

Р.С. Томашевский

Национальный технический университет «ХПИ», Харьков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОВАРИАЦИОННОГО АНАЛИЗА БИОИМПЕДАНСНЫХ СИГНАЛОВ ДЛЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРОЦЕДУРЫ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ

В работе приведено обоснование и разработка неинвазивной информационной технологии ковариационного анализа и контроля переходных режимов в биофизическом состоянии пациента при процедуре ультрафильтрации. В статье обоснована проблематика исследования и выполнен аналитический обзор литературных источников информации. Предложена модель биофизических процессов в организме пациента при процедуре ультрафильтрации на основании уравнения Старлинга-Ландиса. Предложенная модель позволила условно разделить процедуру ультрафильтрации на три участка. Используя математический аппарат классического ковариационного разложения в работе проведен анализ биоимпедансных сигналов, полученных в течении процедуры для 7 пациентов. Глобальные и локальные тренды, полученные в результате ковариационного анализа, позволяют идентифицировать переходные участки процедуры. Статистический анализ с использованием F – статистики, позволяет значимо тестировать сигнал биоимпедансометрии на наличие и отсутствие влияющего фактора – отрицательного изменения объема сосудистого русла.

Ключевые слова: гемодиализ, ультрафильтрация, контроль процедуры, биоимпедансометрия, ковариационный анализ, уровень значимости.

Введение

Постановка проблемы. Дисфункция почек или хроническая почечная недостаточность на сегодняшний день демонстрирует стойкую положительную динамику по количеству заболевших по всему миру [1]. Пациентам с таким диагнозом требуется регулярная аппаратная поддержка для поддержания нормальной жизнедеятельности с помощью комплекса, называемого «искусственная почка». Процедуры, проводимые на этом комплексе, имеют общее название программный гемодиализ и частично заменяют некоторые функции почек. Одной из процедур, выполняемых при программном гемодиализе, является процедура ультрафильтрации (УФ), которая представляет собой процесс удаления излишков жидкости из организма пациента с почечной недостаточностью. При этом очень важно определение момента остановки процедуры – достижения пациентом так называемого «сухого веса», то есть состояния нормогидратации. Следует отметить, что преждевременная остановка процедуры ведет к необходимости повторной процедуры, а превышение длительности процедуры приводит к серьезным изменениям витальных признаков пациента и к его критическому состоянию [2–5].

Одной из актуальных проблем, существующих в современной урологии, является информационная поддержка процедуры УФ, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента и его состояния на момент проведения процедуры. Такая проце-

дура может быть рассмотрена как процесс факторного влияния на биологический объект, при этом фактором будет являться скорость отбора жидкости, а объектом – организм пациента. В медицинской практике очень широко используется такое исследование (эксперимент), при котором необходимо интерпретировать влияние фактора на тот или иной биологический объект в масштабе реального времени – мониторинг состояний. При этом основной задачей такого исследования является своевременная идентификация, в том числе с использованием прогнозирования, перехода объекта (или его параметра) в пограничное или критическое состояние [2; 6].

Анализ литературы. Наиболее часто используемым методом определения уровня нормогидратации является стандартное взвешивание, при этом количество жидкости, которое необходимо откачать, определяется как разность между значением веса, определенного непосредственно перед процедурой УФ, и значением так называемого «сухого веса», который представляет собой значение веса, определенного эмпирически, после проведения предыдущих процедур УФ при удовлетворительных витальных признаках. Так как такой подход основан на использовании некоего значения нормы, то есть константы определенной на более ранних этапах терапии, то он не может учитывать текущее состояние пациента и использоваться как единственный критерий остановки процедуры УФ. Для поддержки принятия решения об остановке процедуры чаще всего используется субъективные ощущения самого

пациента [2–6]. В качестве информативной поддержки решений врача нередко используются косвенные параметры, например, концентрация разведенного индикатора, гематокрит крови пациента, осмоляльность сыворотки крови, внутриартериальное давление [2; 4; 6].

Другим косвенным достоверным методом определения уровня нормогидратации может считаться мониторинг уровня гематокрита крови – отношение объема форменных элементов крови ($V_{фЭК}$) ко всему объему крови ($V_{кр}$):

$$Ht = \frac{V_{фЭК}}{V_{кр}}; \quad (1)$$

Основной способ измерения гематокрита – лабораторный, с инвазивным забором образца крови [3].

Следует отметить основной недостаток применения этих методов в режиме реального времени – последовательность результатов измерения обладает низкой дискретностью в силу инвазивности и необходимости клинического лабораторного анализа. При этом мониторинг изменения объемов водных сред организма во время процедуры УФ в мировой практике не используется, так как на сегодняшний день отсутствуют соответствующие методики и аппаратные средства.

В работах [6; 7–11] предложено использовать для определения водного статуса организма пациента метод биоимпедансометрии (БИМ). Суть метода БИМ заключается в измерении электрического импеданса участка тела или всего организма путем подачи на него электрического тока малой силы нескольких частот (50 – 500 кГц) [8]. Такой метод отличается возможностью мониторинга в режиме реального времени, высокой дискретностью (интервал между измерениями может достигать 0,1 с). Однако метод БИМ сегодня широко используется лишь для определения так называемой «общей воды» (total water), то есть общего процентного содержания жидкости в организме без разделения на секторы. В работах [9–10] предложены методики выборочного определения тканевой (интерстициальной) или сосудистой жидкости, основанные на измерении импеданса на двух или более частотах, однако результаты таких измерений не позволяют определить количество жидкости. Кроме того, не существует информационной поддержки, учитывающей возможные риски по принятию решения о возможности продолжения или необходимости остановки процедуры УФ [11–14].

В данной работе предложено использование статистических методов анализа данных, полученных с помощью БИМ во время процедуры УФ, для

поддержки принятия решений лечащим врачом о текущем уровне гидратации пациента, с учетом его витальных признаков.

Также проведена разработка неинвазивной информационно-измерительной технологии ковариационного анализа и контроля переходных режимов в биофизическом состоянии пациента при процедуре ультрафильтрации.

Модель биофизических процессов при ультрафильтрации

Вся жидкость, содержащаяся в организме пациента, может быть условно разделена на три сектора:

- внутриклеточная жидкость;
- межклеточная жидкость (интерстициальное русло);
- жидкость сосудистого русла.

Почечная недостаточность приводит к накоплению излишков жидкости в межклеточном пространстве, практически не влияя на объем внутриклеточного сектора. При процедуре ультрафильтрации излишки жидкости отбираются из сосудистого русла, которое, в свою очередь, питается из межклеточного сектора.

Процесс движения жидкостей между сосудистым и интерстициальным секторами во время процедуры УФ может быть описан уравнением Старлинга–Ландиса, которое имеет вид [2; 4]:

$$Q = K_f S_s [\beta (COP_K - COP_T) - (P_K - P_T)], \quad (2)$$

где Q – объём жидкости, проходящей через капиллярную сетку в единицу времени;

K_f – проницаемость капиллярной сетки для воды;

S – площадь капиллярной поверхности;

P_K/P_T – капиллярное/тканевое гидростатическое давление;

COP_K / COP_T – коллоидно-осмотическое давление в капилляре / ткани;

β – коэффициент отражения белков от мембраны.

При этом фактором, оказывающим влияние на объект, является внешнее отрицательное гидростатическое давление в сосудистом русле пациента, создаваемое аппаратом «искусственная почка» [18–19].

Рассмотрим динамику движения жидкости в организме при процедуре УФ.

На рис. 1 $Q_{УФ}$ – скорость отбора жидкости аппаратом «искусственная почка» и организма пациента; $Q_{СР}$ – отрицательное изменение объема сосудистого русла; $Q_{ИС}$ – отрицательное изменение объема интерстициального сектора.

Всю процедуру УФ можно условно разделить на три характерных участка:

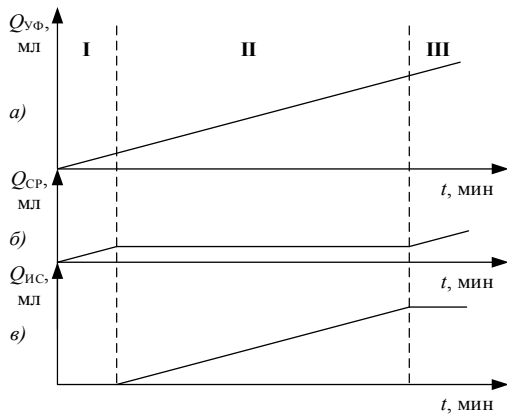


Рис. 1. Динамика движения жидкости в организме при процедуре УФ:

- а – объем жидкости, откачанной аппаратом;
 б – изменение (отрицательное) объема сосудистого русла; в – изменение (отрицательное) объема интерстициального сектора

I участок – снижение объема сосудистого русла, запуск механизма компенсации из внеклеточной жидкости; ($P_K < P_T$; $\beta(COP_K - COP_T) > (P_K - P_T)$).

II участок – удаление внеклеточной жидкости организма без снижения уровня сосудистого русла ($P_K > P_T$; $\beta(COP_K - COP_T) > (P_K - P_T)$).

III участок – остановка транспорта между сосудистым и интерстициальным руслом, удаление жидкости производится только из сосудов (условие). Переход организма в критическое состояние ($P_K > P_T$; $\beta(COP_K - COP_T) < (P_K - P_T)$).

Как видно, основным «рабочим» режимом процедуры УФ является участок II, на котором отбор жидкости ведется из интерстициального сектора через сосудистое русло, при полном восполнении последнего. Для эффективного проведения процедуры УФ ее необходимо остановить при переходе из II на III участок. Дальнейшее продолжение процедуры приводит к резкому снижению основных витальных признаков и представляет серьезную угрозу жизни пациента.

Применим модель динамических процессов перемещения жидкости в организме, описанные выше, к стандартной реальной процедуре УФ (данные получены в Областном клиническом центре урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала для 7 пациентов) [18–19]. В качестве маркеров уровня гидратации сосудистого русла будем использовать показатель гематокрита (2), измеренный с некоторой периодичностью в течении всей процедуры (рис. 2). По результатам измерений уровня гематокрита (рис. 2) можно найти соответствие процессам, приводящим к изменению объема сосудистого русла (рис. 1, б) и идентифицировать временные интервалы, соответствующие характерные участкам процедуры УФ. Для приведенных данных можно выделить следующие интервалы: I участок – 0–50 мин; II участок – 51–160 мин; III участок – 161–210 мин.

Рассмотрим результаты измерения показателей БИМ (значение импеданса Z на 20, 100 и 500 кГц) во время процедуры УФ и определим характерные участки, согласно предложенной модели (рис. 3).

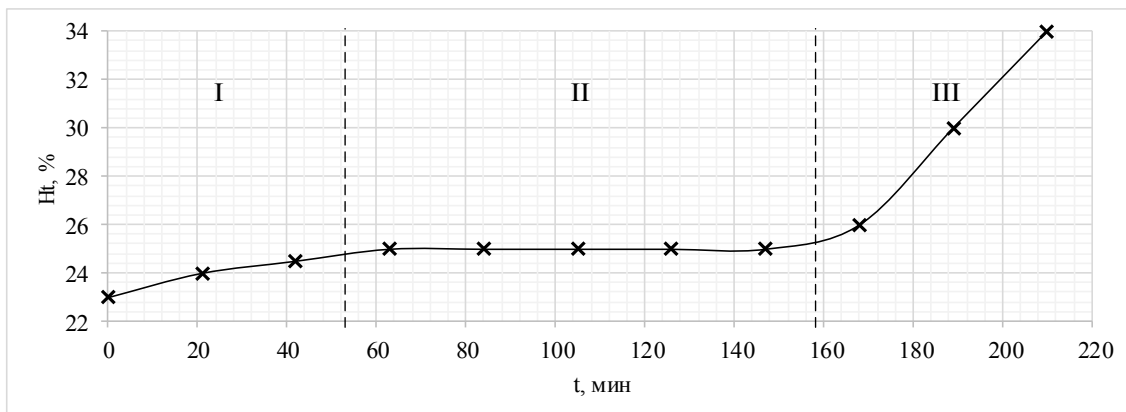


Рис. 2. Результаты измерения гематокрита во время стандартной процедуры УФ

Из рис. 2–3 следует, что дискретизированные и непрерывные сигналы биофизической информации относятся к классу случайных процессов, имеющих комплексную модель нестационарности. В первую очередь, это нестационарность по математическому ожиданию. Помимо этого, в сигналах БИМ наблюдается нестационарность по мощности, которая эквивалентна появлению энергетически неопределенных случайных возмущений. Последний вид

нестационарности является недостатком сигналов БИМ, характеризуя их высокую измерительную неопределенность [14–17]. В то же время, такие сигналы первичной информации могут быть получены неинвазивными измерительными технологиями, для которых имеет смысл разработать модели вторичного информационного преобразования, учитывающего динамику трендовых изменений.

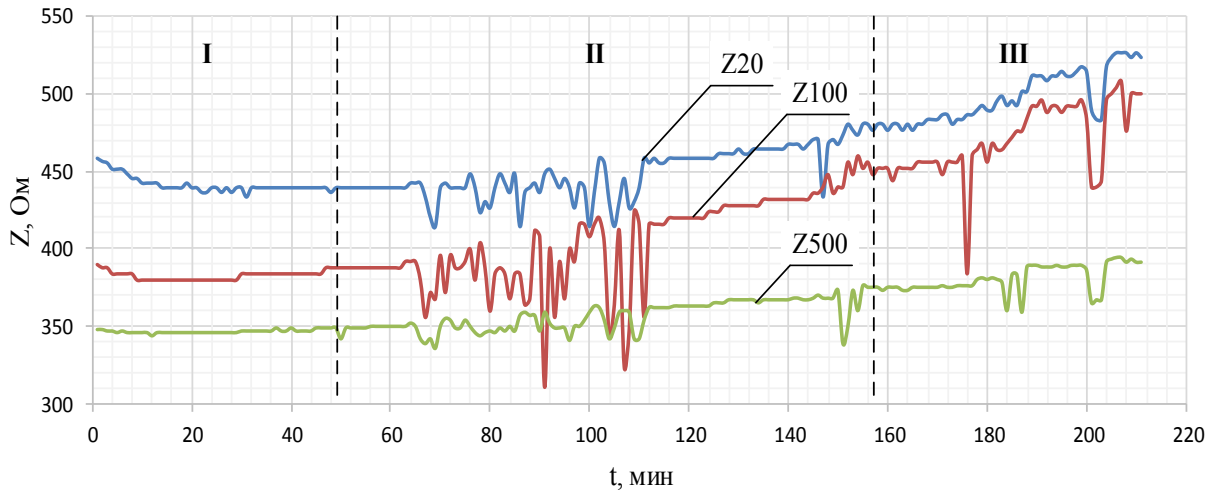


Рис. 3. Результати вимірювання показателів БІМ во время стандартной процедуры УФ

Наиболее привлекательным методом многомерного статистического анализа является ковариационный анализ двумерных наблюдений с односторонней классификацией контролируемых состояний. [16–17].

Ковариационная модель дискретизированных измерительных сигналов

Классический ковариационный анализ предполагает дисперсионное разложение многократных группированных результатов измерений [14]. Этот метод дает возможность выделения низкочастотных временных трендов, локализующих участки I, II, III и граничные переходы между ними, представляя исследуемый процесс (БІМ сигнал) как последовательность частных линейных регрессий со случайными коэффициентами:

$$Y_{ti} = \alpha_t + \beta_t x_{ti} + z_{ti}, \quad (t = 1, \dots, k; i = 1, \dots, n_t), \quad (3)$$

где t – номер регрессии (группы измерений); i – номер (внутригруппового) измерения, α_t – свободный член соответствующей регрессии; β_t – угловой коэффициент регрессии.

При этом, полная сумма квадратов S отклонений результатов измерения от общего среднего может быть представлена пятью членами дисперсионного разложения вида.

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

где S_0 – сумма квадратов отклонений результатов измерений от общей регрессии;

S_{WG} – сумма квадратов отклонений результатов измерений, обусловленная отклонениями углового

коэффициента групповых средних от среднего углового коэффициента внутри группы;

S_G – сумма квадратов отклонений результатов измерений, обусловленная отклонениями результатов измерения от линейной регрессии групповых средних;

S_W – сумма квадратов отклонений результатов измерений, обусловленная отклонениями между угловыми коэффициентами внутри групп;

S_R – остаток (относительно линейных регрессий внутри групп).

Модель (3) позволяет проверить сложную основную гипотезу, которая включает три независимых составляющих.

$H_0^{(1)}$: линии регрессии параллельны, т.е. $\beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k$;

$H_0^{(2)}$: групповые средние лежат на прямой, т.е. точки $(\bar{x}_t, \alpha_t + \beta_t \bar{x}_t)$ лежат на прямой;

$H_0^{(3)}$: угловой коэффициент этой прямой равен β_c , т.е. совпадает с β_1, \dots, β_k .

Дисперсионное разложение полной суммы S (4) квадратов отклонений результатов измерений от общего среднего значения приведено в табл. 1 и включает пять независимых слагаемых, характеризующих глобальный линейный тренд (S_0), аддитивные (S_{WG} , S_G) и мультипликативный (S_W) эффекты локального линейного влияния, а также остаточную сумму (S_R), характеризующую неустранимую неопределенность ковариационной модели (3).

Таблица 1

Результаты дисперсионного разложения ковариационного анализа

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Критериальная F – статистика
Общий угловой коэффициент регрессии	1	$S_0 = \omega_0 B_c^2$	$F_0 = F_{1;N-2k} = \frac{S_0}{S_R} (N - 2k)$
Угловой коэффициент групповых средних по сравнению со средним угловым коэффициентом внутри группы	1	$S_{WG} = \frac{\omega_c \omega_m}{\omega_0} (B_c - B_m)^2$	$F_{WG} = F_{1;N-2k} = \frac{S_{WG}}{S_R} (N - 2k)$
Относительно линейной регрессии групповых средних	k-2	$S_G = \sum_{t=1}^k n_t [\bar{Y}_t - \bar{Y}.. - B_m (\bar{x}_t - \bar{x}..)]^2$	$F_G = F_{k-2;N-2k} = \frac{S_G}{S_R} \cdot \frac{(N - 2k)}{(k - 2)}$
Между угловыми коэффициентами внутри групп	k-1	$S_W = \sum_{t=1}^k \omega_t (B_t - B_c)^2$	$F_W = F_{k-1;N-2k} = \frac{S_W}{S_R} \cdot \frac{(N - 2k)}{(k - 1)}$
Остаток (относительно линейных регрессий внутри групп)	N-2k	$S_R = \sum_{t=1}^k \sum_{i=1}^{n_t} [Y_{ti} - \bar{Y}_t - B_t (x_{ti} - \bar{x}_t)]^2$	-

Методическое обоснование использования ковариационной модели

Представление результатов измерения БИМ сигналов в течении всей процедуры УФ длительностью T в виде последовательности k частных регрессий (групп) с длительностями ΔT позволяет применить две методики подготовки первичных данных:

1. Сканирование – локализация временного участка исследуемого процесса; группирование результатов последовательных измерений с ограничением на количество групп (минимальное количество 3); последовательный сдвиг временного участка с отбросом первой группы и включением новой (*last-in-first-out*). Общее число измерений при мониторинге постоянно. Длительность окна наблюдения не менее 3ΔT.

2. Накопление – локализация временного участка исследуемого процесса; группирование результатов последовательных измерений с ограничением на количество групп; последовательное увеличение временного интервала и количества групп. Общее число измерений при мониторинге монотонно возрастает от 3ΔT до T. Проведем ковариационный анализ результатов измерения тестового БИМ-сигнала и определим статистики F₀ (рис. 4-5) для двух методик (сканирование и накопление) подготовки первичных данных, приняв в качестве длительности частной регрессии ΔT интервал между моментами забора крови для определения уровня гематокрита (рис. 2). Использование ковариационного анализа для задач активного мониторинга по методике сканирования обладает более высокой чувствительностью к локальным изменениям тренда,

а по методике накопления – к устойчивым и глобальным (по длительности).

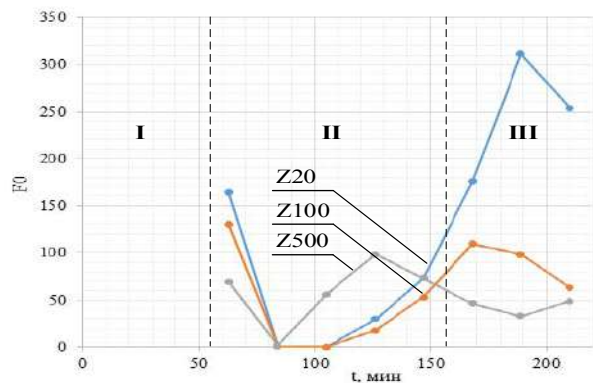


Рис. 4. Результаты ковариационного анализа БИМ-сигнала во время стандартной процедуры УФ (статистика F₀): первичные данные подготовлены методикой сканирования

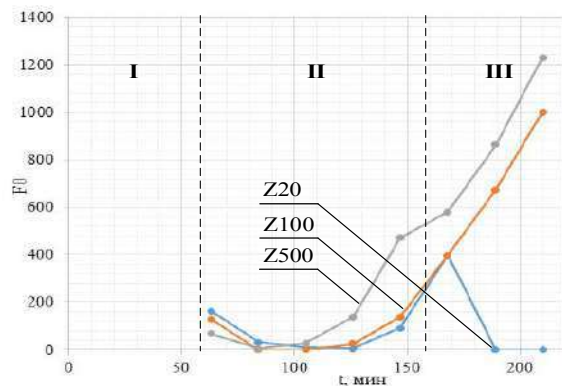


Рис. 5. Результаты ковариационного анализа БИМ-сигнала во время стандартной процедуры УФ (статистика F₀): первичные данные подготовлены методикой накопления

С помощью статистики F_0 возможна проверка сразу трех гипотез $H_0^{(1)}$, $H_0^{(2)}$, $H_0^{(3)}$, то есть проверка линейной гипотезы для каждого из БИМ-сигналов (20, 100 и 500 кГц). Согласно теории БИМ анализа, каждый из этих сигналов несет информацию от той или иной электрической составляющей полного импеданса организма, и, для контроля процессов водного обмена в организме, необходим комплексный анализ их трендовых изменений. На рис. 4 мы можем наблюдать существенное изменение характера и взаимного расположения кривых статистик F_0 в окрестности двух временных точек (70 и 160 мин), что очень близко к переходным точкам участков

процедуры УФ согласно данных измерений уровня гематокрита (рис. 2).

Экспериментальные исследования

Ковариационный анализ для БИМ-сигналов всех 7 пациентов показал аналогичный результат – в окрестностях точек перехода пациента из одного биофизического состояния в другое, статистики F_0 для сигналов на разных частотах меняют свое взаимное расположение и угловые коэффициенты. Косвенно это может быть использовано для идентификации контрольно-предупредительных интервалов процедуры УФ.

Таблица 2

Результаты определения переходных участков процедуры УФ на основе ковариационного анализа

Пациент	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7
Сканирование	84	168	126	189	92	207	95	189	70	168	81	135	135	189
Накопление	-	168	-	168	-	207	84	185	70	168	108	189	108	216
Гематокрит	84	170	42	168	-	-	80	189	70	168	108	189	81	189

Определенный интерес представляет анализ статистики F_w , которая реагирует на изменения угловых коэффициентов внутри групп, то есть должна быть чувствительна к локальным трендовым изменениям. Исходя из специфики этой статистики, целесообразно использовать только методику сканирования. Анализ статистики F_w (рис. 6) выявил существенные изменения трендов в точках перехода режима (аналогично F_0).

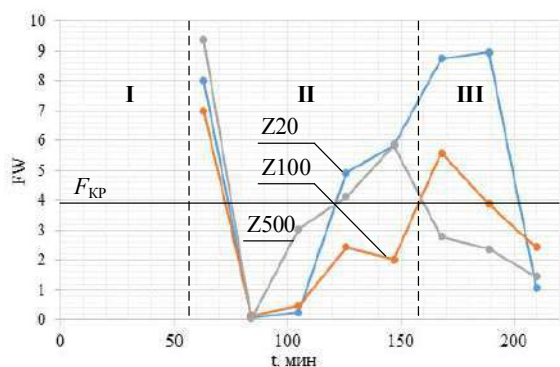


Рис. 6. Результаты ковариационного анализа БИМ-сигнала во время стандартной процедуры УФ (статистика F_w) методикой сканирования

Значения позволяют использовать тест на проверку гипотезы $H_0^{(3)}$, критическое значение F-статистики для суммы S_w (при количестве внутригрупповых измерений 21) и уровне значимости $\alpha=0,05$ будет равняться $F_{1,20,0,05} = 3.92$. Результаты такого анализа для 7 пациентов и каждого из БИМ-сигналов приведены в табл. 3, решение γ_1 (опровер-

жение гипотезы $H_0^{(3)}$) принималось в том случае, когда F-статистики БИМ-сигналов по всем трем частотам превышали значение $F_{кр}$, а, соответственно, решение γ_0 (подтверждение гипотезы $H_0^{(3)}$) – когда хотя бы одна F-статистика была меньше $F_{кр}$.

Таблица 3

Результаты тестирования БИМ – сигналов на подтверждение \ опровержение гипотезы

Пациент	1	2	3	4	5	6	7
γ_1	89-210	168-189	210-230	-	63-84, 155-168	189-240	108-216
γ_0	63-188	63-167; 190-210	69-209	63-210	85-154; 169-210	81-190	81-109; 217-243

Выделенные интервалы с решением γ_1 всегда соответствуют интервалам с повышенным влиянием процедуры УФ на пациента, то есть участкам процедуры I и III. Следует также отметить, что не всегда мощности критерия хватает, чтобы он сработал при небольшом, но визуально отличимом влиянии на биологический объект, а именно на сосудистое русло по показателю гематокрита. Неточности в определении интервалов можно списать на погрешности определения гематокрита и большими промежутками между измерениями.

Выводы

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

Полученные зависимости демонстрируют существенное изменение информативных параметров F_0 (рис. 4), F_{WG} , F_G , F_W для различных групповых регрессий, что может позволить использование их для определения перехода из одного режима процедуры УФ на другой.

Отдельное использование в качестве информативных параметров F-статистик БИМ-сигналов на разных частотах не позволяет однозначно судить об уровне гидратации пациента, так как не учитывает взаимного влияния различных составляющих БИМ, и может быть использована лишь для идентификации контрольно-предупредительных интервалов изменения тренда каждой из них.

Использование отдельных F-статистик может дать дополнительную информацию о влиянии параметров процедуры УФ на состояние биофизического объекта (пациента) и позволяет использование стандартных тестов на значимость такого влияния.

Необходима разработка метода анализа результатов измерения БИМ-сигнала на основе ковариационного разложения, учитывающей взаимное изменение трендов БИМ-сигналов на различных частотах, и позволяющий полностью использовать информационные свойства БИМ-мониторинга при проведении процедуры УФ.

Список литературы

1. Castellano S. Clinical, analytical and bioimpedance characteristics of persistently overhydrated haemodialysis patients / Sandra Castellano, Inés Palomares, Manuel Molina and et. // *Nefrologia*. – 2014. – № 34 (6). – P. 716-723.
2. Даугирдас Джон Т. Руководство по диализу / Даугирдас Джон Т., Блейк Питер Дж., Тодд С. Инг ; пер. с англ. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. – М.: Центр Диализа, 2003. – 744 с.
3. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа / Е.А. Стецюк. – М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 392 с.
4. Ronco C. Hemodialysis: from basic research to clinical trials / Claudio Ronco, Dinna N. Cruz // *Karger Medical & Scientific Publishers*. – 2008. – 277 p.
5. Rose B.D. Clinical physiology of acid–base and electrolyte disorders / B.D. Rose // *Medical Pub. Division*. – New York.: McGraw-Hill, 2001.
6. Kovesdy C.P. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure / C.P. Kovesdy, E.H. Lott, J.L. Lu, S.M. Malakauskas, J.Z. Ma, M.Z. Molnar, et al. // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 677-684.
7. Spiegel D.M. Bioimpedance resistance ratios for the evaluation of dry weight in hemodialysis / D.M. Spiegel, K. Bashir, B. Fisch // *Clin Nephrol*. – 2000. – № 53. – P. 108-114.
8. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
9. Martinsen O.G. Gravimetric Method for in Vitro Calibration of Skin Hydration Measurements / O.G. Martinsen, G. Orjan, S. Grimnes // *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*. – 2008. – P. 728-732.
10. Lindsay R.M. Online monitoring and feedback-control / R.M. Lindsay, D. Schneditz // *Replacement of renal function by dialysis, 5th edition*. – Kluwer. – 2004. – P. 555-584.
11. Jaffrin M.Y. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods // M.Y. Jaffrin, H. Morel // *Med Eng Phys*. – 2008. – Dec. – № 30(10). – P. 1257-1269.
12. Paul Strode. Using BioInteractive Resources to Teach. Mathematics and Statistics in Biology / Paul Strode, Ann Brokaw. – October, 2015. – 39 p.
13. Trevor Hastie. Generalized additive models for medical research / Trevor Hastie, Robert Tibshirani // *Stat Methods Med Res*, 1995. – pp. 187-196.
14. Роберт А. Доннелли-мл. Статистика / Роберт А. Доннелли-мл.; пер. с англ. Н.А. Ворониной. – М.: Астрель: АСТ, 2007. – XIV, 367 с.
15. Джонсон Н. Статистика и планирование эксперимента / Н. Джонсон, Ф. Лион; Пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – 520 с.
16. Taroni F. Final Draft Post-Refereeing: Statistical hypothesis testing and common misinterpretations: Should we abandon p-value in forensic science applications? / F. Taroni, A. Biedermann, S. Bozza // *Forensic Science International*. – 2016. – 259. – e32-e36.
17. Hopkins W.G. Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science / W.G. Hopkins, S.W. Marshall, A.M. Batterham, J. Hanin // *Pub Med*. – Jan 2009, 41(1). – P. 3-13. DOI:10.1249/MSS.0b013e31818cb278.
18. Ткачук Б.В. Уточнение электрической схемы организма для биоимпедансометрии при ультрафильтрации эквивалентной / Б.В. Ткачук, Р.С. Томашевский, Е.И. Сокол, В.Н. Лесовой // *Вестник национального технического университета «ХПИ»*. – 2015. – №46 (1155). – С. 56-62.
19. Mosiychuk V.S. Bioimpedance Monitoring of Dialysis Patients During Ultrafiltration / V.S. Mosiychuk, G.V. Timosenko, O.B. Sharpan, B.V. Tkachuk, R.S. Tomashevskiy // *Conference Proceedings, IEEE Elnano*. – April 19-21, 2016. – Kyiv. – P. 236-239.

References

1. Castellano, S., Palomares, I. and Molina, M. (2014), Clinical, analytical and bioimpedance characteristics of persistently overhydrated haemodialysis patients, *Nefrologia*, No. 34 (6), pp. 716-723.
2. Daugirdas, Dzhon T., Bleik, Pyter Dzh. and Todd, S. (2003), "Rukovodstvo po dializu" [A guide to dialysis], Tsentr Dializa, Moscow, 744 p.
3. Stetsyuk, E.A. (2001), "Osnovyi gemodializa" [Basics of hemodialysis], Izdatelskiy dom GEOTAR-MED, Moscow, 392 p.
4. Ronco, C. and Cruz, Dinna N. (2008), *Hemodialysis: from basic research to clinical trials*, Karger Medical & Scientific Publishers, 277 p.
5. Rose, B.D. (2001), *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, Medical Pub. Division, McGraw-Hill, New York.
6. Kovesdy, C.P., Lott, E.H., Lu, J.L., Malakauskas, S.M., Ma, J.Z. and Molnar, M.Z. (2012), Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure, *Circulation*, No. 125, pp. 677-684.
7. Spiegel, D.M., Bashir, K. and Fisch, B. (2000), Bioimpedance resistance ratios for the evaluation of dry weight in hemodialysis, *Clin Nephrol*, No. 53, pp. 108-114.
8. Nikolaev, D.V., Smyrnov, A.V., Bobrynskaia, Y.H. and Rudnev, S.H. (2009), "Bioimpedansnyiy analiz sostava tela cheloveka" [Bioimpedance analysis of the composition of the human body], Nauka, Moscow, 392 p.
9. Martinsen, O.G., Orjan, G. and Grimnes, S. (2008), Gravimetric Method for in Vitro Calibration of Skin Hydration Measurements, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*, pp.728-732.
10. Lindsay, R.M. and Schneditz, D. (2004), Online monitoring and feedback-control, *Replacement of renal function by dialysis*, Kluwer, pp. 555-584.
11. Jaffrin, M.Y. and Morel, H. (2008), Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods, *Med Eng Phys*, No. 30(10), pp. 1257-1269.
12. Strode, Paul and Brokaw, Ann (2015), *Using BioInteractive Resources to Teach. Mathematics and Statistics in Biology*, 39 p.
13. Hastie, Trevor and Tibshirani, Robert (1995), Generalized additive models for medical research, *Stat Methods Med Res*, pp. 187-196.
14. Danelli, Robert A. (2007), "Statistika" [Statistics], Astrel AST, Moscow, 367 p.
15. Dzhonson, N. and Lion, F. (1982), "Statistika i planirovanie eksperimenta" [Statistics and experiment planning], Moscow, 520 p.
16. Taroni, F., Biedermann, A. and Bozza, S. (2016), Final Draft Post-Refereeing: Statistical hypothesis testing and common misinterpretations: Should we abandon p-value in forensic science applications?, *Forensic Science International*, 259, e32-e36.
17. Hopkins, W.G., Marshall, S.W., Batterham, A.M. and Hanin, J. (2009), *Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science*, Jan, 41(1), pp. 3-13. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31818cb278>.
18. Tkachuk, B.V., Tomashevskiy, R.S., Sokol, E.Y. and Lesovoi, V.N. (2015), "Utochnenie elektricheskoy shemyi organizma dlya bioimpedansometrii pri ultrafiltratsii ekvivalentnoy" [Refinement of the body electrical circuit for bioimpedanceometry with ultrafiltration equivalent], *Vestnik natsionalnogo tehnikeskogo universiteta «KhPI»*, No. 46 (1155), pp. 56-62.
19. Mosiychuk, V.S., Timosenko, G.V., Sharpan, O.B., Tkachuk, B.V. and Tomashevskiy, R.S. (2016), Bioimpedance Monitoring of Dialysis Patients During Ultrafiltration, *Conference Proceedings, IEEE Elnano*, April 19-21, Kyiv, Ukraine, pp. 236-239.

Поступила в редколлегию 30.01.2018

Одобрена к печати 20.02.2018

Відомості про автора:**Томашевський Роман Сергійович**

кандидат технічних наук, доцент
 Національного технічного університету
 "Харківський політехнічний інститут"
 Харків, Україна
<http://orcid.org/0000-0002-5278-9272>
tomashevskiy.emb@khpi.edu.ua

Information about the author:**Roman Tomashevskiy**

PhD Associate professor
 National Technical University
 "Kharkiv Polytechnic Institute"
 Kharkiv, Ukraine
<http://orcid.org/0000-0002-5278-9272>
tomashevskiy.emb@khpi.edu.ua

**ВИКОРИСТАННЯ КОВАРІАЦІЙНОГО АНАЛІЗУ БІОІМПЕДАНСНИХ СИГНАЛІВ
ДЛЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ ПІДТРИМКИ ПРОЦЕДУРИ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ**

Р.С. Томашевський

У роботі наведено обґрунтування та розробка неінвазивної інформаційної технології коваріаційного аналізу і контролю перехідних режимів в біофізичного стану пацієнта при процедурі ультрафільтрації. У статті обґрунтована проблематика дослідження та виконано аналітичний огляд літературних джерел інформації. Запропоновано модель біофізичних процесів в організмі пацієнта при процедурі ультрафільтрації на підставі рівняння Старлінга-Ландіса. Запропонована модель дозволила умовно розділити процедуру ультрафільтрації на три ділянки. Використовуючи математичний апарат класичного коваріаційного розкладання в роботі проведено аналіз біоімпедансних сигналів, отриманих протягом процедури для 7 пацієнтів. Глобальні і локальні тренди, отримані в результаті коваріаційного аналізу, дозволяють ідентифікувати перехідні ділянки процедури. Статистичний аналіз з використанням F - статистики дозволяє значимо тестувати сигнал біоімпедансометрії на наявність і відсутність впливаючого чинника – негативної зміни обсягу судинного русла.

Ключові слова: гемодіаліз, ультрафільтрація, контроль процедури, біоімпедансометрія, коваріаційний аналіз, рівень значущості.

**USE OF THE COVARIATION ANALYSIS OF BIOMEPEANCE SIGNALS
FOR INFORMATION SUPPORT OF THE PROCEDURE OF ULTRAFILTRATION**

R. Tomashevskiy

The paper substantiates and develops a non-invasive information technology for covariance analysis and control of transient regimes in the patient's biophysical state during the ultrafiltration procedure. The article substantiates the research problems and provides an analytical review of the literature sources of information. A model of biophysical processes in the patient's body is proposed in the procedure of ultrafiltration based on the Starling-Landis equation, which takes into account the distribution of fluids between the intestinal space and the vascular bed. The proposed model allowed us to conditionally divide the procedure of ultrafiltration into three sections and to isolate the functional phase of hemodialysis and the phase of the critical state of the patient. Using the mathematical apparatus of the classical covariance decomposition, the bioimpedance signals obtained during the procedure for 7 patients were analyzed. Global and local trends, obtained as a result of covariance analysis, allow identifying transitional areas of the procedure. Separate use as informative parameters of F -statistics of BIM signals at different frequencies does not allow to unequivocally judge the level of hydration of the patient, since it does not take into account the mutual influence of various components of bioimpedance signals, and can be used only to identify control-warning intervals for changing the trend of each of them. The use of separate F -statistics can give additional information on the influence of parameters of the ultrafiltration procedure on the state of the biophysical object (patient) and allows the use of standard tests on the significance of such influence.

Keywords: Hemodialysis, ultrafiltration, procedure control, bioimpedance measurement, covariance analysis, significance level.