

ОРДЕНА ЛЕНИНА ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
им. М.В. Келдыша
Российская академия наук

Гурьева В.М., Котов Ю.Б.

АНАЛИЗ КОРОТКИХ ОТРЕЗКОВ
ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ
В МЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧАХ.

МОСКВА, 2005

Анализ коротких отрезков временных рядов в медицинских задачах.

Гурьева В.М., Котов Ю.Б. ИПМ РАН, препринт N , М. -1999, с.

Описан метод анализа коротких отрезков временных рядов, часто встречающихся в медицинских наблюдениях. Метод включает в себя подавление шумов медианным сглаживанием и выделение отрезков относительного постоянства функций. Значения функций на этих отрезках существенны для диагноза. Приведен пример обработки записей давления и частоты пульса с целью выявления более тяжелых классов больных.

The short segments in time series analysis for medical problems solution.
Gurieva V.M., Kotov Yu.B.

Short time segments processing method suitable for medical data presented. The method consists of median signal smoothing following with relative stability segments detection. Values on the segments turn out to have diagnostic value. The grave classes of patients are revealed using the method.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Введение	4
2.	Описание сигнала	4
3.	Особенности медицинских наблюдений	6
4.	Постановка задачи	8
5.	Выделение медленного компонента	8
6.	Настройка модели	12
7.	Результаты классификации	17
8.	Заключение	18
9.	Литература	18

1. Введение.

Предлагаемый метод анализа коротких отрезков временных рядов разработан в ходе решения проблемы классификации гестозов у беременных и прогнозирования опасности развития тяжелого осложнения гестоза - эклампсии. В процессе работы были обнаружены интервалы относительной стабильности гемодинамики пациента внутри периода суточного наблюдения, характеризующие его состояние точнее, чем исходные данные наблюдения.

Как известно из литературы [1, 2], гестозом принято называть заболевание беременных, проявляющееся в резком увеличении артериального давления, появлении белка в моче и отеков. Это состояние в отсутствие лечения способно прогрессировать, приводя к эклампсии – осложнению, связанному с нарушением сознания, судорогами и возможной гибелью пациентки. Такое развитие событий, по счастью, происходит не всегда, но, если возникает, то обычно внезапно и бурно прогрессирует.

По этой причине беременных с повышенным артериальным давлением считают опасным контингентом. Медицинская задача состоит в выявлении больных, которым реально угрожает эклампсия в ближайшее время. Анализ динамики артериального давления и пульса может дать подход к решению этой проблемы.

Традиционное измерение давления производится вручную косвенным методом – посредством пережатия руки надуваемой манжеткой при одновременной регистрации пульсаций давления ниже места пережатия. Недостатки этого метода очевидны. Нужен специальный работник для проведения измерения, его рабочее время ограничено, неизбежны субъективные ошибки, ограничены возможности повторных измерений, например, во время сна, не исключено искажение результата из-за реакции пациента на саму процедуру.

В последнее время в медицинскую практику входит автоматическое измерение артериального давления и пульса с помощью автономного прибора (монитора), укрепленного на теле больного и выполняющего периодические измерения в заранее заданные моменты времени [3]. Результаты измерений прибор регистрирует в своей внутренней памяти и сообщает компьютеру врача во время сеанса связи.

2. Описание сигнала.

Пример записи наблюдений [4], произведенной самим монитором, приведен на рис.1. Сама форма диаграммы наглядно иллюстрирует дискретность измерений во времени. По оси абсцисс отложено время наблюдения в часах с 14 часов 25 марта по 14 часов 26 марта 2002 года. По оси

ординат отложены значения частоты пульса HR (уд/мин) и значения давлений: систолического SYS (верхнего) и диастолического DIA (нижнего) в мм рт. ст.

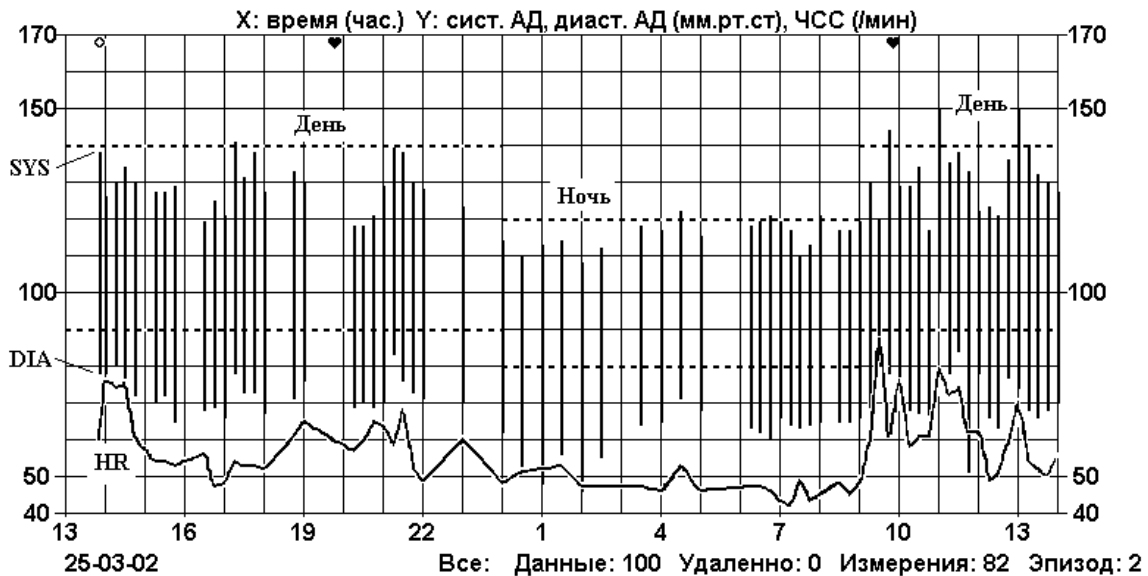


Рис. 1. Диаграмма записанных измерений (пациент N = 295).

Поскольку значения измеряемых величин (каждая в своих единицах измерения) имеют практически совпадающие численные пределы, то шкалы использованы общие. Момент очередного измерения совпадает с вертикальным отрезком прямой, верхний конец которого отвечает систолическому давлению, а нижний – диастолическому. Значения частоты пульса обозначены точками при тех же абсциссах, что и отрезки. Для наглядности точки частоты пульса последовательно соединены отрезками прямых, образуя ломаную в нижней части рисунка.

Начальный участок диаграммы (приблизительно до 15.5 час) демонстрирует процесс привыкания к аппарату. Просветы между более плотно расположенными измерениями образованы интервалами, в которых измерения были забракованы прибором из-за технических нарушений режима измерения (подтекание воздуха, отсутствие сигнала). Две параллельные горизонтальные линии (пунктир) указывают границы времени сна и бодрствования больной по ее дневнику самонаблюдения. Интервал от 0 до 6 часов 26 марта при предварительном программировании прибора заранее отведен для сна. В нем установлен режим более редких измерений.

Обращает на себя внимание постоянная изменчивость давлений и частоты пульса. Это естественное состояние системы кровообращения живого организма, постоянно подстраивающейся к потребностям всех остальных систем. Резкие кратковременные изменения около 10, 11 и 13 часов 26 марта, скорее всего, обусловлены помехами. Общий вид диаграммы соответствует модели медленных (многочасовых) процессов в организме, обу-

словленных его состоянием, и сравнительно быстрых реакций на кратковременные возмущения. Скорее всего, именно медленные процессы соответствуют длительно протекающему болезненному состоянию организма.

Процесс, приведенный на рис. 1. можно изобразить в виде обычного графика (рис. 2.).

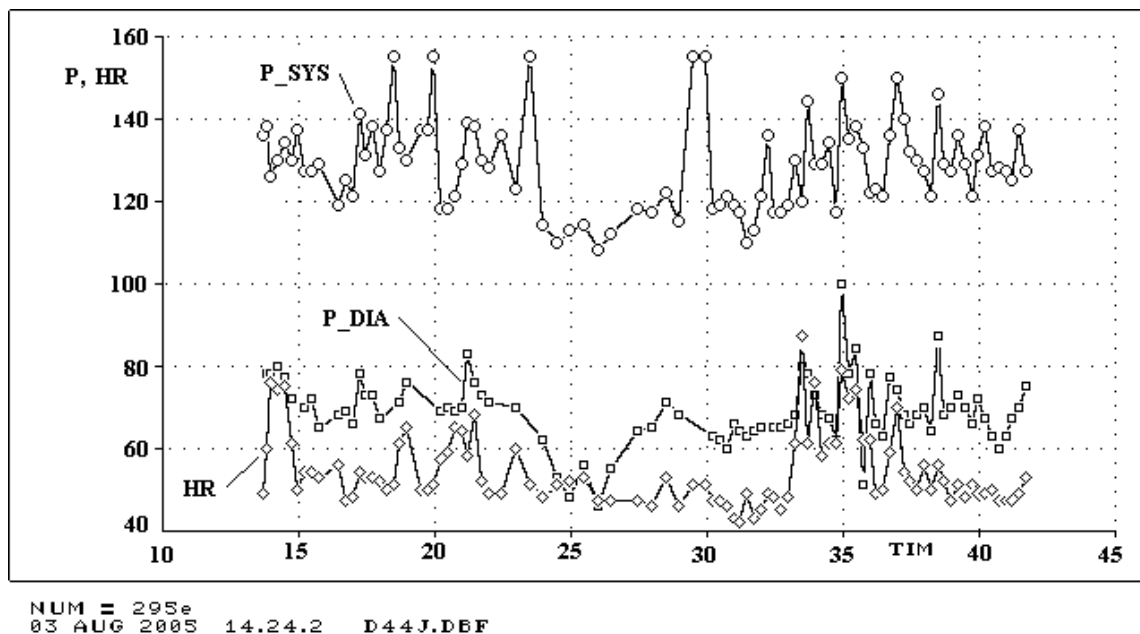


Рис. 2. Графики для процесса рис. 1 (N=295).

Время по оси абсцисс теперь отложено в «монотонном» виде, что удобнее при расчетах, например, автоматически учитывается переход в новые сутки. Точки для обоих давлений изображены в обычном графическом стиле. Такой формат представления данных делает более наглядными изменения давлений и лучше проявляет особенности взаимного расположения кривых. Например, видно, что на интервалах (15, 24), (26, 33) и (37, 41) линии расположены снизу вверх в порядке «HR»-«P_DIA»-«P_SYS», а спады кривых давлений в интервале (23, 25) происходят практически одновременно.

3. Особенности медицинских наблюдений.

Традиционные методы анализа временных рядов молчаливо используют предположение о достаточной их длине [10]. Это позволяет пользоваться преобразованиями Фурье для выявления скрытой периодичности, автокорреляционными методами для выявления локальной связи значений, усреднением для подавления случайного шума. Импульсы помех большой амплитуды при этом можно просто вырезать, почти не искажая содержательного сигнала. Такой подход применяется во многих технических и естественнонаучных исследованиях.

Задачи медицинской диагностики являются примером класса ситуаций, когда «щедрость» этого подхода может привести к потере существенной части данных. В самом деле, любое продолжительное наблюдение состояния больного ради постановки или уточнения диагноза грозит опозданием с началом лечения, если увеличивать длительность наблюдения ради повышения точности результата. Например, при суточном мониторинге артериального давления и частоты пульса у беременных такая задержка может оказаться роковой из-за развития эклампсии, угрожающей самой жизни пациентки.

Приходится укладываться в жесткий регламент, заданный течением болезни – все измерения должны быть выполнены за сутки. При этом суточный ритм организма диктует выделение определенной доли времени на сон, на еду, лечебные процедуры и на физическую активность. Эти виды жизнедеятельности вносят определенные изменения в регистрируемые величины. Во время ночного сна слишком частые измерения нежелательны, они беспокоят больного и делают сон неполноценным. Тем самым, процедура суточного наблюдения приносит 70-90 наблюдений, часть из которых неизбежно будет отбракована из-за переходного процесса привыкания к прибору (2-4 час), из-за механических помех (еда, туалет, случайные столкновения при ходьбе). Остается от 40 до 70 точек, не очень равномерно заполняющих интервал наблюдения. Например, на ночной период падает 15-25 точек. В такой ситуации дорого каждое успешное измерение (не забракованное аппаратом).

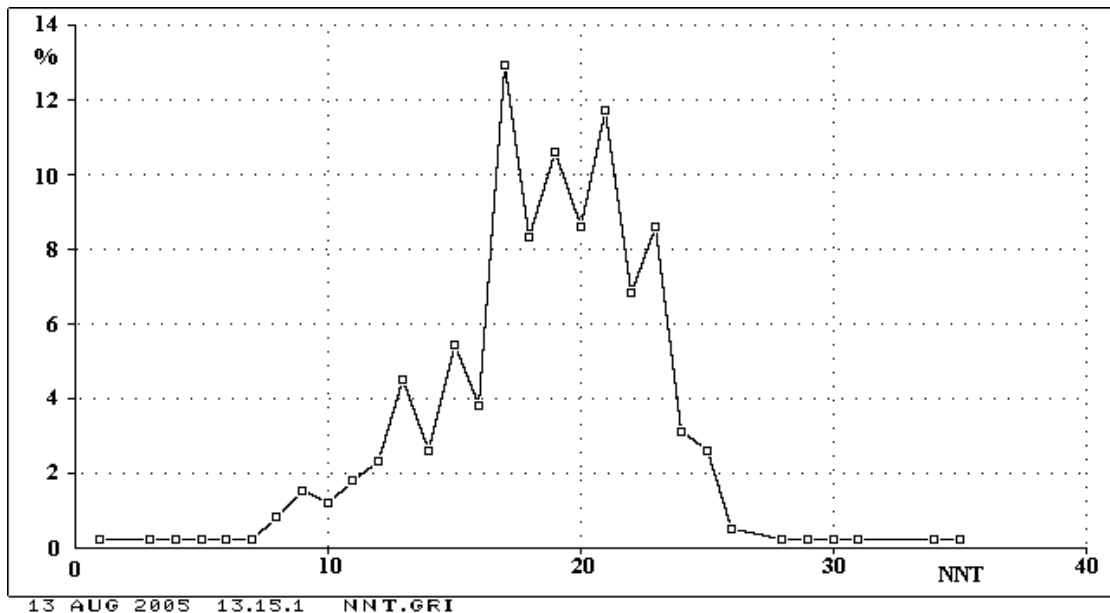


Рис. 3. Плотность записей «сна» по количеству измерений.

На рис. 3 приведена плотность распределения количества измерений в режиме «сна» пациентов в интервале времени 22-32 час. По оси абсцисс

отложено количество измерений в режиме «сна» (NNT), по оси ординат – процент таких записей в общем количестве. Видно, что большинство записей содержит 17-25 отсчетов за период «сна».

В качестве модели результатов измерений при этих ограничениях разумно рассматривать не непрерывный процесс, содержащий принципиально бесконечное количество измерений, и даже не квазинепрерывную его модификацию, содержащую достаточно много точек для приближенного использования предельных соотношений, а небольшую серию дискретных отсчетов, привязанных к определенным моментам времени, расположенным во времени не обязательно равномерно.

4. Постановка задачи.

Нам предстоит отыскать признаки, содержащиеся в суточных записях, свидетельствующие о возможности опасного развития событий в ближайшем будущем (дни). Оговоримся, что в данной работе ни одного случая эклампсии не зарегистрировано, их удалось блокировать вовремя.

Тем не менее, с точки зрения лечащего врача удастся разделить гестозы на несколько вариантов: гестозы, отвечающие на лечение (класс G), гестозы, плохо поддающиеся лечению (класс B), и упорные (практически не поддающиеся лечению, класс E). Это неофициальное деление форм гестоза оказалось весьма полезным при анализе гемодинамики больных по записям суточной регистрации давления-пульса.

Наводящее соображение: врачи заметили, что на диаграммах типа рис.1 у больных с упорным гестозом несколько выше уровень диастолического давления и несколько ниже частота пульса [4, 5] относительно записей благополучных больных. В значительной степени данная работа посвящена приданию точного смысла этим наблюдениям.

Обратим внимание на то, что на графиках (рис. 2) есть достаточно длинные интервалы, в течение которых взаимное расположение кривых сохраняется. Можно предположить, что эти интервалы отвечают медленно меняющимся параметрам гемодинамики, коррелирующим с состоянием организма, от которого и зависит возможность угрожающего ухудшения. Попробуем исследовать поведение медленных составляющих суточного процесса.

5. Выделение медленного компонента.

В технических задачах распространены два метода выделения медленной составляющей процесса: фильтрация и сглаживание. Иногда в литературе относят сглаживание к методам фильтрации. Для нас будет существенна разница между ними, поэтому будем использовать эти термины в разных смыслах.

Фильтрация, согласно [6], представляет собой выбраковку элементов списка по заданному правилу с последующим их удалением. Этот метод достаточно прост в выполнении. Ранее мы воспользовались им для устранения больших артефактов [7, 8]. Использованные тогда «эллиптические» фильтры обеспечивали достаточно экономное прореживание данных, выбрасывая минимальное количество наблюдений. Однако, если такой фильтр поставить в режим значительного уменьшения уровня помех, то заметно снижается доступное количество наблюдений.

В данной работе мы решили использовать вместо фильтрации сглаживание, которое вместо выбраковки наблюдений приводит лишь к замене наиболее отклоняющихся значений другими, согласованными по определенному правилу с соседними.

Методов сглаживания в литературе обсуждается очень много [10]. Большинство основано на аппроксимации ряда наблюдений заранее заданной системой функций (гармонические – Фурье, близкие к ним – вейвлет метод, классические многочлены, сплайны, и др.). В нашем случае аппроксимационный подход плох уже тем, что навязывает неочевидную модель процесса, не обязательно отвечающую массиву наблюдений и сущности процессов в организме.

Второй весьма распространенный подход – локальное усреднение [10, 11] (как с весовой функцией, так и без нее). Он позволяет выработать модель процесса, основанную на наблюдениях. Отдельное большое отклонение d при этом равномерно распределяется между m точками отрезка усреднения, поэтому остаточное возмущение в сигнале составит d/m . При использовании весовой функции эта величина может несколько измениться. Точность модели возрастает с увеличением длины отрезка усреднения и при уменьшении амплитуды артефактов. Этот подход хорош, так сказать, асимптотически.

В нашей ситуации (мало наблюдений, есть единичные большие выбросы) локальное усреднение не гарантирует корректного представления малоамплитудного медленного компонента. Поэтому мы остановились на медианном сглаживании [11]. В этом подходе для представления значения функции в центральной точке отрезка (по абсциссе) используется медиана распределения значений ординаты на отрезке сглаживания. Медиана гораздо менее, чем среднее, чувствительна к отдельным выбросам, но так же хорошо представляет медленный компонент процесса.

Параметром процедуры сглаживания является длина отрезка (или число точек). При квазинепрерывных данных часто используют длину отрезка. В нашем случае малого числа наблюдений оказалось удобнее строить процедуру сглаживания на числе точек, выбирая его нечетным.

При этом нет необходимости пересчитывать положение реальных измерений на оси времени. Пример сглаженной записи процесса рис.2

приведен на рис.4. По оси абсцисс отложено «монотонное» время суток, по оси ординат – сглаженные значения измеряемых переменных.

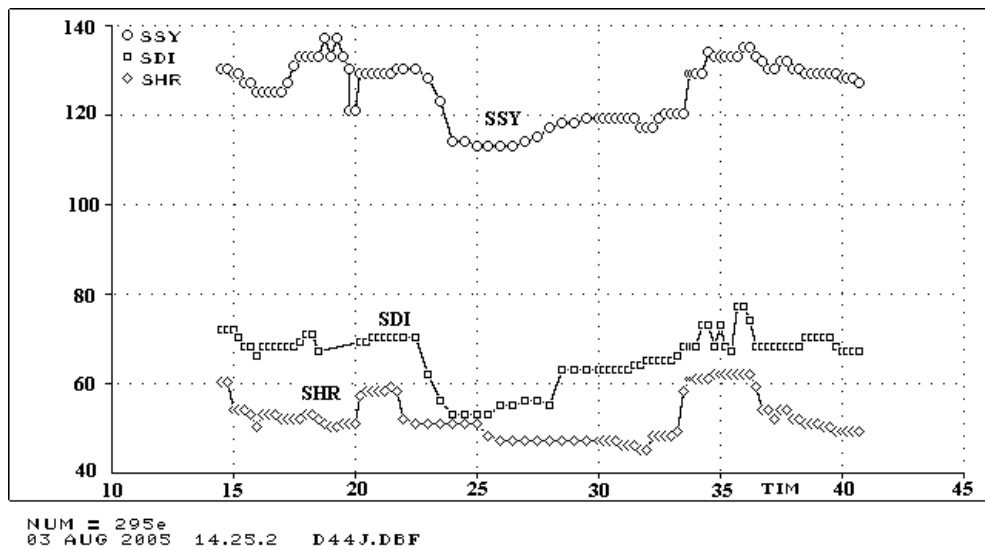


Рис. 4. Сглаженная запись (N=295).

На графиках видно, что медленные компоненты давлений изменяются согласованно. В ночные часы (23-28) наблюдается снижение давлений, постепенно восстанавливающихся лишь к 33 час (9 ч. утра). Обратим внимание на расположение кривых. Все время наблюдения кривая диастолического давления (SDI) находится выше кривой частоты сердечных сокращений (SHR).

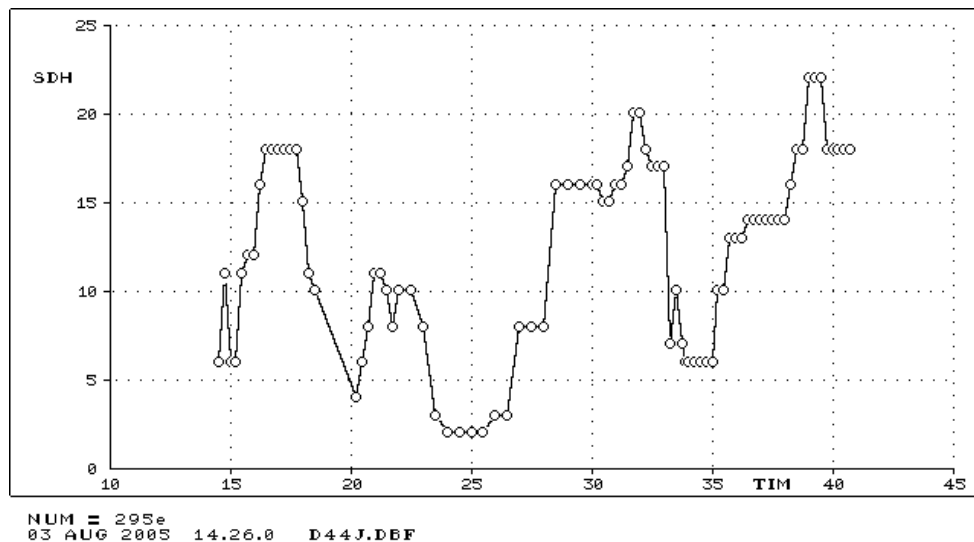


Рис. 5. Разность SDH для пациента N=295.

В этом примере использовано сглаживание с помощью 9 подряд стоящих точек. Никаких специальных приемов [10] для пересчета значений у

концов кривых не использовали, поэтому 4 первых и 4 последних наблюдения пропали.

Для еще более четкой демонстрации взаимного расположения этих кривых воспользуемся графиком разности $SDH = SDI - SHR$ (рис. 5).

По оси абсцисс опять отложено «монотонное» время суток, по оси ординат – значение разности SDH . Использован более крупный масштаб по ординате. На этом графике легко выделить изменения, связанные с режимом суточной активности пациента. Заметно некоторое понижение кривой в ночные часы (20-28 час) и повышение в некоторые интервалы дневного времени (16-18, 28-33 и 39-40 час).

Обратим внимание, что все значения разности за сутки наблюдения остаются положительными. В другом крайнем случае (пациент N=427) кривая оказывается целиком в отрицательной области (рис. 6). Интервалы снижения и повышения SDH у этого пациента, разумеется, свои.

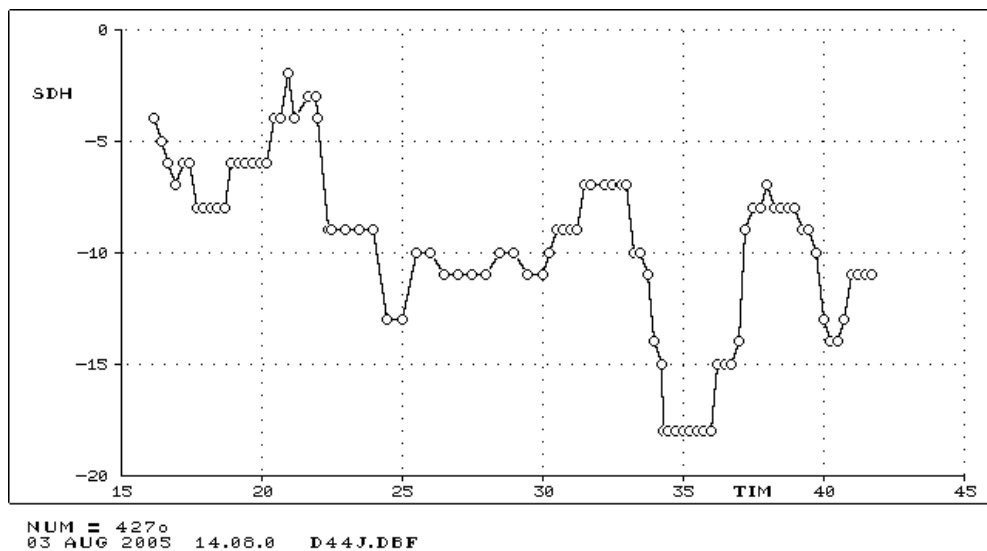


Рис. 6. Разность SDH для пациента 427.

Наряду с такими вполне четкими крайними вариантами кривых в массиве наблюдений есть некоторое количество кривых, переходящих в течение суток из отрицательной области в положительную или наоборот. Возможны даже переходы «несколько раз в сутки». По-видимому, гемодинамика беременной бывает настолько подвижна, что использовать всю кривую целиком для классификации тяжести заболевания и степени продолжительного нарушения гемодинамики нельзя. Попробуем выбрать некоторые сегменты этой кривой, характерные для больных с опасностью неуправляемого повышения давления.

Обратим внимание на интервалы относительной стабильности SDH . Они встречаются на обеих рассмотренных кривых. Для первой кривой (рис. 5) можно указать интервалы 16-18, 23-26, 28-31 и 36-38 час. Для второй кривой (рис. 6) – интервалы 18-21, 22-24, 26-28, 31-33 и 34-37 час. В

этом перечислении упомянуты лишь не слишком короткие интервалы. Каждый из них можно охарактеризовать разбросом ординаты, ее типовым значением (медианой), моментом начала и продолжительностью по оси абсцисс.

Продолжительность рассматриваемых интервалов имеет смысл ограничить снизу некоторым порогом, чтобы в число интервалов не попали случайные сочетания точек, сгруппировавшиеся в результате воздействия помех.

6. Настройка модели.

Материал для анализа: 273 суточных записи давления и частоты пульса у беременных, для которых хотя бы один врач в ходе обследования или клинического ведения пациента предположил возможность развития гестоза. Из них по итогу наблюдения: упорные гестозы (класс E) составили 18 случаев, гестозы, плохо поддающиеся лечению, (B) – 9 случаев, гестозы средней тяжести (G) – 44, сочетанные (с другими заболеваниями) гестозы (M) – 25, артериальная гипертензия (H) – 75, благополучные больные (O) – 102. Для получения решающего правила использовали сравнение самой тяжелой пары (B, E) с благополучными (O).

Поскольку речь идет об опасном повышении артериального давления, рассмотрим распределения «сглаженного» систолического артериального давления для этих классов (рис. 7).

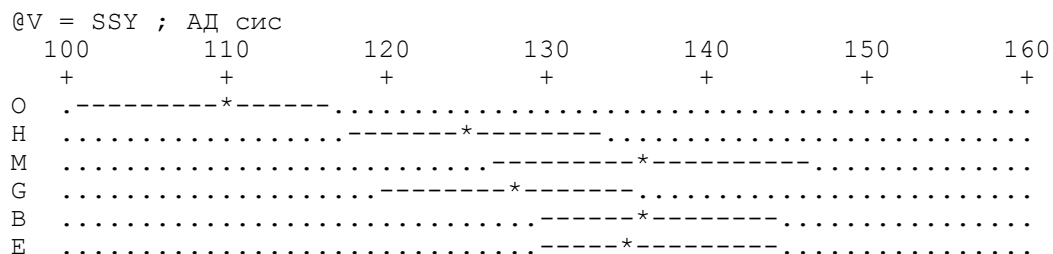


Рис. 7. Распределения систолического давления для всех классов.

На диаграмме в верхней части помещена шкала давления в мм рт. ст. Для каждого класса выделена горизонтальная строка. В ней линией показан межквартильный интервал распределения давления на этом классе. Медиана отмечена звездочкой. Видно, что по систолическому давлению благополучный класс резко отличается от всех остальных, подозреваемых на гестоз. Среди последних относительно меньшие значения давления свойственны классу артериальной гипертензии (H) и классу более легких форм гестоза (G). Самые высокие значения встречаются у представителей классов сочетанного гестоза (M) и крайне тяжелых форм (B, E), плохо поддающихся лечению. Различимость тяжелых гестозов и легких форм, а

также гестозов и артериальной гипертензии представляется недостаточной.

Аналогично выглядят результаты сравнения распределений диастолического давления (рис. 8). Здесь также происходит систематическое увеличение давления (сдвиг распределения вправо по шкале давлений) при переходе к более тяжелым классам. В обоих случаях распределения существенно перекрываются, препятствуя построению простого правила разделения.

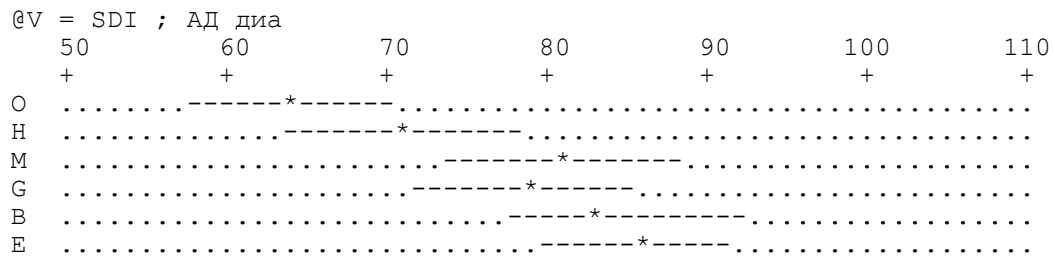


Рис. 8. Распределения диастолического давления.

Распределения значений сглаженной разности SDH диастолического давления и частоты пульса выглядит более выразительно (рис. 9). Отличие тяжелых гестозов от благополучных больных стало еще заметнее.

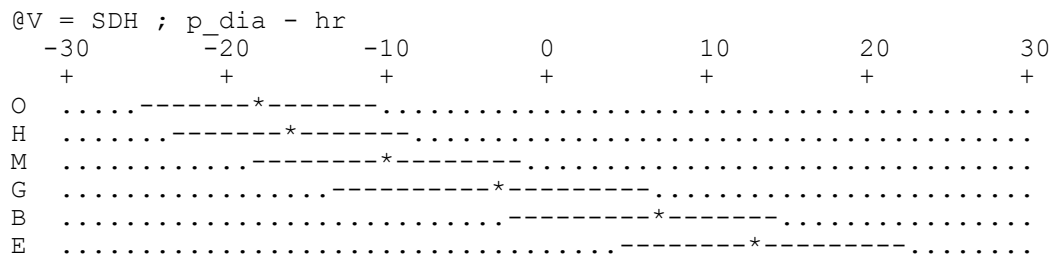


Рис. 9. Распределения SDH на классах гестоза.

На этой диаграмме, кроме ожидаемого и очевидного систематического сдвига распределений вправо при переходе к более тяжелым классам, видно сходство классов артериальной гипертензии и благополучного. Такая особенность согласуется с точкой зрения некоторых современных авторов о том, что гестоз нельзя свести к гипертензии [9], видимо в нем присутствуют и другие, достаточно серьезные признаки нарушения гемодинамики организма.

Из приведенных примеров видно, что использование только статистических характеристик давления не решает задачу различения благополучных пациентов и упорного гестоза. Обратимся к предлагаемому алго-

ритму. Первым этапом обработки записи является сглаживание. Единственный параметр алгоритма – число точек, по которым определяется медиана распределения. От выбора его значения зависит остаточный шум сигнала. Два варианта сглаживания записи рис.2 приведены ниже (рис. 10, 11).

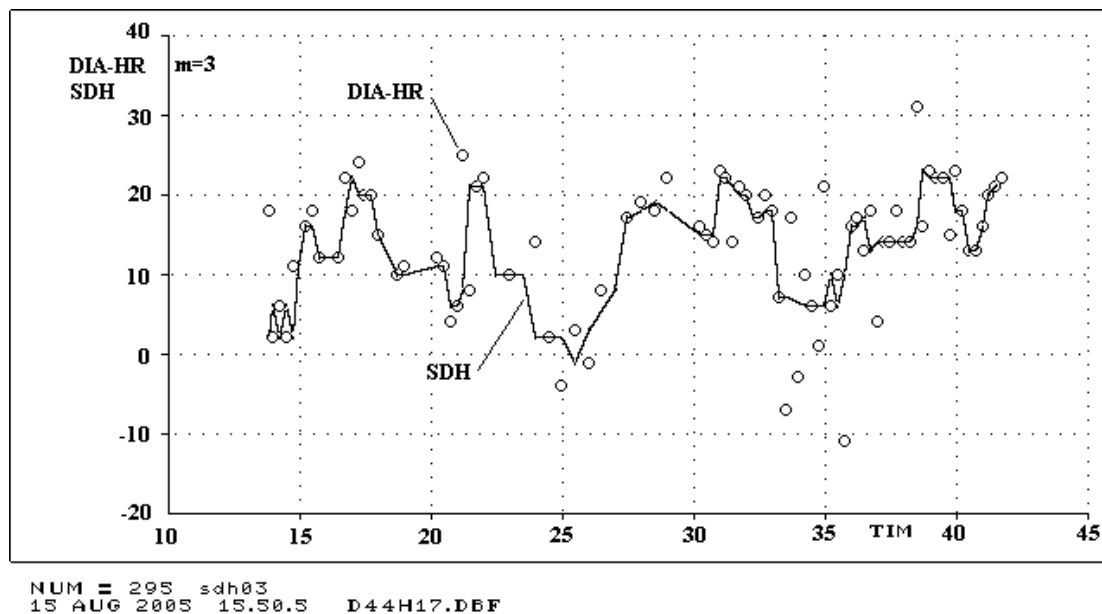


Рис. 10 Сглаживание по 3 точкам (N=295).

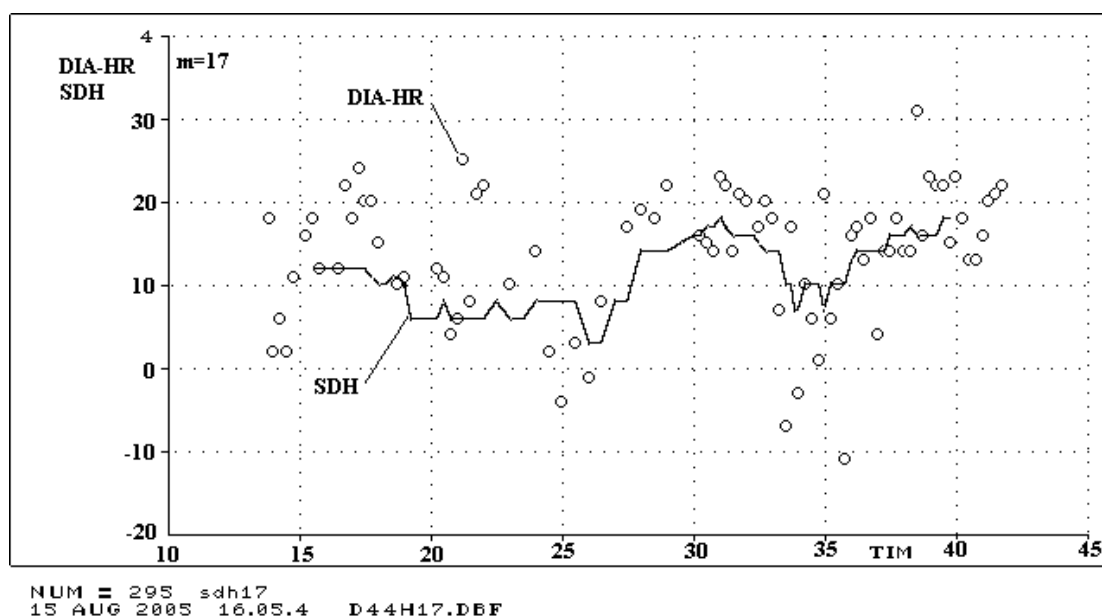


Рис. 11. Сглаживание по 17 точкам (N=295).

Они отличаются количеством точек, использованных в алгоритме. На этих диаграммах по оси абсцисс отложено время в часах, по оси орди-

нат – разность численных значений диастолического давления и частоты пульса.

На графиках приведены точки, соответствующие наблюдаемым значениям разности и кривые SDH – сглаженные значения. Первый вариант – сглаживание по 3 точкам, на кривой видны остаточные выбросы в диапазонах 16-18, 21-23 и 31-33 час. Во втором варианте (при сглаживании по 17 точкам) этот шум исчезает. Но при этом остаются необработанными начало (до 15 час) и конец (после 40 час) записи. По большинству записей сочли возможным ограничиться 9 точками (как на рис.3). Этот вариант даст хороший компромисс между остаточным шумом и потерей концевых точек.

Напомним, что на сглаженных записях можно заметить отрезки относительной стабильности

Следующий шаг настройки алгоритма – выбор параметров интервалов времени со стабильными значениями SDH. Эти интервалы должны иметь продолжительность не менее DX часов и принадлежать определенному периоду суточного наблюдения.

Распределение всех больных, имеющих хотя бы один стабильный интервал длительностью более 0.5 часа (3 точки днем или 2 точки ночью) показано на рис. 12.

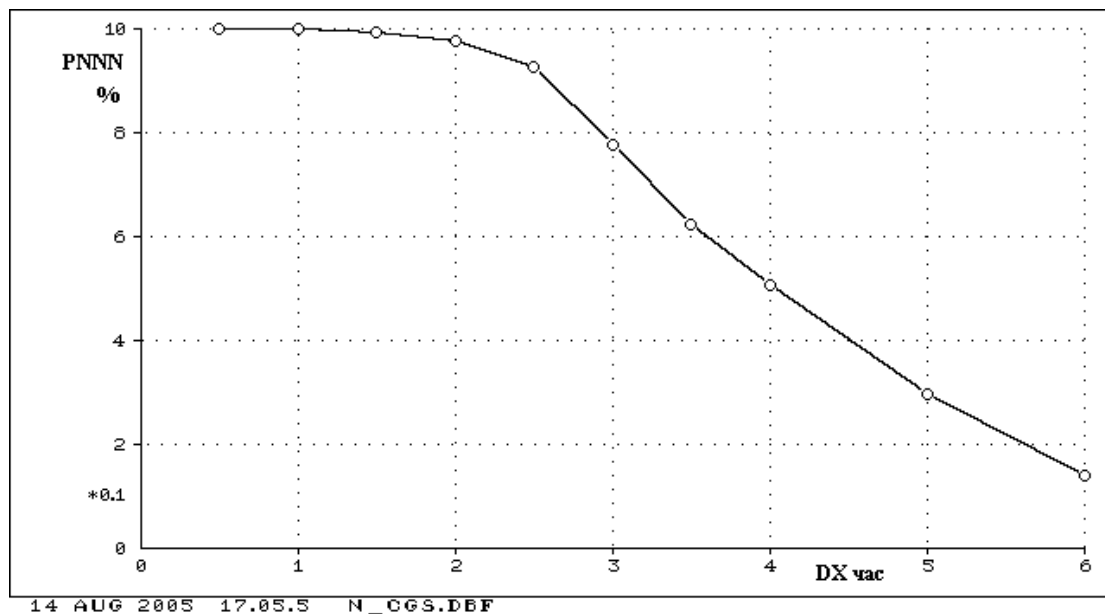


Рис. 12. Распределение длин интервалов в записях.

По оси абсцисс отложена минимальная длительность интервала в часах, по оси ординат – процент больных, имеющих интервалы не короче данного (от общего числа больных 273). Из диаграммы видно, что интервалы длиной не менее 2.5 час встречаются более, чем у 90% пациентов.

Для построения диагностического правила минимальная длительность интервала была выбрана $DX = 2$ час.

Плотность стабильных интервалов варьирует в течение суток. Их меньше в дневное беспокойное время и больше в часы отдыха больных, когда пациент, может быть и не спит, но предпочитает лежать, а не ходить.

Распределение доли стабильных интервалов продолжительностью не менее 2 часов показано на рис. 13. По оси абсцисс отложено время суток в часах, а по оси ординат – процентная доля интервалов, начинающихся в данный час, по отношению ко всем интервалам. Из диаграммы видно, что основная доля моментов начала интервалов приходится на время с 20 до 32 часов (8 час утра). Это время включим в условия правила диагностики нарушений гемодинамики.

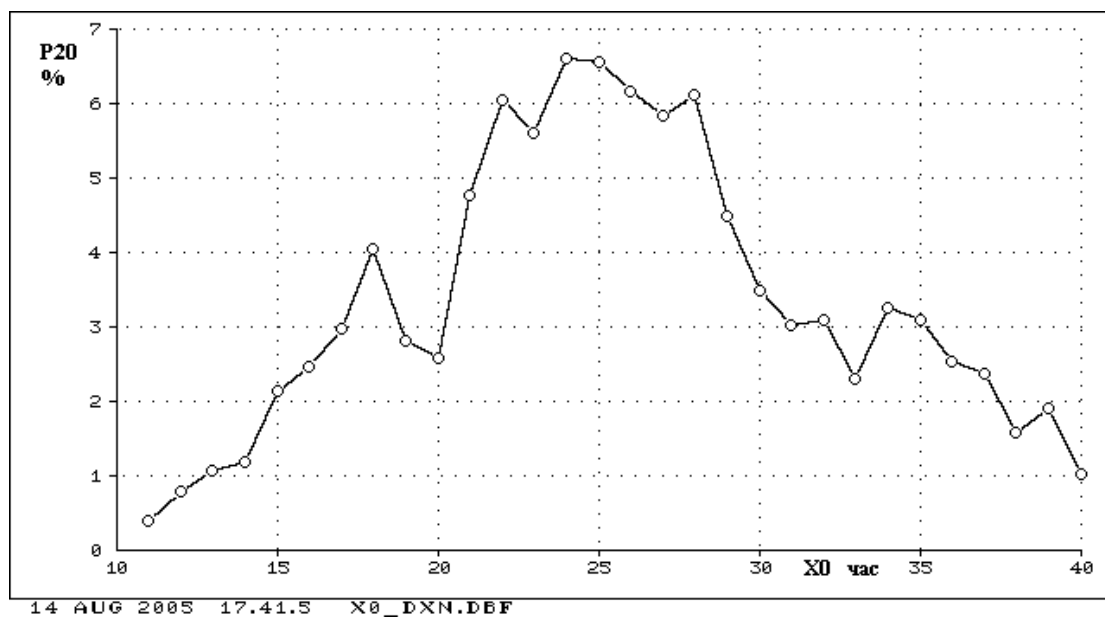


Рис. 13. Распределение стабильных интервалов в сутках.

Подчеркнем, что найденные параметры алгоритма используют свойства массива данных, видимо присущие исследованному классу беременных с подозрением на гестоз. Для исследований больных с другими заболеваниями, подвергнутых мониторингированию давления и частоты пульса, следует определять константы метода заново.

Порог разделения классов $O : VE$ лежит в интервале $(-1.99, 0)$. При этом разделение по количеству интервалов, удовлетворяющих условиям классификации, можно представить таблицей сопряженности (таб.1). Наличие 185 правильных интервалов у 102 больных говорит о том, что некоторые больные имеют по несколько правильных интервалов.

Таблица 1. Соответствие ответов правила классам.

классы	≤ -1.99	≥ 0	
O	185	13	$\chi^2=156$
BE	5	48	$p_F=1.4 \cdot 10^{-33}$

Этот результат позволяет сформулировать правило формальной классификации записей монитора следующим образом.

Если в сглаженной суточной записи артериального давления и частоты пульса беременной имеются участки стабильных значений SDH длиной не менее 2 часов каждый, то уровни SDH на этих участках свидетельствуют о принадлежности ее к классу с опасностью развития упорного гестоза, если все значения SDH на этих участках положительны. Если же эти значения все отрицательны и лежат ниже -2 , то опасности упорного гестоза не предвидится.

Случаи отсутствия таких участков или противоречия прогнозов на основе разных участков одной и той же записи могут свидетельствовать о дефектах измерения и не допускают однозначного толкования.

7. Результаты классификации.

Первоначальные 6 классов больных (273 записи) получили следующие оценки по этому правилу (таб.2).

Таблица 2. Первоначальные классы по оценке правила.

Класс	1	5	1+5	0		%G	%отказа
O	87	4	5	6	102	3.9	10.8
H	59	8	2	6	75	10.7	10.7
M	13	4	5	3	25	16	32
G	16	14	10	4	44	31.8	31.8
B	1	5	3	0	9	56	33
E	1	17	0	0	18	94	0

В этой таблице первый столбец содержит букву первоначального класса, второй и третий столбцы указывают число больных из этого класса, получивших однозначную оценку 1 (благополучно) или 5 (есть опасность). Четвертый и пятый столбцы содержат числа больных, получивших отказы при диагностике: (1+5) – наличие противоречивых решений по разным интервалам одних суток или 0 – отсутствие интервалов, пригодных для диагноза. Столбец N содержит количество больных в классе, столбец G – процент больных, получивших диагноз 5 (опасность) среди

класса. Столбец «%отказа» содержит суммарный процент больных класса, получивших отказы.

В классе упорных гестозов (Е) все больные, кроме одного, указаны правильно, отказов нет.

8. Заключение.

В результате сравнения динамики артериального давления и пульса получено правило формального выделения класса больных с нарушенной гемодинамикой. Поскольку заметных отклонений механических характеристик системы кровообращения врачи не обнаружили, видимо, речь может идти о нарушении работы регулирующих механизмов системы кровообращения у изученной категории пациентов. Внешне записи похожи на динамику системы регулирования, обладающей несколькими устойчивыми состояниями, под воздействием внешних возмущений. Для эволюции динамических систем обычно медленные процессы оказываются более важны, нежели быстрые флюктуации [12, 13].

Работа частично поддержана РФФИ, грант N 04-01-00434.

Литература.

1. Савельева Г. М. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. //Методические указания № 99/80, М. – 1999, 28.
2. Савельева Г. М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов //Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 1998, 2, с. 21–26.
3. Ольбинская Л. И. , Мартынов А. И., Хапаев Б. А. Мониторирование артериального давления в кардиологии // Русский врач 1998, с. 27–29.
4. Гурьева В.М., Логутова Л.С., Котов Ю.Б., Петрухин В.А. Суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений при диагностике гестоза. // Российский вестник акушера-гинеколога 2003, N 1, с. 4–9.
5. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Логутова Л.С., Петрухин В.А. Способ диагностики гестоза тяжелой степени у беременных. //Патент на изобретение N 2215469.
6. Люгер Д.Ф. Искусственный интеллект: стратегии и методы решения сложных проблем. – М.: Изд.дом «Вильямс», 2003, – 864с.
7. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Эсселевич И.А. Построение фильтров для выделения в суточной записи давления и пульса измерений, пригодных для последующего анализа и диагностики. // Препринт института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, 2003 г., N 40, 31 с.

8. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Эсселевич И.А. Программные фильтры данных мониторинга артериального давления и пульса. // Электронный журнал "Исследовано в России", 100, стр. 1088–1108, 2004 г. <http://zhurnal.aperelearn.ru/articles/2004/100.pdf>.
9. Бартош Л. Ф., Дорогова И. В., Усанов В. Д., Ермаков К. Ю.. Оценка суточного профиля артериального давления у беременных. Учебное пособие для врачей. Издательство Пензенского государственного университета, 2003. URL: <http://www.bplab.ru/berem.htm>.
10. Брандт З. Анализ данных. Статистические и вычислительные методы для научных работников и инженеров. – М. Мир, ООО «Издательство АСТ», 2003. – 686 с.
11. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Анализ данных на компьютере. – М.: ИНФРА-М, 2003. – 544 с.
12. Гельфанд И.М., Цетлин М.Л. Принцип нелокального поиска в задачах автоматической оптимизации. // ДАН СССР, т.137, № 2, 1961, с.295–298.
13. Капица С.П., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. Синергетика и прогнозы будущего. – М.: Наука, 1997. – 285 с.