициентов, соответствующих  $a_{max} = \omega_0/\omega$ , в точности совпадает с величиной анализируемого сигнала  $|w(a_{max}, b)|$ . Таким образом, определение  $a_{max}$  также автоматически предоставляет значения желаемых характеристик.

Следовательно, CWT с небольшими центральными частотами одновременно устраняет шумы локальных максимумов сигнала, ограниченного некоторыми краями, и позволяет определять их размеры, обнаруживая максимумы модуля CWT.

## 4.2.2 Алгоритм обработки изображений

Предлагаемый алгоритм содержит следующие этапы:

– для каждой строки

i) поиск коэффициенты Фурье  $F(\omega_k)$  отклонений яркости пикселей от среднего значения в строке с помощью быстрого преобразования Фурье (БПФ); поэлементная гауссова фильтрация  $F(\omega_k)g_{jk}$ , где  $g_{jk} = \exp[-(a_j\omega_k - \omega_0)^2/2]$ , и обратное преобразование Фурье. В результате получается матрица коэффициентов CWT  $w(a_j, t_n)$ ,  $n = 1..N$ .

ii) поиск максимумов  $\{a_{jmax}\}$  для каждого массива  $w(a_j, t_n)$  с фиксированным  $n$ , восстановление огибающих поперечных сечений посредством суммирования  $\sum_{jmax} w(\{a_{jmax}\}, t_n)$  и взятия действительной части результата;

- бинаризация изображения (пороговый метод): положительные значения преобразовываются в единицы, что создает "маску" для определения местоположения судов.

Для большей точности процедуру можно повторить по столбцам цифровых изображений (в этом случае будут обнаружены сосуды, расположенные горизонтально, которые могут быть пропущены при построчной обработке), и оба обработанных изображения объединить для получения уточненной маски.

Следует отметить, что описанный выше алгоритм включает в себя ряд построчных циклов, применяемых при обработке 2D-изображений. Этот факт естественным образом вызывает его практическую реализацию с использованием программного обеспечения, использующего внутренние методы на основе матриц, что обеспечивает быстрые вычисления без использования операторов цикла (в качестве примера: язык программирования MATLAB).

### 4.2.3 Тестирование алгоритма

Для тестирования метода мы создали суррогатное изображение, состоящее из (i) изображение с шумом, (ii) полос разной ширины с уменьшенной яркостью и (iii) градиента интенсивности, применяемого сверху вниз. И суррогатное изображение, и результаты обработки показаны на Рис. 4.4. Очевидно, что простой метод, основанный на пороге, для извлечения местоположения и формы полос, который показан на панели (b), не работает из-за наличия градиента общей яркости, что приводит к полной потере нижней части изображения. В этом отношении метод на основе вейвлетов (c) показывает гораздо лучший результат. Обратите внимание: мы намеренно не предусмотрели сглаживание или интерполяцию, чтобы уменьшить заштрихованную структуру, которая видна на изображении на панели (c), чтобы показать необработанный результат преобразования. Такое сглаживание можно производить при последующей композиции с результатами вертикальной развертки.

Чтобы применить метод к реальной сети микроциркуляции, мы используем изображение, полученное с помощью САМ 11-дневного куриного эмбриона. Вскрытую скорлупу яиц фиксировали вертикально и подсвечивали зеленым светом. Оптическое изображение записывалось в шкале градации серого. Произвольно выбранный одиночный кадр показан на рис. 4.5 (левая панель). Он был обработан описанным выше алгоритмом с центральной частотой  $\omega_0 = \pi$ , см. соответствующую форму вейвлета на рис. 4.3 (B). Хотя это значение не соответствует одной колоколообразной кривой, как на рис. 4.3 (C), практически одно полное колебание, представленное там, обеспечивает эффективный способ обнаружения локализованных областей повышенной яркости, полученных с помощью поперечного сечения

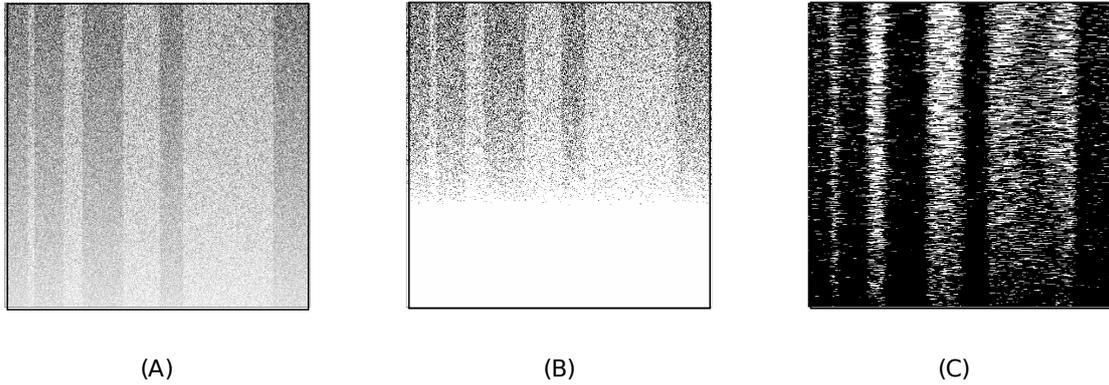


Рисунок 4.4: Суррогатное зашумленное изображение размером  $512 \times 512$  пикселей (A) и результаты его обработки: (B) результат прямого (порогового) преобразования в черно-белое изображение; (C) воссозданное из двоичного изображения вейвлет-преобразования, показывающее расположение полос на исходном изображении.

образ. Серия численных экспериментов с разными  $\omega_0$  продемонстрировала эффективность такого выбора для современных диапазонов диаметров сосудов и пространственных масштабов шума. Это можно объяснить, если отметить, что выбранная форма довольно близка к классическому лапласовскому фильтру [140] и его производной. Таким образом, фактически реализуется комбинация подавления шума по лапласиану и алгоритма обнаружения границы перехода через нуль.

На Рис. 4.5 (правая панель) показана полученная маска (бинаризованное изображение). Несомненно, результат зависит от ориентации и размера сосуда, что требует доработки и учета при разработке программы обработки данных.

### 4.3 Метод скользящего Гауссова окна для анализа двумерных спекл-данных

Стандартные реализации метода LASCА могут ограничивать пространственное и/или временное разрешение и, таким образом, не могут обнаруживать мелкие контрастные объекты, поскольку они основаны на функции прямоугольного скользящего окна фиксированного размера. Мы предлагаем альтернативный алгоритм обработки данных, основанный на использовании скользящего фильтра Гаусса для последовательного определения пространственной и временной компонент спекл-контраста. Предлагаемая замена обычного прямоугольного фильтра приводит к монотонному затуханию высокочастотных спектральных составляющих, что приводит к лучшему устранению эффектов звона и наложения спектров в выходных сигналах пространственно-временного спекл-контраста. Подобная скользящая

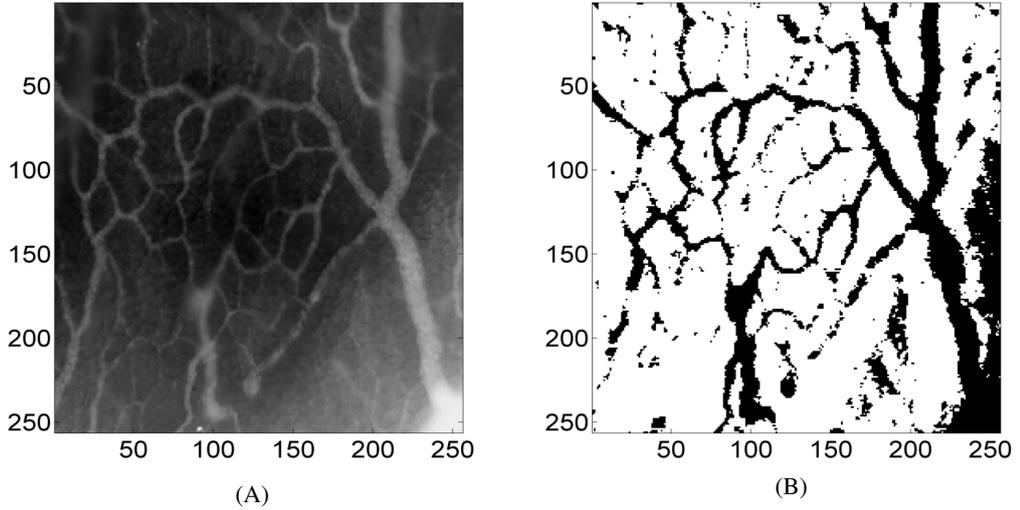


Рисунок 4.5: Изображение сосудистой структуры,  $256 \times 256$  пикселей (А) и результирующая маска), обозначающее расположение сосудов после оценки предложенного алгоритма на основе СWT вдоль строк (В). Здесь черные и белые пиксели обозначают наличие и отсутствие обнаруженных сосудов.

фильтрация увеличивает надежность по отношению к обработке последовательности нестабилизированных изображений. В данном разделе подробно описан построенный таким образом алгоритм расчета контраста и подкрепление репрезентативными примерами обработки суррогатных и реальных экспериментальных данных.

### 4.3.1 Описание метода

Пусть  $I_{k,m}$  - спекл-изображение, где индексы  $n$ ,  $m$  нумеруют пиксели в матрице пространства изображения. Традиционный алгоритм sLASCA рассматривает разбиение блоков с пространственным усреднением по квадратным областям с длиной стороны  $2L + 1$  пикселей таким образом, что центральный пиксель в каждой области пронумерован через  $n'$ ,  $m'$ :

$$M_{k',m'} = \frac{1}{(2L + 1)^2} \sum_{\ell'=-L}^{\ell'=L} \sum_{\ell=-L}^{\ell=L} I_{k'+\ell,m'+\ell'}, \quad (4.4)$$

Стандартное отклонение определяется квадратом значения:

$$S_{k',m'}^2 = \frac{1}{(2L + 1)^2 - 1} \sum_{\ell'=-L}^{\ell'=L} \sum_{\ell=-L}^{\ell=L} (I_{k'+\ell,m'+\ell'} - M_{k',m'})^2, \quad (4.5)$$

Тогда контраст изображения считается по формуле:

$$K_{k',m'}^s = \frac{S_{k',m'}}{M_{k',m'}}, \quad (4.6)$$

которое уменьшено в  $2L + 1$  раз по сравнению с исходным изображением  $I_{k,m}$ .

Временной метод tLASCA сохраняет размер каждого обработанного изображения из набора кадров  $I_{k,m,t}$ , последовательно параметризованных дискретными числами  $t$ , но уменьшает их полное количество за счет процедуры усреднения по временной координате, т.е.

$$K_{k,m,t'}^t = \frac{\left[ \frac{1}{(2T+1)^2-1} \sum_{\ell=-T}^{\ell=T} (I_{k,m,t'+\ell} - \langle I_{k,m,t'} \rangle)^2 \right]^{1/2}}{\frac{1}{2T+1} \sum_{\ell=-T}^{\ell=T} I_{k,m,t'+\ell}}, \quad (4.7)$$

где  $t' + 1$  соответствует  $t + 2T + 1$ , а  $\langle I_{k,n,t'} \rangle_t$  - знаменатель в формуле (4.7).

Будучи объединенной в stLASCA, процедура применяет как пространственное, так и временное усреднение для среднего и дисперсии, или, проще говоря, использует (4.6) в качестве первого шага, а затем усредняет во времени значения полученного контраста ( $K_{k',m',t}^s$ ).

Фактически, уравнения (4.4), (4.5) и (4.7) можно рассматривать как цифровую фильтрацию с неперекрывающимися прямоугольными фильтрами постоянной амплитуды. Таким образом, наша основная идея - заменить (4.4), (4.5) двухэтапной процедурой. Первый шаг заключается в применении свертки с движущимся фильтром.

$$M_{k,m} = \sum_{\ell'=-L}^{\ell'=L} \sum_{\ell=-L}^{\ell=L} I_{k,n} G_{k+\ell,m+\ell'}, \quad (4.8)$$

$$S_{k,m}^2 = \sum_{\ell'=-L}^{\ell'=L} \sum_{\ell=-L}^{\ell=L} (I_{k+\ell,m+\ell'} - M_{k,m})^2 G_{k+\ell,m+\ell'} \quad (4.9)$$

где шаг суммирования равен одному пикселю, что приводит к некоему общему пространственному алгоритму LASCA, как описано в [144, 145].

При этом, как доказывается в [146], обратный квадрат контраста  $K_{k,m}^{-2} = M_{k,m}^2 / S_{k,m}^2$  может быть более удобным в практическом использовании, так как позволяет избежать помех около границ изображений.

Второй шаг оперирует скользящим окном, усредняющим пространственно обработанные временные интервалы:

$$K_{k,m,t}^{-2} = \sum_{\ell=-T}^{\ell=T} \frac{M_{k,m,t}^2}{S_{k,m,t}^2} g_{t+\ell}, \quad (4.10)$$

где среднее значение и дисперсия внутри данной суммы рассчитываются по формулам (4.8) и (4.9).

В отличие от обычных прямоугольных окон [144, 145], здесь мы предлагаем применить гауссовы фильтры  $G_{k,m}$  и  $g_{t+\ell}$ , полученные путем выборки из колоколообразных функций

$$G(x,y) = C_G e^{-\frac{x^2+y^2}{\sigma^2}}, \quad g(t) = c_g e^{-\frac{t^2}{\sigma^2}}$$

с соответствующей нормализацией на единицу

$$C_G = \left[ \sum_{\ell'=-L}^{\ell'=L} \sum_{\ell=-L}^{\ell=L} G_{k+\ell, m+\ell'} \right]^{-1}, \quad c_g = \left[ \sum_{\ell=-T}^{\ell=T} g_{t+\ell} \right]^{-1}.$$

Такой выбор естественным образом объясняется хорошо изученными свойствами функции Гаусса: она является гладкой как в пространственной, так и в частотной области и обеспечивает минимально возможную степень неопределенности; имеет быстро затухающие «хвосты», которые позволяют количественно охарактеризовать локализацию выявленных особенностей относительно стандартного отклонения скользящего окна  $\sigma$ . Можно отметить также тот факт, что имеются доступные и хорошо разработанные программные инструменты для гауссовой фильтрации. [147].

Еще одна полезная особенность выражений (4.8) - (4.10) - это пространственная изотропия гауссовых фильтров, которая приводит к однородности обрабатываемых изображений. Последнее может быть полезно, поскольку экспериментальные данные обычно показывают, что сосуды ориентированы произвольно относительно вертикальной и горизонтальной оси изображения.

### 4.3.2 Спектральное представление

Проанализируем предложенный метод с помощью теоремы о свертке, которая имеет вид

$$\hat{F} \left[ \int_{-\infty}^{+\infty} f(\xi') g(\xi - \xi') d\xi' \right] = 2\pi \hat{f}(\omega) \hat{g}(\omega). \quad (4.11)$$

Показанное выше континуальное представление более удобно для формального анализа и легко сводится к рассмотренному выше дискретному суммированию.

Поскольку оператор двумерного преобразования Фурье  $\hat{F}$ , примененный к функции Гаусса, также дает функцию Гаусса, результирующее среднее значение и дисперсия обработан-

ного спекл-изображения имеют вид

$$M = \int_{-\infty}^{+\infty} I(x', y') \frac{e^{-\frac{(x-x')^2+(y-y')^2}{2\sigma^2}}}{2\pi\sigma^2} dx' dy' = \hat{F}^{-1} \left[ \hat{I}(\omega_x, \omega_y) e^{-\sigma^2 \frac{\omega_x^2 + \omega_y^2}{2}} \right], \quad (4.12)$$

$$S^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} (I(x', y') - M(x', y'))^2 \frac{e^{-\frac{(x-x')^2+(y-y')^2}{2\sigma^2}}}{2\pi\sigma^2} dx' dy' = \hat{F}^{-1} \left[ \hat{F} [(I(x, y) - M(x, y))^2] e^{-\sigma^2 \frac{\omega_x^2 + \omega_y^2}{2}} \right]. \quad (4.13)$$

С вычислительной точки зрения такое представление имеет некоторые преимущества для обработки двумерных пространственных срезов (4.8) - (4.9) из-за наличия надежных алгоритмов быстрого двумерного преобразования Фурье, которые могут действовать медленнее, чем векторизованный дискретный фильтр Гаусса, но обеспечивает лучшую точность. Мы произвели сравнение вычислительной эффективности различных алгоритмов пространственной фильтрации в [89]. В свою очередь, временное скользящее усреднение (4.10) лучше проводить с использованием прямой дискретизации гауссовского фильтра  $g(t_n)$  с небольшим количеством узлов, так как такая дискретизация не требует сохранения полной 2D-матрицы в оперативной памяти компьютера. Вместо этого нужно для хранения количество срезов равно длине этого фильтра. Пример реализации такого программного кода для обработки спеклов, записанных в виде видео, приведен в Приложении к диссертации.

Спектральные свойства предложенной процедуры вносят свой вклад в ее характеристики, обсуждаемую в конце данного раздела.

### 4.3.3 Данные для тестирования

Суррогатные данные представляли собой одномерный профиль интенсивности, показанный на Рис. 4.6 (А), а именно: чередование небольших (размером 2 пикселя) сегментов со значениями 1 и 0 предназначено для обеспечения некоторого значения контраста полного поля, а артефакт, помещенный в центр, представляет собой "маленький сосуд" с меньшим контрастом и состоит из трех пикселей с интенсивностью значения 0,5. Полная длина равна 204.

1D случайный образец на Рис. 4.7 был собран во время экспериментов, выполненных, как описано ниже.

Использовали белых лабораторных крыс линии Вистар массой 500 г. Под общим наркозом (раствор золетила 0,2 мл) была проведена лапароскопия, выбрана часть микроциркуляторной сети абдоминальной жировой ткани. Выбранная часть брюшной жировой ткани была

извлечена из брюшной полости и плоско помещена на экспериментальный стол. Затем необработанные спекл-изображения микроциркуляторной сети были записаны на монохромную CMOS-камеру. (Basler A802f, количество пикселей в матрице  $656 \times 491$ , размер физического пикселя  $9.9 \times 9.9 \mu\text{m}$ , 8 бит на пиксель) с фиксированным временем экспозиции  $T = 10$  мс в сочетании с объективом LOMO ( $8 \times 8$ , Санкт-Петербург, Россия). Расчетный размер спекла составлял около  $34 \mu\text{m}$ , поэтому его отношение к размеру пикселя составляло  $\approx 3,5$ .

Освещение осуществлялось одномодовым гелий-неоновым лазером ГН-5П с длиной волны  $632,8$  нм. Оптические изображения одной и той же области образца регистрировались как при когерентном свете (лазерное освещение), так и при некогерентном освещении (светодиодное освещение,  $517$  нм). Все экспериментальные процедуры выполнялись в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации» (утверждены Минздравом РФ и введены в действие с 1 января 1999 г.), Приложение 3 к приказу Минздрава № 755. Министерства здравоохранения СССР от 10.08.77 г., положения Хельсинкской декларации (2000 г.) и рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (№ 86 / 609ЕС).

#### 4.3.4 Результаты

В этом разделе мы описываем применение разработанной методики с целью выявить, в каких ситуациях записи спеклов предложенный метод может иметь некоторые преимущества и какие возникают связанные с ними особенности.

Для более наглядного обсуждения спектральных свойств, которые могут повлиять на обнаружение тонких сосудов, мы рассмотрим искусственный одномерный профиль интенсивности, показанный на Рис. 4.6 (А), верхняя панель. Он состоит из колебания, который обеспечивает равномерный контраст значений фона с одним "артефактом" расположенным в центре. Все вместе обеспечивает смоделированное регуляризованное представление интенсивности рассеянного света около объекта размером в несколько пикселей.

Соответственно, на трех других панелях в столбце (А) Рис. 4.6 представлены результаты процедуры sLASCA с различными фильтрами. Здесь мы представляем прямой (а не обратный) контраст спеклов, рассчитанный в соответствии с его классическим определением (1.2). Поскольку нас в первую очередь интересует пространственная локализация и дихотомия "сосуд / не сосуд" значения величин не важны и показаны на вертикальной оси на Рис. 4.6 только для того, чтобы указать относительное соотношение выявленных характеристик.

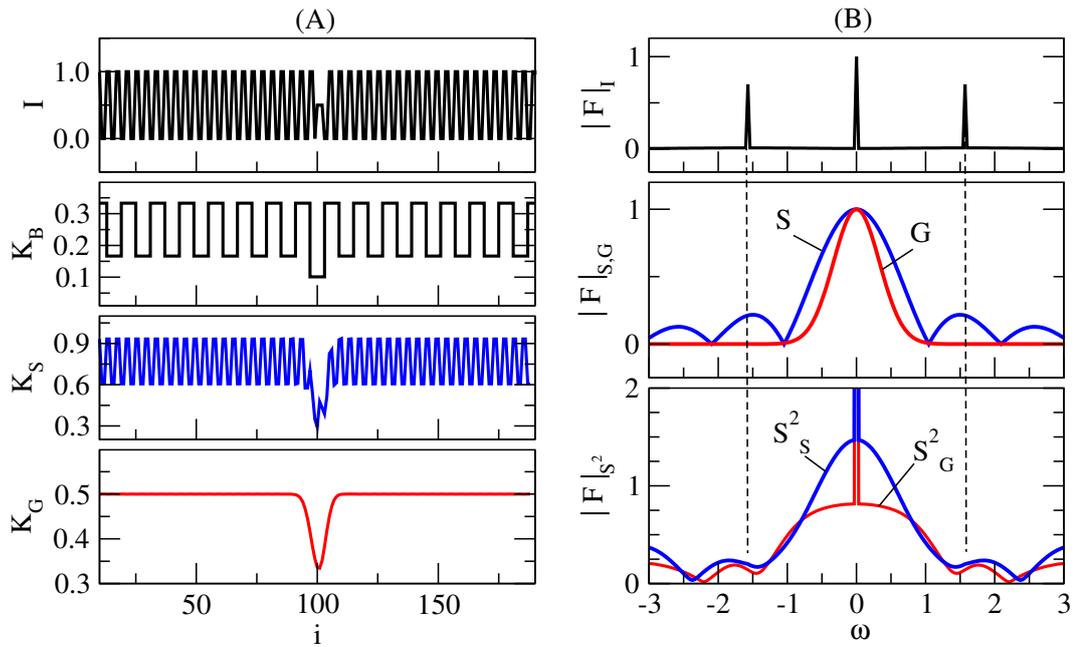


Рисунок 4.6: О локализации сверхмалых объектов с использованием различных алгоритмов.

Столбец (A):  $I$  - суррогатный пространственный срез, где периодическая структура используется для обеспечения равномерного значения контраста, а артефакт в центре обозначает объект минимально обнаруживаемого размера (тонкий сосуд). Панели для  $K_B$ ,  $K_S$  и  $K_G$  показывают результаты обработки с использованием методов блочно-пошаговой, скользящей блочной и скользящей гауссовой фильтрации соответственно. Столбец (B):

Фурье-спектры обработанного сигнала  $|F|_I$  результатов обработки с использованием методов скользящей фильтрации и скользящей гауссовой фильтрации,  $S$  (синяя линия) и  $G$  (красная линия), соответственно, в соответствии с уравнениями (4.12) - (4.13). Для всех панелей БПФ частота  $\omega$  нормирована на интервал  $(-\pi, \pi]$ .

Видно, что обычное блочное разбиение (Рис. 4.6, кривая  $K_B$ ) практически не выявляет сигнала среди окружающего паттерна. Один прямоугольный блок в центре имеет немного меньшую величину, что указывает на уменьшение контраста спеклов вокруг сосуда, но он не имеет качественных отличий от других подобных форм и определенно будет неотличим, если окружающий фон будет менее регулярным.

Скользящий прямоугольный фильтр той же ширины, кривая для  $K_S$  на Рис. 4.6, дает лучший результат: есть падение значения  $K_S$  в центре, которое теперь можно отделить от фона.

Алгоритм скользящего гауссовского фильтра, реализованный с помощью одномерной версии уравнений (4.12) - (4.13), подставленных в уравнение (1.2), дает гладкую картину, Рис. 4.6, панель с кривой  $K_G$ : все окружающие колебания затухают до постоянного уровня, а «сосуд» раскрывается и выделяется как хорошо локализованный и гладкий элемент в форме колокола.

Это различие между кривыми  $K_S$  и  $K_G$  далее анализируется с помощью спектрального представления, показанного на Рис. 4.6, столбец (B), в котором рассматривается процесс фильтрации с точки зрения теоремы свертки (4.11). Спектр обработанного сигнала (верхняя панель в столбце (B)) аналогичен спектру для истинно-периодического сигнала, поскольку артефакт в центре не оказывает на него существенного влияния. Таким образом, можно увидеть три хорошо локализованных острых пика, один расположен на нулевой частоте (среднее значение сигнала), а два других симметричных пика соответствуют положительной и отрицательной основным частотам.

Блочный и гауссов скользящие фильтры имеют свои спектры (здесь и ниже мы используем индексы B, S, G, чтобы различать величины, вычисленные с использованием блочно-пошаговой, скользящей блочной и скользящей гауссовой фильтрации соответственно):

$$F_S(\omega) = \text{sinc}(\omega L/\pi), \quad (4.14)$$

$$F_G(\omega) = \exp(-\sigma^2\omega^2/2), \quad (4.15)$$

де  $L$  - длина блочного фильтра, здесь мы используем  $L = \sigma$ . Их абсолютные значения показаны на средней панели столбца (B) синей и красной линиями соответственно.

Ключевым фактом является то, что  $\text{sinc}$  - функция Шеннона (4.14) не является монотонной и медленно убывает. Более того, содержит ненулевые секундные "горбы" расположенные вокруг основных спектральных максимумов сигнала, и, как следствие, эта периодичность восстанавливается в обработанной средней интенсивности, что приводит к периодическим структурам, видимым на кривой  $K_S$ , столбец (A) Рис. 4.6. Далее выделяем спектральную характеристику отклонения сигнала от этого среднего квадрата,  $S_S^2$ , что показано панели столбца (B). Она также немонотонна и довольно широкая. Следовательно, фильтрация не работает должным образом. Напротив, спектр (4.15) фильтра Гаусса, которая является также функцией Гаусса, быстро затухает и принимает почти нулевое значение в окрестности основных пиков спектра сигнала (см. среднюю панель столбца (B), G -кривая). В результате периодичность почти полностью исключается из среднего выходного значения. Точно так же фильтр Гаусса лучше отсекает центральную часть спектральных характеристик отклонения сигнала от среднего квадрата, как показано на нижней панели, кривая  $S_S^2$ . В результате получается гладкая реконструкция, показанная на Рис. 4.6 (A), кривая  $K_G$ .

Обсуждаемая функция обработки спеклов на основе окна Гаусса может быть особенно полезна в случаях, когда оптическое разрешение не может быть оптимизировано для каждого из наблюдаемых объектов. Например, это происходит, когда в большом поле зрения

видны как большие, так и маленькие сосуды, а нас интересуют оба. Главное достоинство - эта функция поможет обнаружить и количественно оценить сосуды небольшого размера.

Стоит остановиться на том, что инвариантность относительно малых смещений изображения (сдвиг-инвариантность) является важным свойством предлагаемого метода.

Мы иллюстрируем эту особенность на Рис. 4.7, где для панели (А) одна (а именно 150-я) строка была взята из реальных данных изображения спекл-поля, сдвинута вбок на 3 пикселя и обрезана с обеих сторон. Таким образом, у нас есть две почти идентичные, но взаимно сдвинутые одномерные картины интенсивности.

Рис. 4.7 (В) демонстрирует обратное квадратичное распределение контраста спеклов, вычисленное с помощью обычного алгоритма блочного фильтра с длиной блока, равной 6 пикселей, то есть удвоенному значению сдвига. Он имеет ступенчатую форму, потому что размер вывода уменьшается в шесть раз в соответствии с определением алгоритма, а изображение восстанавливается путем повторения одинаковых выходных значений по длине блока. Поскольку разные части зашумленной составляющей высокой интенсивности принадлежат разным соседним блокам в случае неперекрывающегося разделения блоков, достаточно разные средние значения соседних и стандартные отклонения приводят к разным выходным максимумам, которые должны отмечать области, соответствующие местоположению сосудов. На Рис. 4.7 (В) видно, что этот эффект приводит к резко различающимся амплитудам пиков (как в областях вокруг числа пикселей 150 и 280).

Напротив, оба алгоритма скользящего окна, Рис. 4.7 (С), (D), создают две кривые той же формы и амплитуды, но смещенные в том же пространственном диапазоне, что и исходные изображения. Это вполне естественно, поскольку любое скользящее окно перемещается попиксельно по всей своей последовательности.

Однако, видно различие в качестве воспроизводимых паттернов: скользящая гауссова фильтрация с дисперсией  $\sigma = 3$  px, т.е. с характерной шириной гауссианы, равной ширине блока, дает много более гладкие формы с лучше локализованными четкими максимумами, см. Рис. 4.7 (D) по сравнению со скользящим блоком той же ширины, показанным на Рис. 4.7 (С). Фактически, это тот же эффект, который виден на Рис. 4.6 (С), (D), но продемонстрирован теперь в случае реальных нерегулярных паттернов.

Таким образом, очевидным преимуществом, обеспечиваемым комбинацией масштабной инвариантности и сглаживания, является лучшая устойчивость к вибрациям, неизбежным во время экспериментов с биообъектом. Фактически, эта функция позволяет выполнять ста-

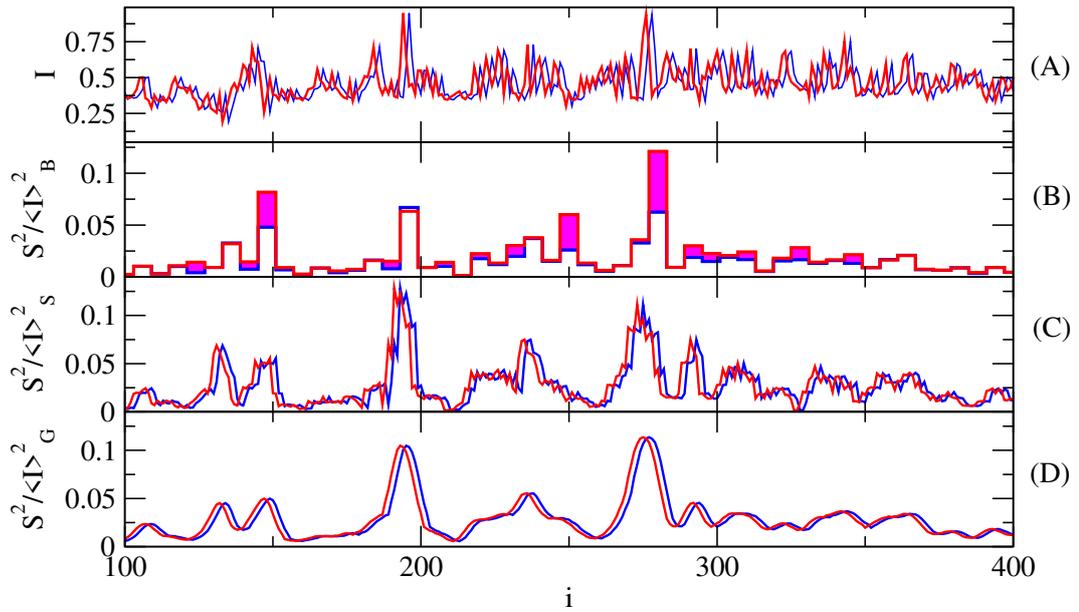


Рисунок 4.7: О чувствительности к смещению изображения. (A): два сечения одного и того же изображения, одно оригинальное (синее), а другое полученное сдвигом на 3 пикселя влево (красный); (B): значения контрастности, рассчитанные с использованием обычного алгоритма sLASCA с блоками шириной 6 пикселей; (C): значения контрастности, рассчитанные с использованием алгоритма скользящих блоков с блоками шириной 6 пикселей; (D): значения контраста, рассчитанные с использованием предложенного скользящего окна Гаусса с  $\sigma = 3$  px.

близацию изображения после расчета контраста, тогда как для блочного алгоритма это может быть более сложной задачей.

## 4.4 Выводы по Главе 4

В данной главе описан новый многообещающий способ быстрой и вычислительной обработки данных изображений, полученных при микроскопии микроциркуляторной сети. Способ основан на применении вейвлет-преобразования с базисной функции Морле. Метод может быть использован в случае обработки не только оптических изображений, но и некоторых расчетных распределений величин, имеющих отношение к измеренной динамике микроциркуляции. Как представляется, возможность быстрой и надежной обработки будет востребована во многих приложениях. Показаны работоспособность и преимущества метода обнаружения малых контрастных объектов, а также его инвариантность по отношению к небольшому смещению данных во временной и пространственной областях. В следующей главе метод использован для детектирования сосудов в обрабатываемых данных кровотока мозга.

Предложен метод расчета контраста изображений с использованием функции Гаусса. Наши результаты показывают, что предлагаемая замена обычного боксового фильтра приво-

дит к монотонному затуханию высокочастотных спектральных составляющих и, как следствие, к лучшему устранению эффектов звона и наложения спектров в выходных сигналах пространственно-временного спекл-контраста. Кроме того, такая скользящая фильтрация увеличивает надежность по отношению к обработке последовательности нестабилизированных изображений.

## Глава 5

# Анализ когерентности и стабильности компонент при бесконтактных методах детектирования пульсовых волн

В данной главе приводятся результаты по оценке частотно-временной взаимосвязи и стабильности формы пульсового сигнала с использованием бесконтактных методов регистрации.

При регистрации пульсовой волны в различных локациях следует учитывать, что фактические источники регистрируемого сигнала могут быть существенно разными. Так, при исследовании центрального пульса, это колебания диаметра одного сосуда, аорты либо крупной артерии. В то же время, при измерении дистального пульса, например, с фаланги пальца, датчик собирает информацию с области, содержащей сотни сосудов микроциркуляторной сети. По этой причине, представляется важным дать оценку того, как пульсовая волна выглядит при записи с одного микрососуда, что можно достичь в инвазивном эксперименте. С этой целью, первая часть главы направлена на работу с данными *in vivo* эксперимента на лабораторных животных. При этом, вместо традиционных методов регистрации использовался метод спекл-флоуметрии, один из наиболее перспективных и бурно развивающихся методов исследования микроциркуляции.

Вторая и третья части включают в себя результаты применения бесконтактных неинвазивных методов регистрации пульсовых волн человека: для анализа микроциркуляции (в проходящем свете) и артерий периферического звена (в отраженном свете).

Результаты, описанные в данной главе, опубликованы в статьях: [128] и [130].

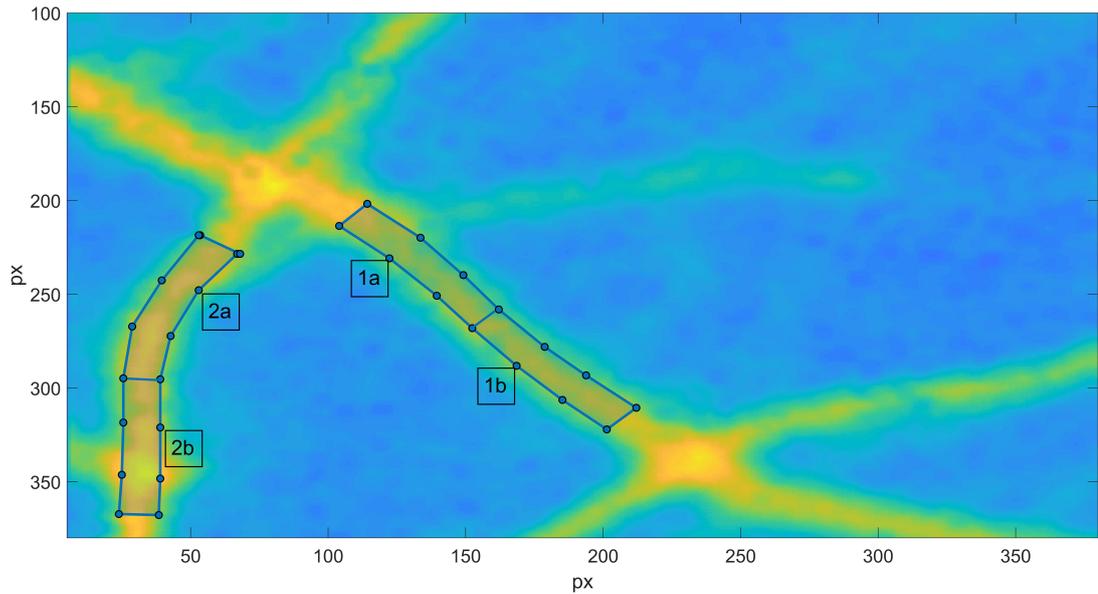


Рисунок 5.1: Усредненная картина спекл-контраста микрососудов мозга крысы. Выбор областей интереса

## 5.1 Анализ пульсовой волны в микрососудах мозга *in vivo*

Раздел посвящен результатам инвазивных экспериментов на микрососудах мозга крысы с целью картирования пульсаций, связанных с прохождением пульсовой волны (ПВ) и оценкой степени взаимосвязи ПВ, регистрируемых в соседних локациях сосудистого русла (соседних микрососудов). Расчет контраста спекл-поля выполнялся описанным в Главе 4 модифицированным методом LASCA, используя гауссово ядро с подобранным значением дисперсии  $\sigma = 3$  px. На Рис. 5.1 представлена усредненная по временным отсчетам картина спекл-контраста, по которой выделялись области интереса.

Были выбраны участки разных сосудов, попавшие в поле зрения. Поиск взаимосвязи в частотно-временной области осуществлялся методом Вейвлет-когерентности, подробно описанный в Главе 2, результат которого показан на Рис. 5.2 для двух разных сосудов и на Рис. 5.3 для разных участков одного сосуда. В обоих случаях наблюдается стабильная взаимосвязь на частотах около 8 Гц и 0.8 Гц. Причем, в области 8 Гц в сопоставлении двух разных сосудов имеет место фазовый сдвиг ( $\approx 0.25\pi$ ), который сохраняется в течение всего времени наблюдения. Область 0.8 Гц, напротив, имеет стабильный синфазный характер когерентности. Таким образом, поведение скорости пульсовой волны, полученное как с одного, так и с

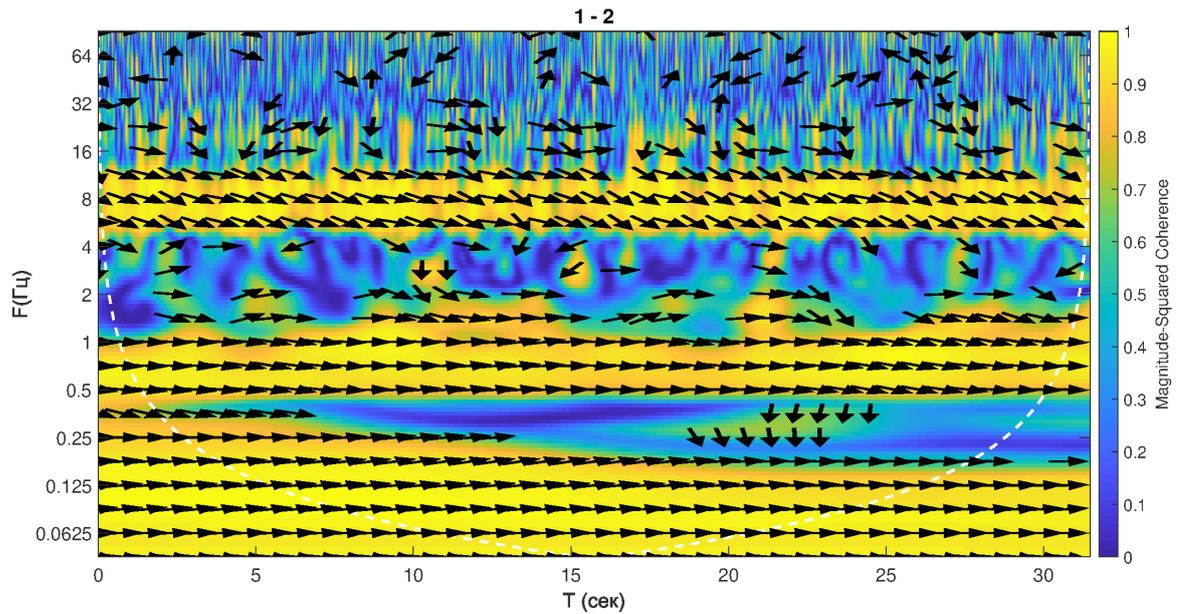


Рисунок 5.2: Картина вейвлет-когерентности для контрастов двух разных сосудов мозга крысы (участков 1 и 2)

разных сосудов, имеет синхронный характер на частоте, связанной с частотой дыхательного ритма. На частоте сердечного ритма наблюдается задержка по времени.

Однозначно определить, за счет чего происходит фазовый сдвиг между колебаниями скорости ПВ на частоте 8 Гц, в данном эксперименте не представляется возможным. Гипотетически, такая временная разница в колебательных фронтах связана с тем, что рассматриваемые сосуды являются разными звеньями сосудистой сети. Другими словами, либо между сосудами находится достаточно большой участок сосудистого русла, проходя по которому, пульсовая волна успевает изменить скорость, либо они принадлежат координально разным ветвям сосудистой сети. Важно отметить, что оба сосуда попадают в поле зрения, и при выборе пространства усреднения большего, чем размер сосуда (захватывающего оба сосуда, 1ab и 2ab), информацию о разной фазе между ПВ разрешить не удастся.

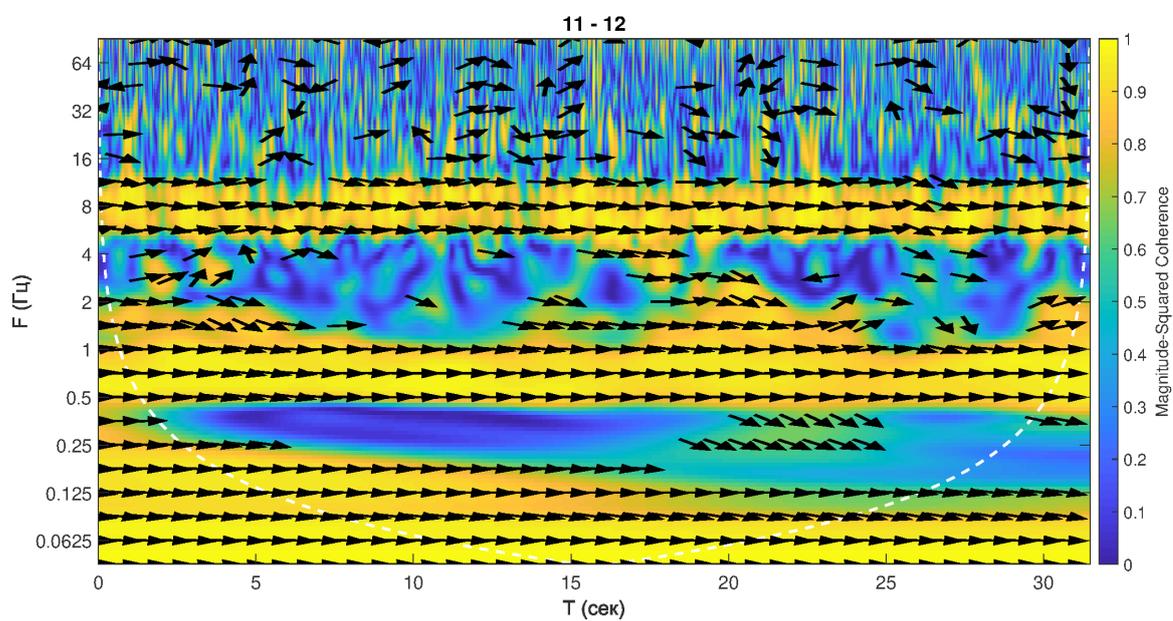


Рисунок 5.3: Картина вейвлет-когерентности для контрастов двух пространственно разных, непересекающихся участков одного сосуда

## 5.2 Бесконтактная фотоплетизмография микроциркуляторного русла в проходящем свете

Данный раздел содержит результаты разработанного метода анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с применением бесконтактной технологией детектирования (бесконтактной фотоплетизмографии в проходящем свете, iPPG) совместно с электрокардиограммой в целях поиска синхронизма вариабельностей пульсовых волн правой и левой руки. Использован алгоритм обработки сигналов iPPG с применением фильтра, учитывающего информацию о текущей вариабельности сердечного ритма. Для выявления взаимосвязи рядов СРПВ применен метод вейвлет-когерентности. Особое внимание уделено попытке обойти ограничения, накладываемые низкой частотой записи кадров, характерной для таких популярных устройств, как видеокамера смартфона.

Синхронно с сигналами PPG (являющимся сигналом в сравнения) и iPPG левой и правой руки в течение 120 секунд был записан сигнал ЭКГ. Подробная схема эксперимента описана в Главе 4.

Временные ряды кардиоинтервалов, полученные контактными датчиками, показаны на Рис. 4.1.

Чтобы исключить вклад вариабельности сердечного ритма в анализируемые колебания, интервалы, полученные с помощью PPG, были нормированы на соответствующий  $RR$ -интервал (Рис. 5.4, нижняя панель).

В случае сигнала iPPG сложно определить точное положение пиков пульсации. Поэтому мы предлагаем аппроксимировать пульсограмму методом фильтрации с использованием сглаживающего окна. Был спроектирован полосовой КИХ-фильтр (45-порядка) с границами полосы пропускания  $[RRmin; RRmax]$ , где  $RRmin$  и  $RRmax$  - граничные значения частот текущей вариабельности сердечного ритма, полученные из ЭКГ сигнала. Поскольку полоса пропускания фильтра должна быть достаточно узкой, в качестве оконной функции было выбрано окно Хэмминга, обеспечивающее хорошее разрешение по частоте и снижающее уровень растекания спектра примерно на 40 дБ относительно основного пика:

$$\omega[n] = 0.54 - 0.46 \cos\left(\frac{2\pi n}{N}\right), \quad (5.1)$$

где  $N$  - количество отсчетов в выборке.

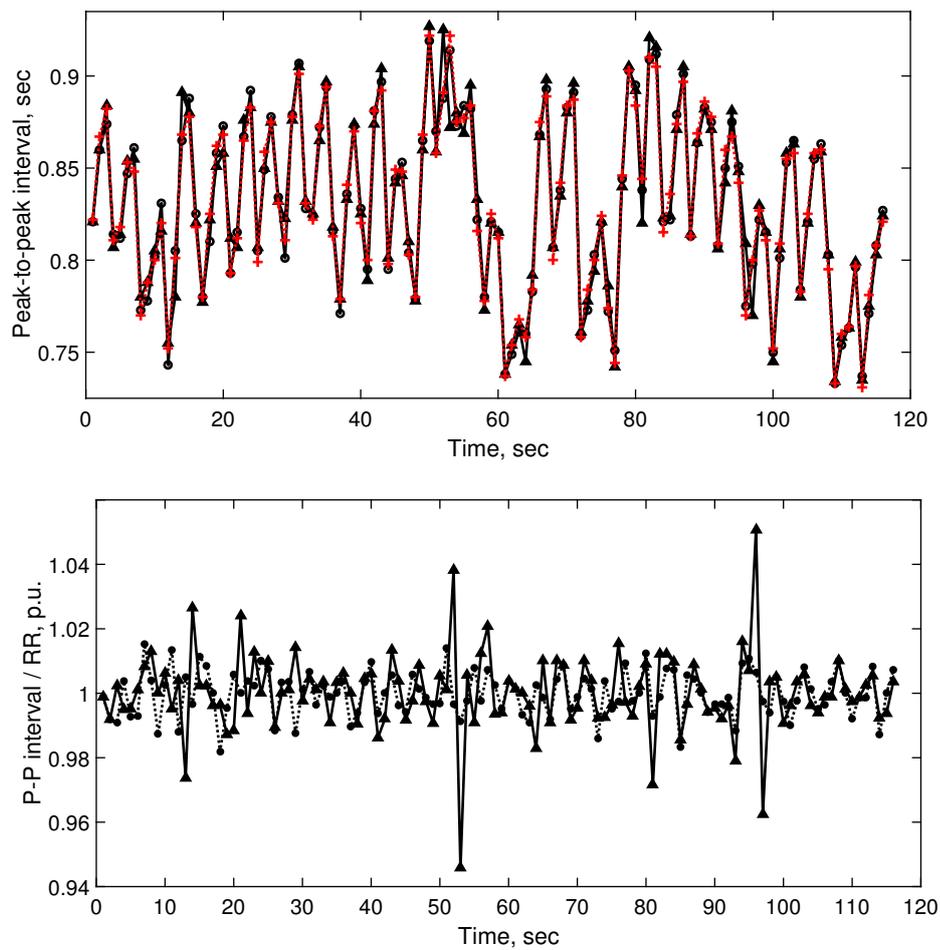


Рисунок 5.4: Временные ряды кардиоинтервалов (верхняя панель) ( $\Delta t_i$ ) и их относительных значений ( $\Delta t_i/RR_i$ ) (нижняя панель), полученные контактным PPG. Серии для левой и правой руки отмечены круглыми (интерполированы пунктирной линией) и треугольными маркерами (сплошная линия) соответственно. Текущие значения интервалов RR показаны красными метками (+).

Перед обработкой реальных данных iPPG описанный выше метод был протестирован на суррогатных сигналах. Реальные пульсограммы правой и левой руки, полученные контактным PPG (прошедшие процедуру сглаживания) были приняты как эталонные сигналы. Чтобы смоделировать сигнал iPPG, эталонный сигнал суммировался с высокочастотным (SNR = 10 дБ) и низкочастотным шумом, и проводилось прореживание по частоте до 30 Гц. Затем была применена описанная цифровая обработка: оконная фильтрация и интерполяция кубическим сплайном. (рис. 5.5).

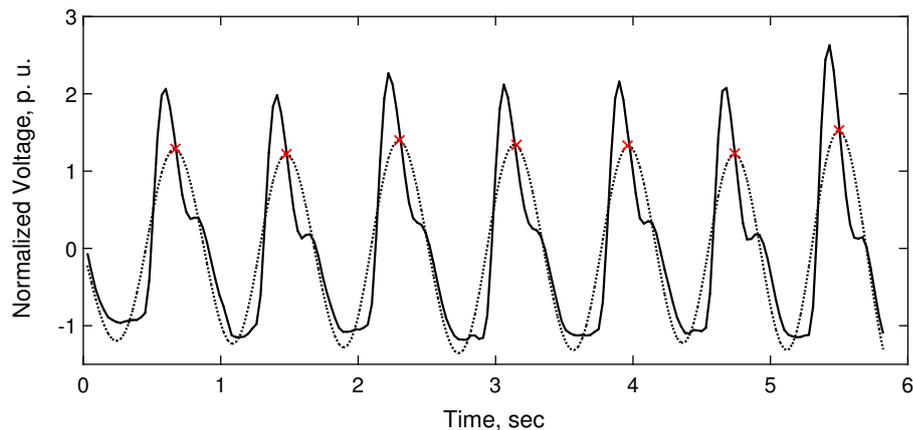


Рисунок 5.5: Фрагмент сигнала PPG, взятый в качестве модельного (сплошная линия) и результат применения оконного фильтра (пунктирная линия).

Для нахождения взаимосвязи сигналов в частотной области использовался метод когерентности на основе вейвлетов (WCH), подробно описанный в [62, 124, 127]. Картина вейвлет-когерентности (Рис. 5.6) показывает диапазоны частот, в которых сигналы демонстрируют значительную (коэффициент корреляции  $> 0,7$ ) степень взаимосвязи с синфазным поведением.

Отметим, что ширина вейвлета в области низких частот ограничивает анализ значений коэффициентов частотой 0.1 Гц, и для анализа ниже этого значения необходимо увеличить размер выборки. Поэтому учитывать области высокой когерентности в диапазоне 0.06-0.1 Гц следует осторожно. Для исследуемого в нашей работе диапазона частот (0.1-0.5 Гц), длительность наблюдения была достаточна.

Стабильная взаимосвязь отчетливо обнаруживается в частотной области 0.2-0.3 Гц и в области с максимумом около 0.1 Гц. Наличие взаимосвязи на высоких частотах выше 0.3 Гц возникает, предположительно, из-за наличия шумов и нестационарности физиологических сигналов, на что указывает временная нестабильность данных колебаний. Стоит отметить,

что результат сильно зависит от мощности шума, вносимого в "чистый" сигнал. Этот факт требует более детального исследования, здесь мы ограничились лишь интегральной оценкой.

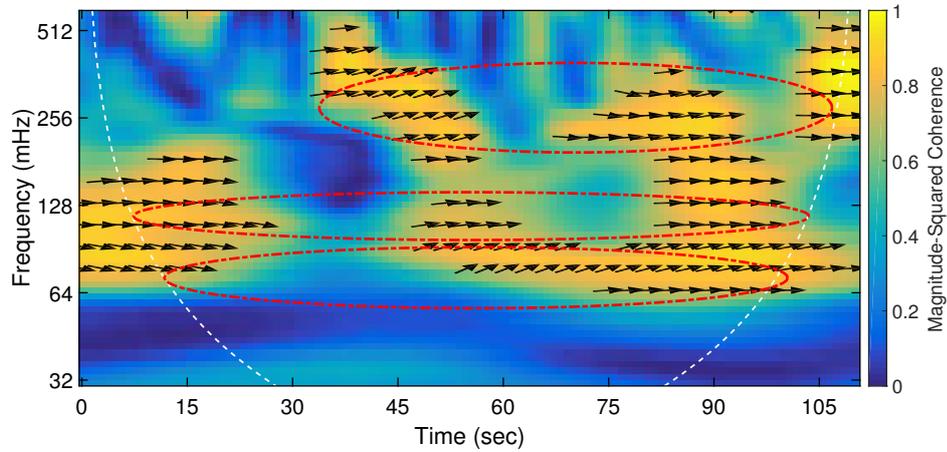


Рисунок 5.6: Значения Вейвлет-когерентности (WCH) для пары переменных, полученных контактными датчиками. Рисунок показывает высокую согласованность сигналов левой и правой руки в частотном диапазоне 0.2. . . 0.4 Гц и на 0.15 Гц.

По аналогии с PPG анализом последовательно были получены следующие характеристики: изменение во временном ряду фильтрующих пульсовых волн для правой и левой руки, переменность относительно текущее значение RR (рис. 5.7), коэффициенты вейвлет-когерентности.

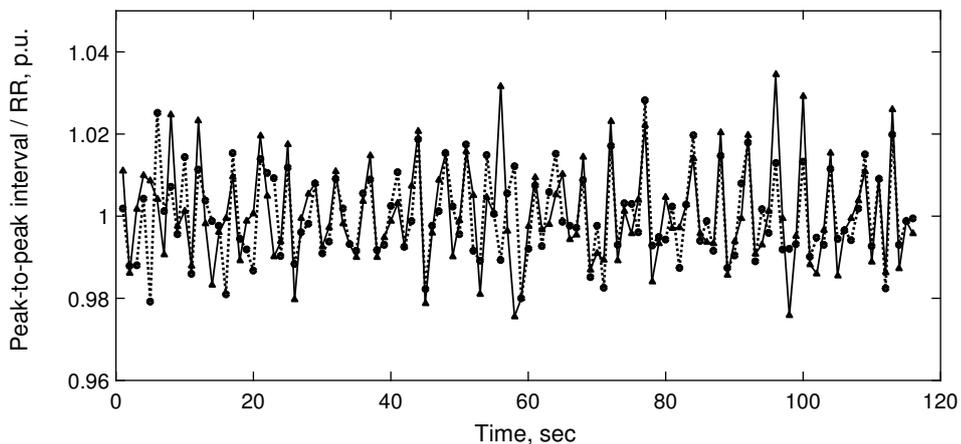


Рисунок 5.7: Типичные формы сигналов временного ряда  $(\Delta t_i / RR_i)$ , полученные путем фильтрации сигнала PPG. Серии для левой и правой руки даны кружками (интерполяция - пунктирной линией), и треугольниками (интерполяция - сплошной линией) соответственно.

Картина вейвлет-когерентности, показанная на Рис. 5.8 в случае бесконтактных измерений, сохранила общий характер распределения высокой взаимосвязи относительно контакт-

ного метода. Наблюдается разница в возникновении «ложной» когерентности на временном интервале от 15 до 30 секунд в диапазоне частот от 0.25 до 0.5 Гц. Однако среднее значение и фаза когерентности в основном оставались неизменны.

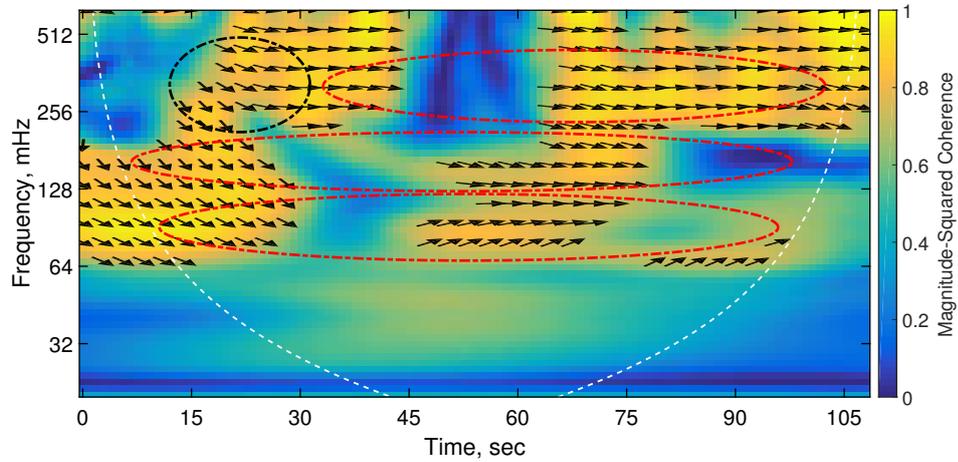


Рисунок 5.8: Значения Вейвлет-когерентности (WCH), вычисленные для пульсовых интервалов, полученных с помощью оконного фильтра. Красными пунктирными эллипсами выделены частотные области, в которых преимущественно сохранился характер когерентности. Артефактные взаимосвязи выделены черным эллипсом.

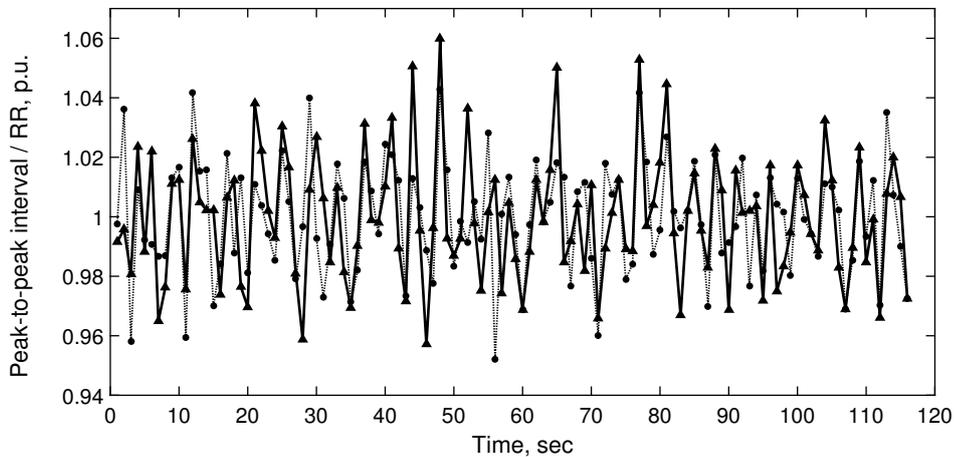


Рисунок 5.9: Типичные формы сигналов временного ряда ( $\Delta t_i / RR_i$ ), полученные фильтрацией сигнала скорости ПВ из iPPG левой и правой руки: кружки (интерполированные пунктирной линией) и треугольники (сплошная линия) соответственно.

Сравнивая результаты когерентности кардиоинтервалов фильтрованных iPPG и «чистых» PPG, виден схожий характер взаимосвязи в области 0.2 – 0.3 Гц как по амплитуде, так и по локализации во времени. В этой частотной области отличием являются небольшие изменения в разности фаз колебаний (черные стрелки на Fig и Fig). Больше расхождение с

результатами контактного PPG в области 0.15 Гц. Значения коэффициентов увеличились в среднем от 0.8 до 0.9, изменилась локализация во времени. Тем не менее, фазовый характер преимущественно не изменился (синфазная когерентность).

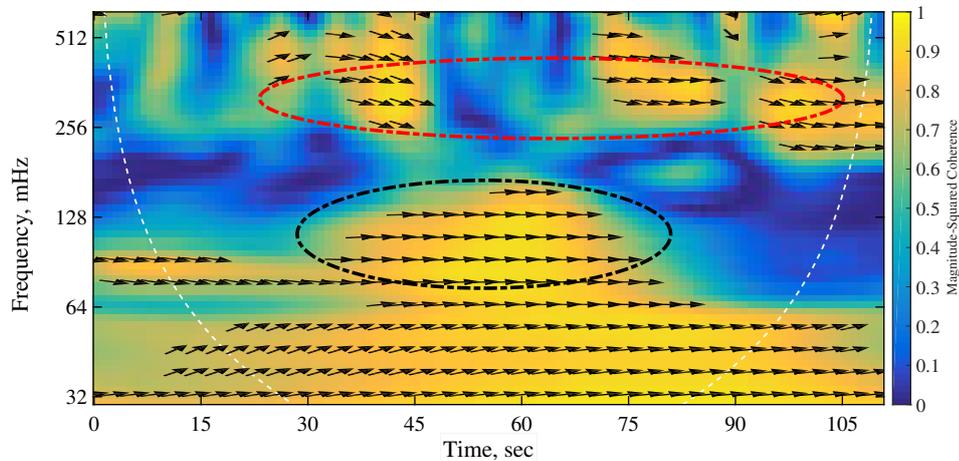


Рисунок 5.10: Значение вейвлет-когерентности (WCH), рассчитанное для пары сигналов variability, полученных для левой и правой руки. Картина когерентности показывает высокую взаимосвязь в частотных диапазонах 0.2 . . 0.4 Гц и 0.15 Гц . Черный эллипс показывает появление области повышенной когерентности относительно контактных измерений

### 5.3 Метод LASCA для детектирования пульсовых волн крупных периферических артерий

В данном разделе описаны результаты экспериментов разработанного метода бесконтактной регистрации пульса с использованием когерентного источника света – лазера низкой интенсивности. Методика основана на детектировании микродвижений поверхности, возникающих в результате прохождения пульсовых волн по крупным артериям, близкорасположенным к поверхности кожи. Схема эксперимента описана в Главе 4. В задаче картирования пульсаций на запястье руки человека был использован модифицированный метод LASCA, описанный в Разделе 4. Представлены результаты сравнения variability временных и частотных характеристик пульсовых волн, полученных разработанным бесконтактным способом и стандартным контактным датчиком пульса. Произведена количественная оценка стабильности гармонических компонент пульсовой сигнала для описанного бесконтактного метода.

### 5.3.1 Детектирование пульсовой волны

Так как пульсации кровотока имеют максимум при минимуме вариаций контраста, то за анализируемую характеристику взят обратный контраст ( $1/K$ ). Основным из этапов получения одномерного сигнала ПВ являлся выбор области пространственного усреднения характеристики контраста. Мы предполагаем, что области, где ПВ наиболее выражена, имеют наибольшие отклонения от средних значений. На Рис.5.11 (а) показано распределение среднеквадратичного отклонения характеристики  $1/K$  для одного из записей (волонтера №1). Хорошо видно, что результирующая форма колебаний сильно зависит от выбора области пикселей (области интереса, ROI) для пространственного усреднения, что показано на Рис.5.11 (b). Таким образом, в случае выраженных движений сосуда и точной фокусировки системы захвата видеоизображения картина среднеквадратичного отклонения контраста по серии кадров визуализирует область повышенной вариабельности, что можно использовать для выбора области интереса. Однако, в большинстве случаев количество сторонних колебаний в областях смежных с областями ПВ имеют высокую амплитуду (равную или превышающую амплитуду колебаний полезного сигнала). Также стоит отметить, что выбор самих границ области усреднения на картине среднеквадратичного отклонения ( $STD$ ) сильно затруднен. На Рис. 5.11 (а) выделенным областям соответствуют усредненные по пространству областей одномерные сигналы  $1/K$ . На панели (b) очевидны различия интегральных сигналов разных областей спекл-поля. Таким образом, сильные различия в форме результирующих одномерных сигналов не дают подтверждения надежности в использовании параметра  $STD$  как характеристики для поиска области пространственного усреднения.

Для решения задачи надежного выбора ROI был спроектирован фильтр с адаптивными границами среза частот. Можно считать, что область усреднения контраста должна содержать выраженные пульсации на частоте текущего сердечного ритма. Тогда для определения верхней и нижней границы фильтра целесообразно использовать дополнительный информационный канал. В нашем случае таковым является сигнал контактного датчика пульса. Полученные из опорной пульсограммы максимальное и минимальное значения вариабельности пульсовых волн являлись границами полосы пропускания фильтра Баттерворда 4-го порядка. Результат применения фильтрации показан на Рис. 5.12 (b).

С помощью бинарной маски, полученной методом Отса (минимизация внутриклассовой дисперсии) (Рис. 5.12 (c), (d)), выбирались пиксели для пространственного усреднения. Усредненный сигнал проходил этап перидискретизации сплайном для приведения к частоте дискретизации опорного сигнала. Полученный усредненный сигнал инвертированного

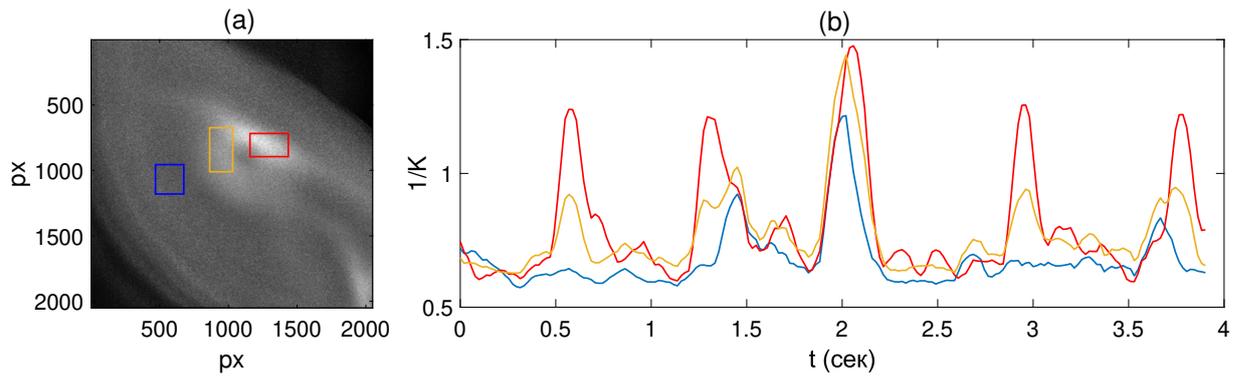


Рисунок 5.11: Панель (а): распределение среднеквадратического отклонения (количество кадров для усреднения  $N=500$ ) характеристики  $1/K$  с вручную выбранными областями пространственного усреднения (красный, синий, желтый прямоугольники); панель (b): соответствующие им пульсации контраста (соответствуют цветам прямоугольных областей на панели (а))

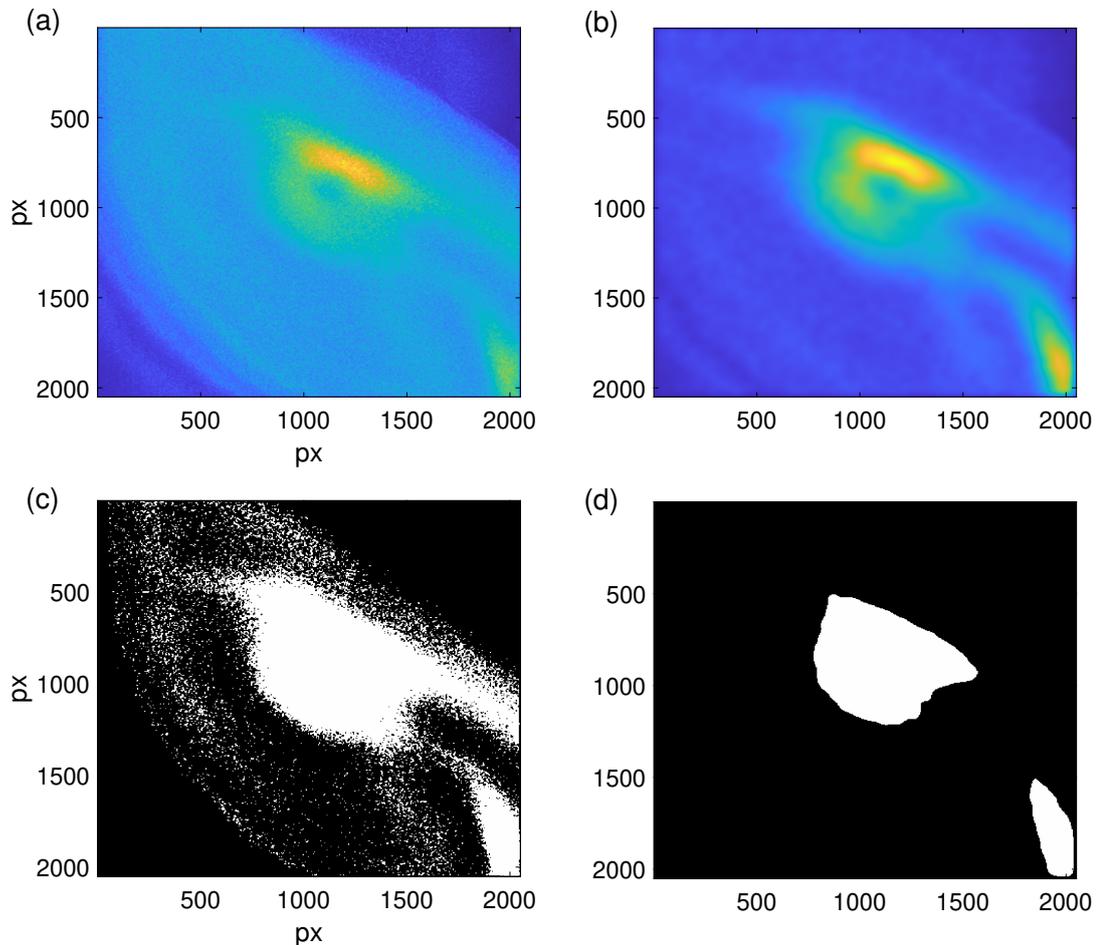


Рисунок 5.12: Панели верхнего ряда: Среднеквадратическое отклонение по временной координате (количество кадров для усреднения  $N=500$ ) характеристики  $1/K$  до применения адаптивной пространственно-временной фильтрации (а) и после фильтрации (b). Панели нижнего ряда: результат пороговой бинаризации изображений среднеквадратичного отклонения  $STD(1/K)$  до фильтрации (c) и после фильтрации (d).

контраста ( $1/K$ ) и сигналы контактных датчиков пульса (пальца и запястья) показаны на Рис. 5.13 (а).

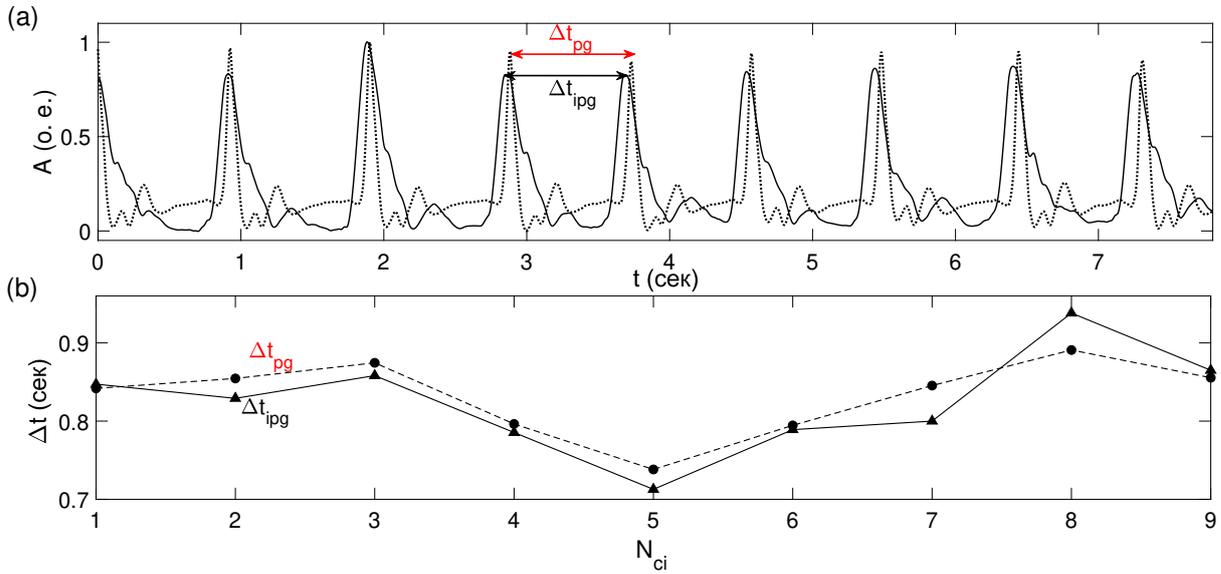


Рисунок 5.13: Сравнение ПВ контактного и бесконтактного метода. Панель (а): результирующий одномерный сигнал обратного контраста, полученный бесконтактным методом (сплошная линия) и соответствующий сигнал пульсограммы пальца, регистрируемый контактным фотоплетизмографическим датчиком (пунктирная линия). Панель (б): динамика кардиоинтервалов, детектируемые контактным и бесконтактным методом в зависимости от номера кардиоинтервала  $N_{ci}$ .

### 5.3.2 Результаты

Для полученных одномерных сигналов (после устранения высоких и низких частот) проводилось сравнение величин кардиоинтервалов ( $\Delta t$ ). Средние значения кардиоинтервалов и стандартные отклонения средних представлены на Рис. 5.15.

На Рис. 5.13 (а) и Рис. 5.14 (б) представлены значения кардиоинтервалов в зависимости от их номеров  $N_{ci}$  для контактных измерений (фотоплетизмограммы пальца и реограммы запястья) и бесконтактного метода.

Усредненный по минутной записи коэффициент корреляции Пирсона (для представленного на Рис. 5.13 случая (волонтера Vol1)) составляет  $0.8 \pm 0.08$  для iPPG и пальцевой плетизмограммы и  $0.95 \pm 0.09$  для пары iPPG и реограммы запястья. Результаты по выборке из 16 испытуемых показали, что среднеквадратическое отклонение значений кардиоинтервалов, полученных бесконтактным методом от соответствующих значений контактного метода в близкорасположенной точке (реографии) не превышает 0.03 секунды, что составляет около

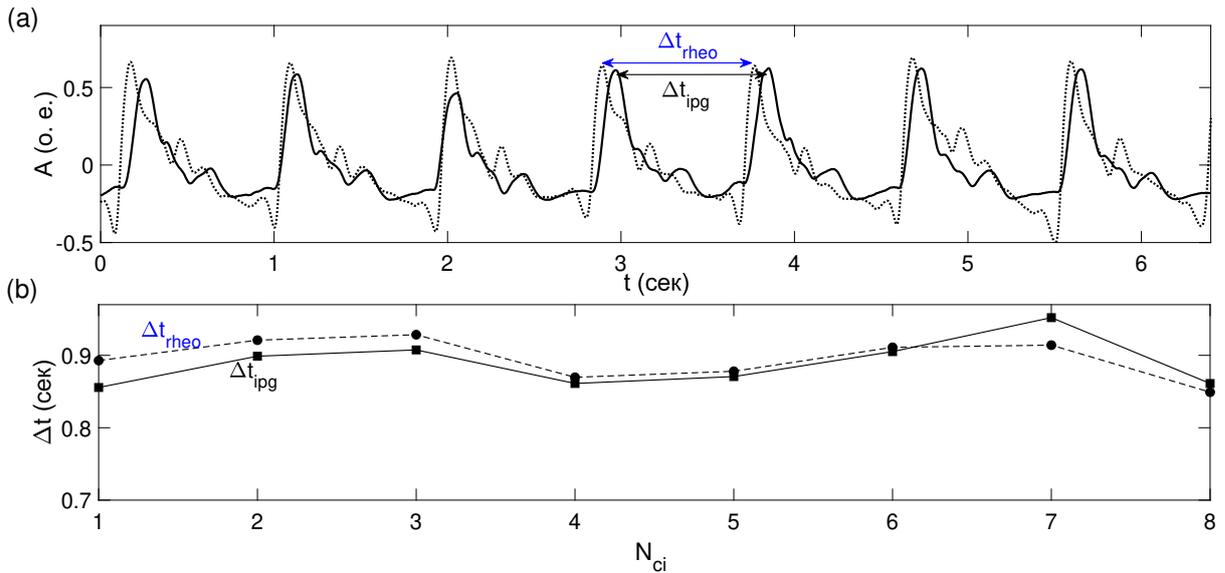


Рисунок 5.14: Сравнение ПВ контактного и бесконтактного метода. Панель (а): результирующий одномерный сигнал обратного контраста, полученный бесконтактным методом (сплошная линия) и методом реографии (пунктирная линия). Панель (b): динамика кардиоинтервалов, полученная контактным и бесконтактным методом, в зависимости от номера кардиоинтервала  $N_{ci}$ .

4% от среднего значения кардиоинтервала, при этом коэффициент корреляции варьируется от 0.7 до 0.96 единиц.

Таким образом, метод обеспечивает хорошее определение средних характеристик ВСР. В определении малых изменений СРПВ (корреляции рядов СРПВ) имеется существенное отличие от контактных, сравнимое с амплитудой вариабельности РТТ.

### Стабильность гармонических компонент

На Рис. 5.17, (а) показан спектральный состав реографического сигнала и пульсового, регистрируемого методом iPPG в соседней точке на запястье. Основной пик, соответствующий частоте сердечного ритма, в обоих случаях имеет одинаковую частотную локализацию (частоты совпадают с точностью до 2 знака после запятой). Как можно видеть на Рис. 5.14, реографический сигнал отличается по форме и имеет более широкий спектральный состав в высокочастотной области (во временной области видны дополнительные высокие частоты, что соответствует дополнительному пику на спектре мощности).

Следующим шагом необходимо оценить стабильность формы основного периода. То есть выделить компоненты внутри каждого кардиоинтервала и оценить их стабильность. Тогда для сравнения стабильности формы пульсовой волны, полученной контактным и бесконтактными методами, был применен метод оценки значимых компонент, описанный в Главе 2. Порт-

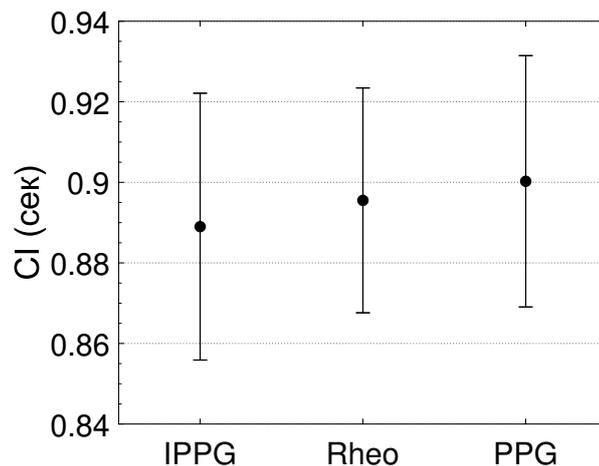


Рисунок 5.15: Сравнение статистических характеристик ПВ контактных (Rheo, PPG) и бесконтактного метода (IPPG): средние значения кардиоинтервалов (CI) и значения среднеквадратичных отклонений

реты вариабельностей гармоник представлены на Рис. 5.16. Отметим, что нас интересовали, главным образом, относительные значения вариабельности спектральных компонент. По этой причине исследуемые величины вариабельностей, которые считаются как средние расстояния от центров масс соответствующих гармоник, нормировались на расстояния центра масс от нуля (амплитуды). Относительные величины вариабельности компонент изображены на Рис. 5.17, (b). Хорошо видно, что бесконтактный метод обеспечивает менее стабильные значения основных гармоник, в сравнении с контактным. Тем не менее, вариабельность для пульсовых волн iPPG не превышает значения 0.5 от амплитуды вплоть до 4 компоненты, что подтверждает наличие стабильных колебаний, детектируемых бесконтактным методом.

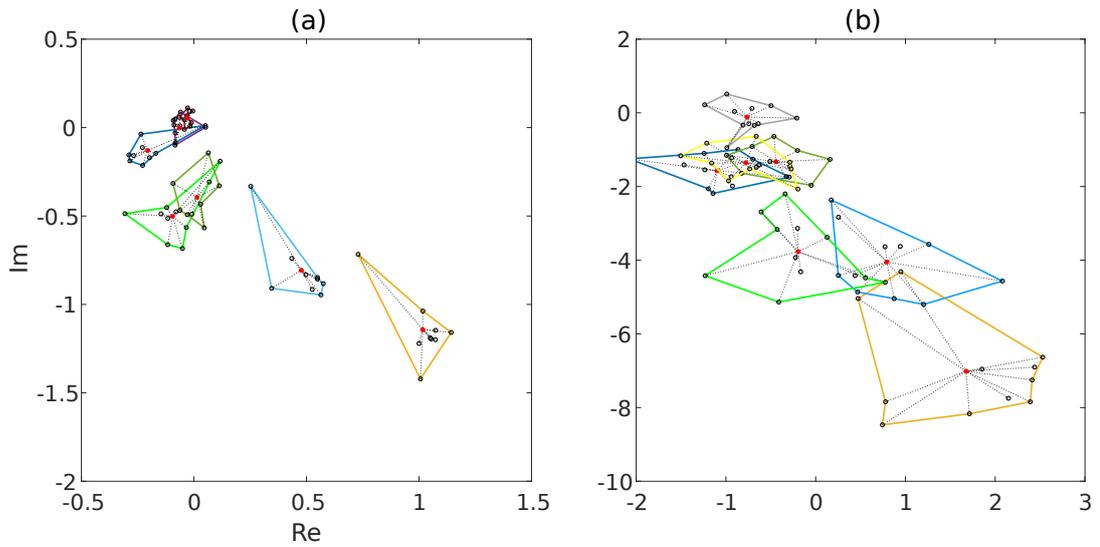


Рисунок 5.16: Портреты variability гармоник ПВ одной реализации географического сигнала, панель (a), и гармоник ПВ бесконтактного метода, панель (b).

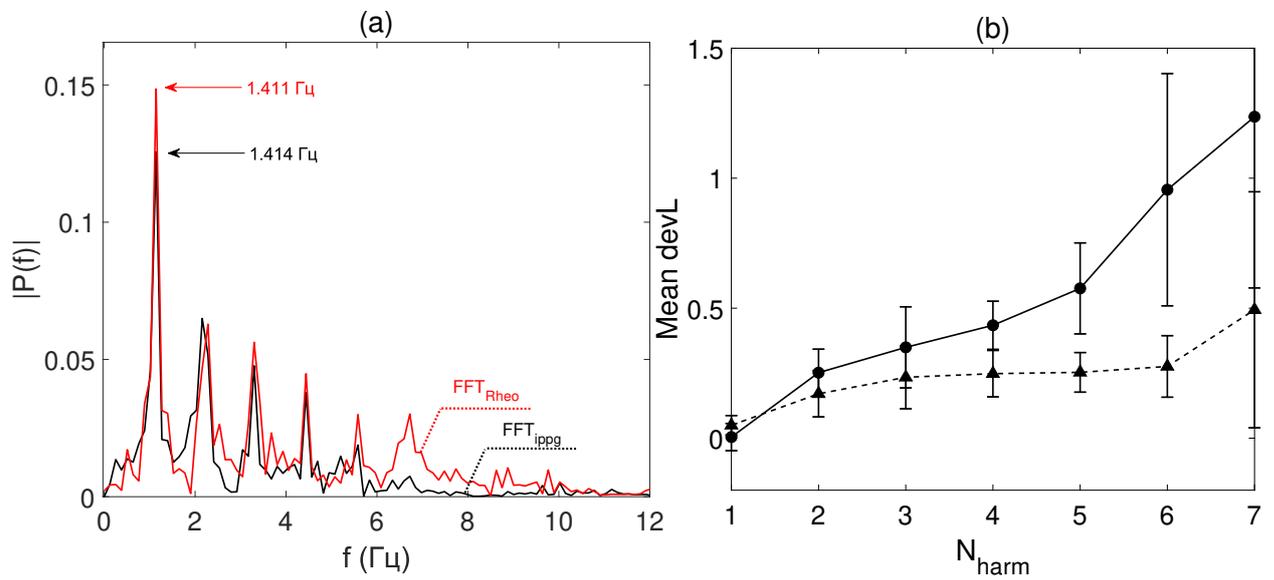


Рисунок 5.17:

Панель (a): Фурье спектры, полученные бесконтактным методом (линия черного цвета) и контактным методом географии (линия красного цвета); панель (b): распределение стабильности по гармоникам для бесконтактного метода (сплошная линия) и контактного метода географии (пунктирная линия) ;

### 5.3.3 Выводы по Главе 5

В заключение главы приведет краткие итоги. По результатам, были разработаны неинвазивные методы бесконтактного детектирования ПВ и проходящем и отраженном свете. Первый из них использует значение интенсивности прошедшего света и был применен к микроциркуляторному руслу пальца руки человека. Показана его применимость в задаче поиска и оценки синхронных колебаний скорости распространения пульсовых волн двух конечностей. Интегральная оценка когерентности на частотах 0.1 – 0.5 Гц сохранена, однако имеются особенности распределения WCH, которые отличны от таковых в контактном методе. Предположительно, это связано как с различием экспериментальных схем устройств, так и с физиологическими особенностями каждого испытуемого. Суммируя результаты, разработанном методе iPPG частота дискретизации 30 Hz достаточна для измерения среднего значения ЧСС и интегральной оценки синхронных колебаний СРПВ по диапазону частот [0.1 0.5] Гц, но дает погрешности в определении более детальных характеристик флуктуаций скорости ПВ, а именно, в их частотно-временной локализации.

Во втором методе в качестве источника света использовано лазерное излучение, для характеристики СРПВ взят инвертированный контраст, рассчитываемый модифицированным методом LASCA. Разработанный алгоритм сочетает в себе вместе с расчетом контраста по трем измерениям дополнительную фильтрацию высоких частот. Подстраиваемая частота фильтра дает гибкость в применении к неоднородным физиологическим сигналам, что обеспечивает баланс пространственно-временного разрешения. В сравнении с контактными методиками, разработанный метод обеспечивает достоверно точное определение средних характеристик ВСР. В анализе малых изменений СРПВ имеется существенное отличие от контактных, около 4%, что сравнимо с амплитудой вариабельности СРПВ. Таким образом, в анализе флуктуаций скоростных характеристик на данном этапе методы не являются взаимозаменяемыми.

Для оценки стабильности гармоник внутри каждого КИ применен метод значимых гармонических компонент. Показано, что бесконтактный метод обеспечивает менее стабильные значения значимых гармоник в сравнении с контактными. Тем не менее, вариабельность для iPPG не превышает значения 0.5 вплоть до 4 компоненты. Таким образом, был разработан бесконтактный метод анализа ПВ, который способен обнаружить стабильные колебания формы ПВ.

## Заключение

Основные итоги исследований по теме диссертации следующие:

План исследований в целом выполнен. Получены результаты по каждой из шести поставленных задач, из которых четыре - по разработке методов анализа пульсовой волны и две - по экспериментальным исследованиям различных аспектов вариабельности ПВ. А именно:

- Разработаны два специализированных метода обработки данных при реографии аорты, позволяющие с достаточной для задач диссертации точностью выделить низкочастотную составляющую (базовую линию) из исходного сигнала: метод на основе сплайнов Akima и метод адаптивного кубического сплайна, различающиеся областью применения (наличие или отсутствие опорного электрокардиографического сигнала).
- Предложен, реализован и протестирован на суррогатных сигналах метод анализа вариабельности формы пульсовой волны, основанный на гармоническом анализе передискретизованного сигнала по каждому из кардиоинтервалов, нацеленный на исследование вариабельности формы пульсовой волны отдельно от вариабельности ее ритма. В сравнении с получившимися распространение методами, такими как вейвлет-анализ или декомпозиция эмпирических мод, предложенный метод более узко специализирован в соответствии с задачей, для которой он разрабатывался – сопоставление степени вариабельности формы нескольких различающихся сигналов.
- Проведенное исследование с использованием метода значимых компонент выявило существенные отличия в стабильности формы пульсовых волн, регистрируемых на разных участках сосудистого русла, что выражается в разной степени вариабельности их основных компонент. Важно, что центральный пульс при этом имеет меньшее число значимых гармоник, по сравнению с дистальным, и на первых 4 гармониках, содержащих основную мощность сигнала, обладает большей стабильностью. Полученные количественные данные о стабильности гармоник центральной пульсовой волны могут быть

использованы в ходе дальнейшего развития метода передаточной функции в задаче по восстановлению формы центрального пульса на основе дистальных измерений.

- Сравнение пульса лучевой артерии с микроциркуляторным пульсом, регистрируемым на фаланге пальца, показало разный характер variability в зависимости от индивидуальных особенностей. Следует подчеркнуть, что индивидуальные особенности вклада различных регуляторных механизмов в форму не позволяют отнести один из этих двух способов регистрации к наиболее стабильному.
- Предложена, вычислительно реализована и применена в обработке данных эксперимента модификация метода LASCA для вычисления спекл-контраста, отличающаяся использованием гауссовой оконной функции по всем трем координатам (одной временной и двум пространственным) исследуемого сигнала. Показано, что такой подход имеет преимущество в части детектирования малых кровеносных сосудов на грани пространственного разрешения регистрирующей аппаратуры.
- Разработаны неинвазивные методы бесконтактного детектирования ПВ и проходящем и отраженном свете. Первый из них использует значение интенсивности прошедшего света и был применен к микроциркуляторному руслу пальца руки человека. Показана его применимость в задаче поиска и оценки синхронных колебаний скорости распространения пульсовых волн двух конечностей. Интегральная оценка когерентности на частотах 0.1 – 0.5 Гц сохраняется, однако имеются особенности распределения WCH, которые отличны от таковых в контактном методе. Гипотетически, это связано как с различием экспериментальных схем устройств, так и с физиологическими особенностями каждого испытуемого. Суммируя результаты, в разработанном методе iPPG частота дискретизации 30 Hz достаточна для измерения среднего значения ЧСС и интегральной оценки синхронных колебаний СРПВ, но дает погрешности в определении более детальных характеристик флуктуаций скорости ПВ, а именно, в их частотно-временной локализации. Во втором методе в качестве источника света использовано лазерное излучение, для характеристики СРПВ взят инвертированный контраст, рассчитываемый модифицированным методом LASCA. Разработанный алгоритм сочетает в себе вместе с расчетом контраста по трем измерениям дополнительную фильтрацию высоких частот. Подстраиваемая частота фильтра дает гибкость в применении к неоднородным физиологическим сигналам, что обеспечивает баланс пространственно-временного разрешения. В сравнении с контактными методиками, разработанный метод обеспечивает

достоверно точное определение средних характеристик ВСР. В анализе малых изменений СРПВ имеется существенное отличие от контактных, около 4%, что сравнимо с амплитудой variability СРПВ. Таким образом, в анализе флуктуаций скоростных характеристик на данном этапе методы не являются взаимозаменяемыми.

Вероятно, было бы преувеличением утверждать, что тема построения "портрета variability пульсовой волны в организме человека раскрыта полностью и исследовать здесь более нечего. Однако, по мнению автора, полученные результаты позволяют более информированно и уверенно подходить к решению ряда практических задач по разработке диагностической аппаратуры, а также ставить задачи по дальнейшему исследованию вклада различных физиологических механизмов.

## Список литературы

1. *Breasted James Henry*. The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes. — University of Chicago Press, 1930.
2. *Вогралик Вадим Габриэлович, Вязьменский Эммануил Семенович*. Очерки китайской медицины. — Гос. изд-во мед. лит-ры, 1961.
3. *Fleming William James*. The Physiology of the Turkish Bath: Being an Experimental Inquiry into the Effects of Hot Dry Air upon Man // *Journal of anatomy and physiology*. — 1879. — Vol. 13, no. Pt 4. — P. 454.
4. *Максименко Виктор Александрович, Матыцин Анатолий Петрович, Будкова Екатерина Аркадьевна*. К 115-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ НС КОРОТКОВЫМ ЗВУКОВОГО МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ // *Амурский медицинский журнал*. — 2020. — no. 2 (30).
5. *Тихоненко ВМ*. Достоинства метода Короткова при мониторинговании артериального давления // *Вестник аритмологии*. — 2005. — no. 40.
6. *Рогоза АН*. К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами // *Функциональная диагностика*. — 2003. — no. 1. — Pp. 2–10.
7. *Парашин Владимир Борисович, Симоненко Марина Николаевна*. Технико-метрологические аспекты измерения артериального давления осциллометрическим методом // *Медицинская техника*. — 2010. — Vol. 1. — Pp. 22–26.
8. *Кишов Расул Магомедович*. Вопросы точности измерения кровяного давления осциллометрическим методом // *Новые исследования в разработке техники и технологий*. — 2014. — no. 1.

9. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method / Heiko Gesche, Detlef Grosskurth, Gert K uchler, Andreas Patzak // *European journal of applied physiology*. — 2012. — Vol. 112, no. 1. — Pp. 309–315.
10. Assessment of relationships between blood pressure, pulse wave velocity and digital volume pulse / JM Padilla, EJ Berjano, J Saiz et al. // *2006 Computers in Cardiology / IEEE*. — 2006. — Pp. 893–896.
11. Sequence analysis of pulse transit time and systolic blood pressure during dynamic exercise / A Porta, C Gasperi, G Nollo et al. // *Computers in Cardiology, 2005 / IEEE*. — 2005. — Pp. 849–852.
12. Анисимов Алексей Андреевич, Юлдашев Зафар Мухамедович, Бибичева Юлия Германовна. Безокклюзионная оценка динамики артериального давления по времени распространения пульсовой волны // *Медицинская техника*. — 2014. — no. 2. — Pp. 8–12.
13. Ahn Jeong-Hwan, Kong Mihee. The relationship among pulse wave velocity, ankle-brachial pressure index and heart rate variability in adult males // *Korean Journal of Family Medicine*. — 2011. — Vol. 32, no. 7. — P. 406.
14. Илюхин ОВ, Лопатин ЮМ. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2006. — no. 1 (17).
15. Pauca Alfredo L, O'Rourke Michael F, Kon Neal D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38, no. 4. — Pp. 932–937.
16. Взаимоотношения уровней периферического и центрального давления по данным апланационной тонометрии / ВА Милягин, ДЕ Филичкин, КВ Шпынев et al. // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2010. — no. 1.
17. Морман Д, Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы // *СПб.: Питер*. — 2000. — Vol. 256.
18. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. — Мир, 1983.

19. *Бороноев Виталии Васильевич, Трубачеев Эдуард Анциферович.* Оценка пульсовой волны как физического процесса. // *Биомедицинская радиоэлектроника.* — 2008. — no. 5. — Pp. 15–18.
20. Recent advances on large arteries in hypertension / Michel E Safar, Gerard M London, Roland Asmar, Edward D Frohlich // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 32, no. 1. — Pp. 156–161.
21. *Drake Carrie T, Iadecola Costantino.* The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow // *Brain and language.* — 2007. — Vol. 102, no. 2. — Pp. 141–152.
22. *Крупаткин Александр et al.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — Медицина, 2005.
23. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review / M Ter Laan, JMC Van Dijk, JWJ Elting et al. // *British journal of anaesthesia.* — 2013. — Vol. 111, no. 3. — Pp. 361–367.
24. *Bevan John A, Laher Ismail.* Pressure and flow-dependent vascular tone // *The FASEB journal.* — 1991. — Vol. 5, no. 9. — Pp. 2267–2273.
25. *Johansson B.* Myogenic tone and reactivity: definitions based on muscle physiology. // *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension.* — 1989. — Vol. 7, no. 4. — Pp. S5–8.
26. *Поленов С\_А.* Основы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2008. — Vol. 7, no. 1. — Pp. 5–19.
27. *Ревенко СВ.* Нейрогенные механизмы сосудистого тонуса // *Природа.* — 2005. — no. 10. — Pp. 32–36.
28. *Власов ТД.* Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса, Часть 2. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2002. — Vol. 1, no. 4. — Pp. 68–73.
29. *Faraci Frank M, Heistad Donald D.* Regulation of cerebral blood vessels by humoral and endothelium-dependent mechanisms. Update on humoral regulation of vascular tone. // *Hypertension.* — 1991. — Vol. 17, no. 6\_pt\_2. — Pp. 917–922.
30. *Altura Burton M.* Chemical and humoral regulation of blood flow through the precapillary sphincter // *Microvascular research.* — 1971. — Vol. 3, no. 4. — Pp. 361–384.

31. *Илюхин ОВ, Лопатин ЮМ.* Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* — 2006. — по. 1 (17).
32. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии / Сергей Владимирович Недогада, ТА Чаляби, ИН Барыкина et al. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* — 2012. — по. 1 (41).
33. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / ЮА Васюк, СВ Иванова, ЕЛ Школьник et al. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2016. — Vol. 15, по. 2.
34. *O'Quin Ronald, Marini John J.* Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation // *American Review of Respiratory Disease.* — 1983. — Vol. 128, по. 2. — Pp. 319–326.
35. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. / Ricky D Latham, Nico Westerhof, Pieter Sipkema et al. // *Circulation.* — 1985. — Vol. 72, по. 6. — Pp. 1257–1269.
36. *Бойцов СА.* Что нового дает нам информация о жесткости стенки 2. артерий и об отраженной пульсовой волне // *Рос. физиол. журн. им. ИМ Сеченова.*—2009. — Vol. 5, по. 95. — Pp. 516–31.
37. Скорость пульсовой волны-предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца / ФТ Агеев, ЯА Орлова, ЭЮ Нуралиев et al. // *Кардиологический вестник.* — 2007. — Vol. 2, по. 1. — Pp. 17–22.
38. Скорость распространения пульсовой волны у больных коронарным атеросклерозом / ОВ Илюхин, ЕЛ Калганова, МВ Илюхина, Ю М Лопатин // *Кардиология.* — 2005. — Vol. 45, по. 6. — Pp. 42–42.
39. Pulsatility of ascending aortic blood pressure waveform is associated with an increased risk of coronary heart disease / Takahiro Nishijima, Yasunori Nakayama, Kei Tsumura et al. // *American journal of hypertension.* — 2001. — Vol. 14, по. 5. — Pp. 469–473.

40. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease / Michel E Safar, Jacques Blacher, Bruno Pannier et al. // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, no. 3. — Pp. 735–738.
41. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / Mary J Roman, Richard B Devereux, Jorge R Kizer et al. // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50, no. 1. — Pp. 197–203.
42. Кобалава ЖД, Котовская Юлия Викторовна, Ахметов РЕ. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Vol. 16, no. 2.
43. Miyashita Hiroshi. Clinical assessment of central blood pressure // *Current hypertension reviews*. — 2012. — Vol. 8, no. 2. — Pp. 80–90.
44. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis / E Buccelletti, EMAN Gilardi, E Scaini et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. — 2009. — Vol. 13, no. 4. — Pp. 299–307.
45. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures / Aparecida Maria Catai, Carlos Marcelo Pastre, Moacir Fernandes de Godoy et al. // *Brazilian journal of physical therapy*. — 2019.
46. Should heart rate variability be “corrected” for heart rate? Biological, quantitative, and interpretive considerations / Eco JC de Geus, Peter J Gianaros, Ryan C Brindle et al. // *Psychophysiology*. — 2019. — Vol. 56, no. 2. — P. e13287.
47. Comparison of heart-rate-variability recording with smartphone photoplethysmography, Polar H7 chest strap, and electrocardiography / Daniel J Plews, Ben Scott, Marco Altini et al. // *International journal of sports physiology and performance*. — 2017. — Vol. 12, no. 10. — Pp. 1324–1328.
48. Mirescu ȘC, Harden SW. Photoplethysmography as a Potential Alternative to Electrocardiography for Recording Heart Rate Intervals Used in Variability Analysis // *Journal of Medicine and Life*. — 2012. — Vol. 5, no. Spec Issue. — P. 123.
49. Bolanos M, Nazeran H, Haltiwanger E. Comparison of heart rate variability signal features derived from electrocardiography and photoplethysmography in healthy individuals // 2006

- International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society / IEEE.  
— 2006. — Pp. 4289–4294.
50. PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children / Eduardo Gil, Raquel Bailón, José María Vergara, Pablo Laguna // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. — 2010. — Vol. 57, no. 5. — Pp. 1079–1088.
  51. Small intra-individual variability of the pre-ejection period justifies the use of pulse transit time as approximation of the vascular transit / Minke C Kortekaas, Marit HN van Velzen, Frank Grüne et al. // *PloS one*. — 2018. — Vol. 13, no. 10.
  52. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients / Stefano Guzzetti, Maria Gabriella Signorini, Chiara Cogliati et al. // *Cardiovascular Research*. — 1996. — Vol. 31, no. 3. — Pp. 441–446.
  53. *Lombardi Federico*. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. — 2000.
  54. Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure / Guo-Qiang Wu, Natalia M Arzeno, Lin-Lin Shen et al. // *PloS one*. — 2009. — Vol. 4, no. 2.
  55. *Wessel Niels, Riedl Maik, Kurths Jürgen*. Is the normal heart rate “chaotic” due to respiration? // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2009. — Vol. 19, no. 2. — P. 028508.
  56. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities / Thomas E Dick, Yee-Hsee Hsieh, Rishi R Dhingra et al. // *Progress in brain research*. — Elsevier, 2014. — Vol. 209. — Pp. 191–205.
  57. *Якименко НА, Шуляков АВ, Гуржин СГ*. Метод и алгоритмы определения времени и скорости распространения пульсовой волны с оценкой точности и помехоустойчивости // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы-Биомедсистемы-2019. — 2019. — Pp. 533–536.
  58. Программное обеспечение первичного амбулаторного анализа данных мониторинга пульсовых волн пациента / ДА Гундырев, ЮИ Белов, ИЮ Демин et al. // Труды

- XXII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию Нижегородской радиолоборатории. — 2018. — Рр. 426–429.
59. *Маркина Анастасия Николаевна, Федотов Александр Александрович.* Разработка методики обработки фотоплетизмограммы для скрининг-диагностики атеросклероза // XIV Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике. — 2016. — Рр. 313–319.
  60. *Федотов АА, Акуллов СА.* Измерительные преобразователи биомедицинских сигналов систем клинического мониторинга. — Государственное унитарное предприятие научно-техническое издательство Радио, 2013.
  61. Fourier analysis of impedance rheography for peripheral arterial occlusive disease / Othmar Schuhfried, Günther Wiesinger, Josef Kollmitzer et al. // *European journal of applied physiology.* — 2003. — Vol. 89, no. 3-4. — Рр. 384–386.
  62. *Grinsted A., Moore John C., Jevrejeva S.* Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical time series // *Nonlinear Processes in Geophysics.* — 2004. — Vol. 11. — Рр. 561–566.
  63. Development of software of the pulse wave data analysis and management system / Shuo Li, Song Zhang, Yimin Yang, Lin Yang // 2012 IEEE Symposium on Electrical & Electronics Engineering (EEESYM) / IEEE. — 2012. — Рр. 308–311.
  64. Baseline wander correction in pulse waveforms using wavelet-based cascaded adaptive filter / Lisheng Xu, David Zhang, Kuanquan Wang et al. // *Computers in Biology and Medicine.* — 2007. — Vol. 37, no. 5. — Рр. 716–731.
  65. *Fedotov АА, Akulova АS.* Adaptive filter for eliminating baseline wander of pulse wave signals // World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada / Springer. — 2015. — Рр. 1018–1021.
  66. Pulse baseline wander removal using wavelet approximation / KQ Wang, LS Xu, Lu Wang et al. // *Computers in Cardiology, 2003 / IEEE.* — 2003. — Рр. 605–608.
  67. *Holzer Wolfgang.* RKG Rheokardiographie: Ein Verfahren der Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik. Von W. Holzer, K. Polzer und A. Marko. — Wilhelm Maudrich, 1946.
  68. *Полищук Владимир Иванович, Терехова Людмила Георгиевна.* Техника и методика реографии и реоплетизмографии. — Медицина, 1983.

69. *Беляев КР, Морозов АА.* Коррекция фазовых искажений и обработка биомедицинских сигналов // *Вестник МГТУ. Сер. Приборостроение.* — 1993. — no. 4. — P. 40.
70. *Беляев КР, Кузьминых НЮ.* Методы выделения дыхательного паттерна в системах неинвазивного мониторинга параметров центральной гемодинамики // *Биомедицинская радиоэлектроника.* — 1999. — no. 3. — Pp. 33–46.
71. Comparison of bioradiolocation and respiratory plethysmography signals in time and frequency domains on the base of cross-correlation and spectral analysis / Maksim Alekhin, Lesya Anishchenko, Alexander Tataraidze et al. // *International Journal of Antennas and Propagation.* — 2013. — Vol. 2013.
72. *Жуковский ЛИ, Фринерман ЕА.* Основы клинической реографии легких // *М.: Медицина.* — 1976. — Vol. 276.
73. *Петраш ВВ, Лазарев СМ, Данилов ЕН.* Механизмы формирования интраваскулярной реоплетизмограммы в системе легочной артерии // *Вест хирургии.* — 1981. — Vol. 126, no. 6. — Pp. 6–10.
74. *Nguyen Tuan Ngoc.* An algorithm for extracting the PPG Baseline Drift in real-time. — 2016.
75. *Злочевский МС.* Обработка электрокардиограмм методами сплайн-функции // *Новости медицинской техники. М.: ВНИИ МИ.* — 1983. — no. 1. — Pp. 18–20.
76. *Allen John.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiological measurement.* — 2007. — Vol. 28, no. 3. — P. R1.
77. Skin photoplethysmography—a review / AAR Kamal, JB Harness, G Irving, AJ Mearns // *Computer methods and programs in biomedicine.* — 1989. — Vol. 28, no. 4. — Pp. 257–269.
78. *Shelley Kirk H.* Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate // *Anesthesia & Analgesia.* — 2007. — Vol. 105, no. 6. — Pp. S31–S36.
79. Visualization of skin capillaries with moving red blood cells in arbitrary area of the body / Nikita B Margaryants, Igor S Sidorov, Mikhail V Volkov et al. // *Biomedical optics express.* — 2019. — Vol. 10, no. 9. — Pp. 4896–4906.
80. *Moço Andreia Vieira, Stuijk Sander, de Haan Gerard.* Skin inhomogeneity as a source of error in remote PPG-imaging // *Biomedical optics express.* — 2016. — Vol. 7, no. 11. — Pp. 4718–4733.

81. Contactless monitoring of microcirculation reaction on local temperature changes / Maxim A Volynsky, Nikita B Margaryants, Oleg V Mamontov, Alexei A Kamshilin // *Applied Sciences*. — 2019. — Vol. 9, no. 22. — P. 4947.
82. Зайцев ВВ, Мамонтов ОВ, Камшилин АА. Оценка кожного кровотока нижних конечностей методом двумерной фотоплетизмографии // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. — 2019. — Vol. 19, no. 6.
83. Photoplethysmographic imaging of high spatial resolution / Alexei A Kamshilin, Serguei Miridonov, Victor Teplov et al. // *Biomedical optics express*. — 2011. — Vol. 2, no. 4. — Pp. 996–1006.
84. *Tuchin Valery V. Handbook of photonics for biomedical science*. — CRC Press, 2010.
85. Review of laser speckle contrast techniques for visualizing tissue perfusion / Matthijs Draijer, Erwin Hondebrink, Ton van Leeuwen, Wiendelt Steenbergen // *Lasers in medical science*. — 2009. — Vol. 24, no. 4. — P. 639.
86. *Basak Kausik, Manjunatha M, Dutta Pranab Kumar*. Review of laser speckle-based analysis in medical imaging // *Medical & biological engineering & computing*. — 2012. — Vol. 50, no. 6. — Pp. 547–558.
87. Laser speckle imaging to monitor microvascular blood flow: a review / Pedro G Vaz, Anne Humeau-Heurtier, Edite Figueiras et al. // *IEEE reviews in biomedical engineering*. — 2016. — Vol. 9. — Pp. 106–120.
88. *Briers J David, Webster Sian*. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow // *Journal of biomedical optics*. — 1996. — Vol. 1, no. 2. — Pp. 174–180.
89. *Postnikov Eugene B, Tsoy Maria O, Postnov Dmitry E*. MATLAB for laser speckle contrast analysis (LASCA): a practice-based approach // *Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV / International Society for Optics and Photonics*. — Vol. 10717. — 2018. — P. 1071728.
90. Modified laser speckle imaging method with improved spatial resolution / Haiying Cheng, Qingming Luo, Shaoqun Zeng et al. // *Journal of biomedical optics*. — 2003. — Vol. 8, no. 3. — Pp. 559–565.

91. *Duncan Donald D, Kirkpatrick Sean J.* Spatio-temporal algorithms for processing laser speckle imaging data // *Optics in Tissue Engineering and Regenerative Medicine II / International Society for Optics and Photonics.* — Vol. 6858. — 2008. — P. 685802.
92. Spatiotemporal laser speckle contrast analysis for blood flow imaging with maximized speckle contrast / Jianjun Qiu, Pengcheng Li, Weihua Luo et al. // *Journal of biomedical optics.* — 2010. — Vol. 15, no. 1. — P. 016003.
93. Anisotropic processing of laser speckle images improves spatiotemporal resolution / Abhishek Rege, Janaka Senarathna, Nan Li, Nitish V Thakor // *IEEE transactions on biomedical engineering.* — 2012. — Vol. 59, no. 5. — Pp. 1272–1280.
94. Laser speckle contrast imaging: theory, instrumentation and applications / Janaka Senarathna, Abhishek Rege, Nan Li, Nitish V Thakor // *IEEE reviews in biomedical engineering.* — 2013. — Vol. 6. — Pp. 99–110.
95. *Harris Fredric J.* On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform // *Proceedings of the IEEE.* — 1978. — Vol. 66, no. 1. — Pp. 51–83.
96. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger / Sandrine C Millasseau, James M Ritter, Kenji Takazawa, Philip J Chowienczyk // *Journal of hypertension.* — 2006. — Vol. 24, no. 8. — Pp. 1449–1456.
97. *Korpas David, Halek J, Doležal L.* Parameters describing the pulse wave. // *Physiological research.* — 2009. — Vol. 58, no. 4.
98. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform / Kenji Takazawa, Nobuhiro Tanaka, Masami Fujita et al. // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 32, no. 2. — Pp. 365–370.
99. Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility / Issei Imanaga, Hiroshi Hara, Samonn Koyanagi, Kohtaro Tanaka // *Japanese heart journal.* — 1998. — Vol. 39, no. 6. — Pp. 775–784.
100. ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ ОБРАТНОГО КРОВОТОКА В АРТЕРИИ ПО ВТОРОЙ ПРОИЗВОДНОЙ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДАВЛЕНИЯ / Рахим Таалайбекович Баатыров, Михаил Юрьевич Калинин, Андрей Дмитриевич Усанов et al. // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика.* — 2020. — Vol. 20, no. 3.

101. Соколова ИВ, Яруллин ХХ. Информативность метода двухкомпонентного анализа реограммы // *Клиническая медицина*. — 1983. — no. 7. — Pp. 94–101.
102. The shape and dimensions of photoplethysmographic pulse waves: a measurement repeatability study / Zbignevs Marcinkevics, Signe Kusnere, Juris Imants Aivars et al. // *Acta Universitatis Latviensis Biology*. — 2009. — Vol. 753. — Pp. 99–106.
103. Intraoperative Imaging of Cortical Blood Flow by Camera-Based Photoplethysmography at Green Light / Oleg V Mamontov, Anton V Shcherbinin, Roman V Romashko, Alexei A Kamshilin // *Applied Sciences*. — 2020. — Vol. 10, no. 18. — P. 6192.
104. Guchuk VV. Composite algorithm for separation of the periods of a pulse signal in medical diagnostics tasks // 2017 Tenth International Conference Management of Large-Scale System Development (MLSD) / IEEE. — 2017. — Pp. 1–4.
105. Интеллектуальный анализ квазипериодических биосигналов в задачах медицинской диагностики (на примере пульсового сигнала) / Аэлита Арсеньевна Десова, Владимир Всеволодович Гучук, Ирина Вячеславовна Покровская, Александр Александрович Дорофеев // *Автоматика и телемеханика*. — 2018. — no. 11. — Pp. 3–15.
106. Desova AA, Guchuk VV, Dorofeyuk AA. A new approach to pulse signal rhythmic structure analysis // *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*. — 2014. — Vol. 14, no. 2. — Pp. 148–158.
107. Pulse pressure amplification, pressure waveform calibration and clinical applications / Davide Agnoletti, Yi Zhang, Paolo Salvi et al. // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 224, no. 1. — Pp. 108–112.
108. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function / Chen-Huan Chen, Erez Nevo, Barry Fetis et al. // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95, no. 7. — Pp. 1827–1836.
109. Hope Sarah A, Meredith Ian T, Cameron James D. Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions // *Journal of hypertension*. — 2008. — Vol. 26, no. 1. — Pp. 4–7.
110. Баскаков Святослав Иванович. Радиотехнические цепи и сигналы: учебник для вузов по спец. «Радиотехника». — Высшая школа, 1988.

111. Akima splines for minimization of breathing interference in aortic rheography data // Maria O Tsoy, Elena S Stiukhina, Victor A Klochkov, Dmitry E Postnov // *Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics / International Society for Optics and Photonics.* — Vol. 9448. — 2015. — P. 94481L.
112. *Tsoy Maria O, Postnov Dmitry E.* An alternative method to quantify the pulse waveform // *Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions / International Society for Optics and Photonics.* — Vol. 11847. — 2021. — P. 118470A.
113. *Цой Мария Олеговна, Постнов Дмитрий Энгелевич.* Метод выделения значимых компонент для оценки вариабельности формы пульсовых волн // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика.* — 2021. — Vol. 21, no. 1. — Pp. 36–47.
114. *Widyaningsih Ade, Susilawati Made, Sumarjaya I Wayan.* Estimasi Model Seemingly Unrelated Regression (SUR) dengan Metode Generalized Least Square (GLS) // *Jurnal Matematika.* — 2014. — Vol. 4, no. 2. — Pp. 102–110.
115. *Otsu Nobuyuki.* A threshold selection method from gray-level histograms // *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics.* — 1979. — Vol. 9, no. 1. — Pp. 62–66.
116. *Akima Hiroshi.* A new method of interpolation and smooth curve fitting based on local procedures // *Journal of the ACM (JACM).* — 1970. — Vol. 17, no. 4. — Pp. 589–602.
117. *Рангайян Рангардэж Мандаям.* Анализ биомедицинских сигналов. — Физматлит, 2010.
118. *Harrell Frank E et al.* Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. — Springer, 2015. — Vol. 3.
119. *Pimentel Marco AF, Charlton Peter H, Clifton David A.* Probabilistic estimation of respiratory rate from wearable sensors // *Wearable electronics sensors.* — Springer, 2015. — Pp. 241–262.
120. *Vadrevu Simhadri, Manikandan M Sabarimalai.* Use of zero-frequency resonator for automatically detecting systolic peaks of photoplethysmogram signal // *Healthcare technology letters.* — 2019. — Vol. 6, no. 3. — Pp. 53–58.

121. *Chen Chao-Chen, Tsui Fuchiang Rich*. Comparing different wavelet transforms on removing electrocardiogram baseline wanders and special trends // *BMC medical informatics and decision making*. — 2020. — Vol. 20, no. 11. — Pp. 1–10.
122. *Кузнецов Николай Александрович, Сеницын Игорь Николаевич*. Развитие теоремы отсчётов Котельникова // *Успехи физических наук*. — 2009. — Vol. 179, no. 2. — Pp. 216–218.
123. *Daubechies Ingrid*. Ten lectures on wavelets. — SIAM, 1992.
124. *Torrence Christopher, Compo Gilbert P*. A practical guide to wavelet analysis // *Bulletin of the American Meteorological society*. — 1998. — Vol. 79, no. 1. — Pp. 61–78.
125. *Postnikov Eugene B et al*. Wavelet transform with the Morlet wavelet: Calculation methods based on a solution of diffusion equations // *Computer research and modeling*. — 2009. — Vol. 1, no. 1. — Pp. 5–12.
126. *Guevara Miguel Angel, Corsi-Cabrera María*. EEG coherence or EEG correlation? // *International Journal of Psychophysiology*. — 1996. — Vol. 23, no. 3. — Pp. 145–153.
127. *Torrence Christopher, Webster Peter J*. Interdecadal changes in the ENSO–monsoon system // *Journal of climate*. — 1999. — Vol. 12, no. 8. — Pp. 2679–2690.
128. The assessment of sympathetic activity using iPPG based inter-limb coherence measurements / Maria O Tsoy, Kristina V Rogatina, Elena S Stiukhina, Dmitry E Postnov // *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III / International Society for Optics and Photonics*. — Vol. 10337. — 2017. — P. 1033718.
129. *Tsoy Maria O, Stiukhina Elena S, Postnov Dmitry E*. Application of cross-wavelet transform to pulse velocity data: seeking for inter-limb coherence // *Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS) / International Society for Optics and Photonics*. — Vol. 9917. — 2016. — P. 991726.
130. *Avtomonov Yuri N, Tsoy Maria O, Postnov Dmitry E*. Non-contact method of search and analysis of pulsating vessels // *Saratov Fall Meeting 2017: Laser Physics and Photonics XVIII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data IV / International Society for Optics and Photonics*. — Vol. 10717. — 2018. — P. 1071724.

131. Цой Мария Олеговна, Меркулова Ксения Олеговна, Постнов Дмитрий Энгелевич. ИЗМЕРЕНИЕ ДИСТАЛЬНОГО ИМПУЛЬСА ОТРАЖАЕТ СТАТИСТИЧЕСКИЕ, НО НЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПУЛЬСА // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*. — 2020. — Vol. 20, no. 3. — Pp. 164–170.
132. Gaussian sliding window for robust processing laser speckle contrast images / Eugene B Postnikov, Maria O Tsoy, Polina A Timoshina, Dmitry E Postnov // *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. — 2019. — Vol. 35, no. 4. — P. e3186.
133. *Maricq Hildegard Rand, Carwile LeRoy E*. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by “wide-field” microscopy // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. — 1973. — Vol. 16, no. 5. — Pp. 619–628.
134. *Tuchin Valery V*. Handbook of coherent-domain optical methods: Biomedical diagnostics, environmental monitoring, and materials science. — Springer New York, 2013.
135. Real-time high resolution laser speckle imaging of cerebral vascular changes in a rodent photothrombosis model / Qi Liu, Yao Li, Hongyang Lu, Shanbao Tong // *Biomedical optics express*. — 2014. — Vol. 5, no. 5. — Pp. 1483–1493.
136. Laser speckle analysis of retinal vascular dynamics / Anastasiia Y Neganova, Dmitry D Postnov, Jens Christian B Jacobsen, Olga Sosnovtseva // *Biomedical optics express*. — 2016. — Vol. 7, no. 4. — Pp. 1375–1384.
137. *Postnov Dmitry D, Tuchin Valery V, Sosnovtseva Olga*. Estimation of vessel diameter and blood flow dynamics from laser speckle images // *Biomedical optics express*. — 2016. — Vol. 7, no. 7. — Pp. 2759–2768.
138. *Mallat Stéphane*. A wavelet tour of signal processing. — Elsevier, 1999.
139. *Aldroubi Akram, Unser Michael*. Wavelets in medicine and biology. — Routledge, 2017.
140. *Semmlow John L, Griffel Benjamin*. Biosignal and medical image processing. — CRC press, 2014.
141. *Kingsbury Nick*. Image processing with complex wavelets // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. — 1999. — Vol. 357, no. 1760. — Pp. 2543–2560.

142. *Lebedeva Elena A, Postnikov Eugene B.* On alternative wavelet reconstruction formula: a case study of approximate wavelets // *Royal Society open science.* — 2014. — Vol. 1, no. 2. — P. 140124.
143. *Postnikov Eugene B, Lebedeva Elena A, Lavrova Anastasia I.* Computational implementation of the inverse continuous wavelet transform without a requirement of the admissibility condition // *Applied Mathematics and Computation.* — 2016. — Vol. 282. — Pp. 128–136.
144. *Duncan Donald D, Kirkpatrick Sean J, Wang Ruikang K.* Statistics of local speckle contrast // *JOSA A.* — 2008. — Vol. 25, no. 1. — Pp. 9–15.
145. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations / David Briers, Donald D Duncan, Evan R Hirst et al. // *Journal of biomedical optics.* — 2013. — Vol. 18, no. 6. — P. 066018.
146. *Cheng Haiying, Yan Yumei, Duong Timothy Q.* Temporal statistical analysis of laser speckle images and its application to retinal blood-flow imaging // *Optics express.* — 2008. — Vol. 16, no. 14. — Pp. 10214–10219.
147. *Solomon Chris, Breckon Toby.* Fundamentals of Digital Image Processing: A practical approach with examples in Matlab. — John Wiley & Sons, 2011.