



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014144758/14, 05.11.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.11.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.11.2014

(45) Опубликовано: 10.11.2015 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **АВДЕЕВА К.С.** Особенности эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Мат. конгресса "Кардиология: от науки - к практике". Санкт-Петербург 2013, стр.36RU 2457788 C1 10.08.2012 RU 2337611 C1 10.11.2008 **ШАВРИН А.П.** Результаты применения искусственной нейронной сети для изучения (см. прод.)

Адрес для переписки:

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, филиал
НИИ кардиологии "Тюменский
кардиологический центр"

(72) Автор(ы):

Петелина Татьяна Ивановна (RU),
Гапон Людмила Ивановна (RU),
Авдеева Ксения Сергеевна (RU),
Мусихина Наталья Алексеевна (RU),
Дьячков Сергей Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Научно-
исследовательский институт кардиологии"**
(RU)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЖЕСТКОСТИ
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к биохимической лабораторной диагностике, и может быть использовано для определения жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением. Определяют биохимические параметры сыворотки крови: общий холестерин (x1), липопротеинов высокой плотности (ax1), эндотелин-1 (endotelin-1), гомоцистеин (homocystein) и С-реактивный белок (crb). Проводят построение математической модели нейронной сети - многослойный персептрон. Входной слой состоит из пяти нейронов, представляющих биохимические параметры сыворотки крови. Скрытый слой состоит из пяти нейронов с функцией активации гиперболический

тангенс. Выходной слой состоит из двух нейронов, экспоненциальной функцией активации выходного слоя и нормировкой значений функцией Softmax. Проводят нормирование входного слоя биохимических параметров сыворотки крови. Скрытый слой нейронов рассчитывают на основе нормированных значений входного слоя биохимических параметров сыворотки крови. Рассчитывают по формулам выходной слой. Если на выходе нейронной сети значение $\|PWL-l(1)\|$ больше значения $\|PWL-l(0)\|$, определяют наличие повышенной жесткости сосудистой стенки, если меньше, то ее отсутствие. Способ позволяет с высокой точностью, быстро и просто определять поражение сосудистой стенки за счет

биохимического исследования комплекса анализа искусственных нейронных сетей. 2 пр.
параметров сыворотки крови и математического

(56) (продолжение):

взаимосвязанных со стенкой сосуда показателей. Сб. тезисов съезда терапевтов приволжского
федерального округа России. Пермь 2011, стр. 82VIRDIS A. Microvascular endothelial dysfunction in
obesity and hypertension. Curr Pharm Des. 2013;19(13):2382-9 - реферат

R U 2 5 6 7 6 0 6 C 1

R U 2 5 6 7 6 0 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 567 606** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61B 5/02 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2014144758/14, 05.11.2014**

(24) Effective date for property rights:
05.11.2014

Priority:

(22) Date of filing: **05.11.2014**

(45) Date of publication: **10.11.2015** Bull. № 31

Mail address:

**625026, g. Tjumen', ul. Mel'nikajte, 111, filial NII
kardiologii "Tjumenskij kardiologicheskij tsentr"**

(72) Inventor(s):

**Petelina Tat'jana Ivanovna (RU),
Gapon Ljudmila Ivanovna (RU),
Avdeeva Ksenija Sergeevna (RU),
Musikhina Natal'ja Alekseevna (RU),
D'jachkov Sergej Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
nauchnoe uchrezhdenie "Nauchno-
issledovatel'skij institut kardiologii" (RU)**

(54) METHOD FOR DETERMINING DIAGNOSTIC CRITERION OF VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS SUFFERING ARTERIAL HYPERTENSION ACCOMPANIED BY ABDOMINAL OBESITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: blood serum biochemical parameters are measured as follows: total cholesterol (x1), high-density lipoproteins (ax1), endothelin-1 (endotelin-1), homocysteine (gomocystein) and C-reactive protein (crb). A mathematical model of a neural circuit, i.e. a multilayer perceptron is constructed. An input layer consists of five neurons representing the blood serum biochemical parameters. A buried layer consists of five neurons with hyperbolic tangent activation function. An output layer consists of two neurons with exponential activation function in the output layer and setting of standard values by means of Softmax function. The input layer of the blood serum

biochemical parameters is standardised. The buried layer of neurons is derived from the standardised values of the input layer of the blood serum biochemical parameters. The output layer is calculated by formulas. If the value $\|PWL-1(1)\|$ is more than the value $\|PWL-1(0)\|$ in output of the neural circuit, the increased vascular wall stiffness is stated; if the first value is less than the second one, an increase of the vascular wall stiffness is considered to be absent.

EFFECT: vascular wall involvement by the biochemical analysis of blood serum biochemical parameters and the mathematical analysis of artificial neural circuits.

2 ex

Способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением

Изобретение относится к разделу медицины, а именно к биохимической лабораторной диагностике в клинической кардиологии.

5 Для профилактики осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность) у больных артериальной гипертонией (АГ) важна ранняя диагностика поражения органов-мишеней - сердца, мозга, почек, а также сосудов. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения, которые возникают в сердце и сосудах при гемодинамических перегрузках, являются самостоятельной причиной
10 дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым неблагоприятным прогностическим фактором.

Сосуды - один из главных органов - мишеней, которые поражаются при разнообразных заболеваниях и состояниях: АГ, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, атеросклероз, старении и др. Прогноз АГ в значительной
15 мере определяется структурно-геометрической и функциональной перестройкой сердца и сосудов [Мареев В.Ю. Блокада ремоделирования сердца: реальность или недостижимый идеал? // Сердечная недостаточность. 2003 г., 4 (1): 46-47].

При этом меняется состояние стенки артериальных сосудов и, прежде всего, эластично-вязкие свойства. В последнее время усилился интерес к исследованиям
20 жесткости сосудистой системы. По мнению Я.А. Орловой и Ф.Т. Агеева, жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Сердце. 2006; т. 5. №2: 65-69.].

25 Таким образом, поиск показателей оценки состояния эластических свойств сосудистой стенки является поиском критериев развития сердечно-сосудистых осложнений, определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [Терегулов Ю.Э., Терегулов А.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. // Практическая медицина. 2011; №4:11-14].

30 Простым, неинвазивным и информативным методом оценки эластичности артерий является метод сфигмографии, переживающий сегодня второе рождение в связи с техническим усовершенствованием этой методики и изменившимися потребностями практического здравоохранения. Оценка показателя жесткости сосудистой стенки может проводиться по результатам параметров, одним из которых является величина
35 скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, PWV - Pulse Wave Velocity). [Агеев Ф.Т. Клинические и сосудистые эффекты бетаксолола у больных с артериальной гипертонией/Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. 2006; №11: 38-43].

Регистрация распространения пульсовой волны может производиться методом сфигмографии, механической плетизмографии, сонографии, магнитно-резонансной
40 томографии.

Первоначально СРПВ рассчитывалась как отношение расстояния от устья аорты до места регистрации пульса ко времени прохождения волны. Однако оказалось, что определить точно местоположение устья аорты и время начала механической систолы
45 сердца трудно. Поэтому практически время прохождения пульсовой волны рассчитывалось относительно ЭКГ.

Классической стала каротидно-фemorальная методика, заключающаяся в параллельной регистрации пульса на указанных артериях [Доценко Я.Н., Доценко С.Я., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Скорость распространения

пульсовой волны: современное состояние вопроса // Терапия. Украинский медицинский вестник. 2009; №12 (42)]. Европейский Консенсус экспертов по артериальной жесткости (2006), Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010) [Милягин В.А., В.Б. Комиссаров. Современные методы определения жесткости
5 сосудов // Артериальная гипертензия. 2010 г., т. 16, №2: 134-143] рекомендуют использовать скорость пульсовой волны каротидно-фemorальную в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при АГ. Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина СРПВ более 12 метров в секунду (м/с).

10 Несмотря на высокую достоверность и воспроизводимость каротидно-фemorального метода определения СРПВ, признанного в качестве «золотого стандарта» при оценке артериальной жесткости, этот метод характеризуется некоторыми трудностями при использовании, связанными со сложностью регистрации пульсовых волн, с этическими проблемами регистрации пульсовой волны на бедренной артерии.

15 Использование объемной сфигмографии для записи пульсовой волны бедренной артерии, с одной стороны, существенно упрощает методику исследования, решает этические проблемы, но, с другой стороны, бедренная артерия залегает достаточно глубоко, окружена большим количеством мышечной массы, что снижает точность выявления истинного начала пульсовой волны [Милягин В.А., В.Б. Комиссаров.

20 Современные методы определения жесткости сосудов. // Артериальная гипертензия. 2010 г., т. 16, №2: 134-143].

В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron Healthcare, Япония). Это наиболее
25 глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы.

СРПВ рассчитывается по формуле: $СРПВ = (S_l - S_p) / \Delta T$, м/с, где S_l - расстояние от начала аорты до места наложения манжеты, например на лодыжке; S_p - расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плече; ΔT - разница времени начала
30 пульсовой волны, регистрируемой на плече и голени.

Недостатком определения любой СРПВ является то, что она - это динамическая величина, и не может быть постоянной у одного и того же человека [Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности
35 диагностической оценки. // Вестник ВолГМУ. 2006; 3 (17):3-8.].

К факторам, оказывающим наиболее существенное влияние на СРПВ, относятся: артериальное давление; диаметр артерий и толщина стенки сосудов; плотность и вязкость крови; эластические свойства артериальной стенки; частота сердечных сокращений; пол; потребление соли; генетические факторы; курение;
40 антропометрические данные; сахарный диабет 2 типа.

Влияние АГ на исход сердечно-сосудистых заболеваний осуществляется через поражение органов-мишеней, среди которых ведущее место занимает поражение сердца и сосудов [Мустафа Х.Х. Клиническая оценка скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией // Автореферат на соискание ученой
45 степени кандидата медицинских наук (14.00.05). 2005 г.]. Эти изменения на определенном этапе становятся независимыми самостоятельными факторами риска развития осложнений (ИБС, инсульт) [Balkestein E.J., Staessen J.A., Wang J.G., van Der Heijden-Spek J.J. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population.//

Hypertension. 2001;38:1190-1197; Boutouyrie P, Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. // Hypertension. 2002; 39:10-15.]. Перечисленные методы исследования состояния сосудистой стенки относятся к классу инструментальных, однако, в реальной клинической практике всегда необходимо думать о внедрении альтернативных методик для определения исследуемых характеристик.

Артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО) часто сочетаются, их комбинация значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. По данным Фремингемского исследования, избыточная масса тела (ИМТ) наблюдается у 40-75% больных с АГ. В свою очередь, АГ при абдоминальном ожирении встречается в 6 раз чаще, чем у больных с нормальной массой тела.

Особенности патогенеза артериальной гипертензии при ожирении, а именно: задержка натрия и жидкости, развитие гиперволемии, повышенное содержание натрия в стенке сосудов, вазоконстрикция, повышенное секрета адипоцитами маркеров воспалительной реакции и цитокинов, сопряженные с процессом инсулинорезистентности, определяют особенности структурно-функционального состояния сосудистой стенки у пациентов АГ с АО.

Кроме этого, сочетание АГ и АО создает двойную нагрузку на сосудистую стенку, как за счет повышения АД, так и вследствие усиления пролиферации, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, уменьшения содержания эластических волокон в сосудистой стенке, ускорения процесса атеросклероза [Недогода СВ., Барыкина И.Н., Брель У.А., Бутрина Л.В., Чаляби Т.А. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение веса и нормализация артериального давления // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(5): 105-115].

В связи с этим представляет интерес изучение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки при АГ с АО, поскольку своевременная диагностика сосудистого ремоделирования у этой группы больных формирует предпосылки к ранней медикаментозной коррекции, способствующей предотвращению ассоциированных с АГ клинических состояний.

По данным клинических исследований известно, что отдельные биохимические маркеры способны играть роль предикторов инициации процессов ремоделирования в системах еще на доклиническом уровне, что может быть использовано с целью разработки и осуществления своевременной системы мониторинга за состоянием органов-мишеней, уточнением времени рационального ввода необходимой корректирующей фармакотерапии для предотвращения их поражения.

Научно доказано, что на характер изменения эластических свойств сосудистой стенки оказывают непосредственное влияние процессы, сопряженные с развитием дисфункции эндотелия.

В частности, при нарушении липидного профиля крови в процессе инициации и прогрессирования атеросклероза эндотелий - одновременно медиатор и мишень патологического процесса. В норме липиды не проникают через сосудистую интиму. Однако, свойства эндотелия, в том числе ее барьерная функция, изменяются под воздействием ряда «классических» патологических факторов риска (курение, гиперхолестеринемия, гиперинсулинемия, АГ, старение, менопауза), а также под влиянием системных и локальных медиаторов воспаления, вырабатываемых как самим эндотелием, так и активированными лейкоцитами, тромбоцитами, клетками печени [Ольбинская Л.О., Лебедева Л.О. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом: роль статинов. // Врач. 2004; №4: 39-41].

Влияние АГ и гиперхолестеринемии (ГХС) на сосудистую стенку во многом схоже. Нарушение гемодинамики и гуморальных факторов при АГ, преобладание окисленных липопротеидов низкой плотности при дислипотеинемии существенным образом влияют на клеточные элементы сосудистой стенки, что приводит к дисфункции

5 эндотелия.

Тесная обратная связь между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и риском ИБС обнаружена у мужчин и женщин, у лиц без клинических проявлений атеросклероза и больных ИБС. По данным результатов 4-х больших

10 эпидемиологических исследований (Framingham, LRS Prevention Mortality-Follow up Study, MRFIT), сделано заключение, что повышение ХС ЛПВП на 1 мг/дл (0,026

ммоль/л) сопряжено со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 1,9-2,9% [Ершова А.К. О применении статинов у больных с артериальной гипертонией. // РМЖ. 2010; №22: 1-6]. ХС ЛПВП обычно снижен, когда уровень триглицеридов (ТГ) высок, и допускается вероятность того, что концентрация ХС ЛПВП - это лишь

15 реципрокное отражение уровня атерогенных ЛП, таких как липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Не исключается возможность прямого защитного действия ЛПВП на артериальную стенку с помощью транспорта ХС из артериальной стенки в печень или ингибирования окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

однако, существует мнение и о том, что под влиянием окислительных процессов свойства

20 ЛПВП могут кардинально изменяться, приводя к их атерогенной ориентации, причины которых пока требуют уточнения.

Данные анализа, по исследованию липидного профиля в ряде научных исследований, позволяют сделать вывод о том, что параметры холестеринового обмена у пациентов АГ и АГ с абдоминальным ожирением оказывают непосредственное воздействие на

25 сосудистую стенку, в частности снижают эластические свойства артерий, повышая модуль жесткости сосудов, способствуя прогрессированию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это создает благоприятные условия для инициации процессов ремоделирования сосудистой стенки, негативно влияя на демпферные свойства артерий, определяя, в конечном итоге, поражение органов-мишеней. Эти процессы являются, по сути, лишь

30 разными формами структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения [Рябиков А.Н., Малютина С.К., Иванов. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. // Бюллетень СО РАМН. 2008; №3: 9-12].

Кроме того, в литературных источниках указывается, что у пациентов с АГ и АГ с

35 АО регистрируются повышенные уровни маркеров воспалительной реакции, как, например, показателей гомоцистеина, вч-СРБ, эндотелина и других. Увеличенная концентрация гомоцистеина, снижая вазодилатацию окисью азота, увеличивает оксидативный стресс, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменяет эластичные свойства сосудистой стенки и таким образом участвует в

40 патогенезе АГ. Исследование European Collaborative Study выявило, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Полагают, что гомоцистеин подвергается аутоокислению с образованием свободных радикалов, повреждающих эндотелий сосудов, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции [Li H., Lewis A., Brodsky S., Rieger R. Homocysteine Induces 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Vascular Endothelial Cells. A Mechanism for Development of Atherosclerosis // Circulation. 2002; 105: 4: 1037-1042], которая запускает сложный каскад ферментативных реакций, приводящих к индукции синтеза ОХС [Nappo F., DeRosa, Marfella R.I / mpairment of

endothelial functions by hyperhomocysteinemia and reversal antioxidant vitamins. // JAMA. 1999; 281: 1: 2113-2118] и окислению ЛПНП, что стимулирует процессы атерогенеза [Loscalo J. / The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. // J. Clin Invest. - 1996; 98: 1: 5-7].

Известно, что возрастание содержания вч-СРБ в плазме сопровождается нарушением функции эндотелия посредством способности белка острой фазы воспаления активировать продукцию эндотелиоцитами эндотелина-1 и ИЛ-6. В ряде исследований выявлены достоверно высокие показатели высокочувствительного вч-СРБ у пациентов АГ с АО, которые могут определять степень ЭД, изменяя состояние эластических свойств сосудистой стенки.

Маркером эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1. Известно, что синтез эндотелина-1 во многом определяет дисфункцию эндотелия, являющуюся пусковым механизмом в патогенезе сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, АГ, тромбообразование), и значительно опережает появление клинических признаков заболевания [Либов И.А., Киселев М.В., Смирнова В.Ю., Автандилов А.Г., Яковлев В.Н. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. // Российский медицинский журнал. 2008; т. 16, №4: 211-217].

Таким образом, концентрация биохимических маркеров в сыворотке крови способна на ранних этапах, с высокой прогностической точностью, отражать степень дисфункции сосудистого эндотелия. Отдельные биохимические маркеры способны играть роль предикторов инициации процессов ремоделирования в системах еще на доклиническом уровне, что может быть использовано для осуществления своевременной системы выявления и мониторинга за состоянием органов-мишеней.

В исследовании, взятом за ближайший аналог заявляемого нами изобретения, (Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гапон Л.И. «Особенности эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическими нарушениями». Материалы конгресса «Кардиология: от науки - к практике» Санкт-Петербург, 2013, стр. 36), сущностью представленной работы явился способ определения показателей эластических параметров сосудистой стенки (скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный индекс, лодыжечно-плечевой индекс и индекс аугментации) методом сфигмографии с выявлением взаимосвязи полученных данных с показателями расширенной панели биохимических параметров сыворотки крови у больных артериальной гипертонией с отсутствием и наличием абдоминального ожирения, где методом регрессионного анализа выявлены разнонаправленные взаимозависимости характеристик эластических свойств сосудистой стенки с параметрами липидного обмена, продуктами перекисного окисления липидов, маркерами воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, более выраженные в группе пациентов с метаболическими нарушениями, что может свидетельствовать о наличии патогенетической взаимосвязи процессов ремоделирования сосудистой стенки и состояния системного воспалительного сосудистого ответа, а в клинической практике использоваться для уточнения степени поражения сосудистой стенки как органа - мишени, с целью уточнения стадии артериальной гипертонии.

В исследовании, взятом нами за прототип математической обработки материала «Способ диагностики симптоматической артериальной гипертонии у больных с инциденталомиями надпочечников» (Патент RU 2457788 C1), сущностью заявленного изобретения явилась сочетанная методика биохимического исследования сыворотки крови, антропометрического обследования и исследования физиологических параметров характеризующих состояние внутренних органов, с последующим вычислением методом многослойного персептрона величины абсолютной ошибки, при величине которой

большей или равной 0,5 диагностируют эссенциальную артериальную гипертонию, а при величине от 0 до 0,4999 - симптоматическую артериальную гипертензию.

Применение искусственных нейронных сетей, как систем, позволяющих описывать не линейные зависимости, дало возможность использовать их в медицинской практике как метод для значительного повышения специфичности способа диагностики, при сохранении его чувствительности.

Целью нашего изобретения является разработка альтернативного метода определения степени жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением при использовании только панели биохимических параметров сыворотки крови без учета клинических данных состояния внутренних органов и систем пациентов и без применения инструментальных методов исследования.

Суть предлагаемого нами изобретения состоит в том, что на основе проведения только биохимического исследования параметров сыворотки крови и математического анализа искусственных нейронных сетей, определяется диагностический показатель жесткости сосудистой стенки (эквивалентный наличию или отсутствию превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны», получаемому методом сфигмографии), позволяющий распределять пациентов с артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением в группы по стадии артериальной гипертонии (факт наличия повышенной жесткости сосудистой стенки как поражение органа-мишени), степени риска сердечно-сосудистых осложнений, с целью оптимизации схемы терапии.

Предлагаемый способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением был разработан в ходе проведения научного исследования и может быть использован в автоматическом режиме.

В исследование было включено 130 человек (пациенты мужского и женского пола) в возрасте от 21 до 75 лет (средний возраст $47,17 \pm 8,6$ лет). Из обследуемых пациентов были выделены 2 группы. Группу сравнения составили 53 пациента АГ без ожирения (1 группа), основную группу больных АГ с АО составили 77 пациентов (2 группа).

Критерии включения пациентов в исследование: обязательным компонентом для всех пациентов в 1-й и 2-й группах являлось наличие АГ. Верификация диагноза АГ и стратификация больных по группам риска осуществлялась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2010 г.); обязательным компонентом для пациентов во 2-й группе являлось наличие абдоминальной формы ожирения. АО выставляется при объеме талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин. Индекс массы тела рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (ИМТ, индекс Кетле). Избыточная масса тела (предожирение) выставлялась при ИМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$; I степень (ожирение) $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$; II степень (резко выраженное ожирение) при ИМТ $35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$; III степень (очень резкое выраженное ожирение) - ИМТ более или равно 40 кг/м^2 .

Критерии исключения пациентов на этапе отбора в исследование: симптоматическая артериальная гипертония; доказанная ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; сердечная недостаточность III-IV ФК по (NYHA); состояния, которые ограничивают приверженность пациентов к проводимой терапии (онкологические заболевания, обострение хронических заболеваний, психиатрическая патология, алкогольная и наркотическая зависимость).

Контрольное исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R, PWV-L - скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа или слева. CAVI - сердечно-лодыжечный

5 васкулярный индекс; R-AI - индекс аугментации или индекс прироста пульсовой волны; ABI-R, ABI-L - лодыжечно-плечевой индекс.

Специальные биохимические методы исследования.

Исходно проводилось определение 15 биохимических параметров, из которых только 5 параметров вошли в обсуждаемую модель исследования.

10 Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы, натощак, при соблюдении условий санитарно-эпидемического режима в вакуумные стерильные пробирки фирмы Vacuette (Австрия).

1. Биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью

15 аналитических наборов «Roche Diagnostics Gmb» (Германия). Определяли уровни ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП энзиматическим колориметрическим методом. Расчетным путем был вычислен индекс атерогенности: $IA = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

2. В качестве биохимических маркеров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммунотурбидиметрическим

20 методом, с использованием аналитических наборов «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «СИта МС-15» (Испания).

3. Определение гомоцистеина проводилось на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США). Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом

25 непрямого конкурентного твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа, с помощью аналитического набора «Homocystein» (Siemens, США).

4. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) на

30 полуавтоматическом анализаторе Dynatech (Германия) с помощью аналитического набора «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия).

Анализ полученных данных проводили с использованием статистических программ SPSS for Windows (версия 11,5), STATISTICA (версия 10), редактора электронных таблиц MS Excel 97 SR-2. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью

35 критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные, представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для выявления связи между переменными использовали коэффициент

40 линейной корреляции Спирмена и Пирсона, многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Достоверность различий выявляли при p менее 0,05. На основе математического аппарата искусственных нейронных сетей в программе STATISTICA (версия 10) была получена модель, позволяющая произвести классификацию показателя «скорость

пульсовой волны» на основе таких биохимических маркеров как ОХС, ЛПВП, вч-СРБ, эндотелии-1, гомоцистеин.

45 В настоящее время методы оценки эластичности или жесткости артерий приобретают все большую популярность, так как они позволяют оценивать не только структуру, но и функцию сосудистой стенки. Выявленное увеличение показателей PWV, ABI и индекса CAVI у пациентов АГ с АО по сравнению с данными у пациентов с АГ в нашем

исследовании, может быть обусловлено опосредованным влиянием на податливость артерий как повышенного уровня АД, за счет усиления выработки вазоконстрикторов, так и изменением сосудистого тонуса за счет нарастания выраженности инсулинорезистентности и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения.

Во время исследования была проведена комплексная оценка биохимических показателей, влияющих на эластические свойства артерий, отраженных в параметрах липидного спектра, маркерах воспалительного ответа и функциональной активности эндотелия у больных АГ в сочетании с АО по сравнению с больными АГ.

При анализе липидного профиля значимые различия между группами были выявлены по уровню ЛПВП, с достоверным снижением показателя во 2-й группе больных ($1,35 \pm 0,41$ ммоль/л против $1,17 \pm 0,32$ ммоль/л, p менее 0,001). В обеих группах у пациентов с PWV-L более 12 м/с атерогенные показатели липидного профиля имели тенденцию к превышению значений, с достоверным снижением уровня ЛПВП, по сравнению с данными в группе с PWV-L менее 12 м/с ($1,38 \pm 0,37$ ммоль/л против $1,21 \pm 0,37$ ммоль/л, p менее 0,002).

Из биохимических параметров воспалительной реакции выявлено, что у больных с АГ и АГ с АО зарегистрирован повышенный уровень гомоцистеина, достоверно превышающий референсные значения параметра. Это согласуется с литературными данными, где показано, что увеличенная концентрация гомоцистеина, снижая вазодилатацию окисью азота, увеличивает оксидативный стресс, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменяет эластические свойства сосудистой стенки и таким образом участвует в патогенезе АГ.

Известно, что возрастание содержания вч-СРБ в плазме сопровождается нарушением функции эндотелия посредством способности белка острой фазы воспаления активировать продукцию эндотелиоцитами эндотелина-1 и ИЛ-6. В нашем исследовании выявлены достоверные различия между группами по показателю высокочувствительного вч-СРБ (p равно 0,024), с максимальным его значением у пациентов с АГ и АО. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о максимальном, превышающем референтные значения, повышении в группе больных АГ с АО маркера воспалительной реакции как системного, так и локального воспаления, который может определять степень эндотелиальной дисфункции, изменяя состояние эластических свойств сосудистой стенки. В нашем исследовании концентрация вч-СРБ во 2-й группе была достоверно выше, чем в 1-й группе (p менее 0,05). Кроме того, в основной группе больных в зависимости от показателя PWV в подгруппе с PWV-R более 12 м/с были зарегистрированы достоверно более высокие показатели гомоцистеина (p равно 0,003) и вч-СРБ (p равно 0,002).

При оценке показателей ЭД выявлена тенденция к повышению уровня эндотелина-1 во 2-й группе больных ($1,38 \pm 1,90$ фмоль/м против $1,60 \pm 1,40$ фмоль/мл). В подгруппе с нарушенной СПВР отмечены более высокие показатели уровня эндотелина-1 ($1,27 \pm 1,15$ фмоль/мл против $1,61 \pm 1,80$ фмоль/мл), что является типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии.

Многочисленные исследования показали, что в патогенезе АГ, атеросклероза и их осложнений одним из важных аспектов является состояние сосудистого тонуса опосредованного через освобождение вазоконстрикторов и вазодилататоров. В нашем исследовании зарегистрировано достоверное превышение уровня эндотелина-1 в основной группе пациентов по сравнению с пациентами группы сравнения.

Таким образом, рассмотрев характер изменения уровня биохимических маркеров в

группах АГ с АО и АГ можно заключить, что наиболее атерогенные изменения липидного профиля, максимальная степень повышения уровня воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции выявлена в группе пациентов с АГ и АО, определяя этих больных как группу повышенного риска в плане развития церебро- и сердечно-сосудистых осложнений.

Это подтверждается выявленными корреляционными взаимосвязями показателей скорости пульсовой волны с биохимическими параметрами.

При проведении регрессионного анализа в обеих подгруппах пациентов с нарушенными показателями СРПВ выявлена прямая регрессионная зависимость PWV-L с гомоцистеином ($p=0,007$, $R^2=0,135$) при PWV-R более 12 м/с. Методом бинарной регрессии подтверждено достоверное превышение уровня гомоцистеина в группе больных АГ с АО, по сравнению с пациентами с АГ (ОШ равно 1,136, В равно 0,127, p равно 0,000). Аналогичные результаты выявлены в подгруппе PWV более 12 м/с (ОШ равно 1,07, В равно 0,071, p равно 0,010).

По факту наличия ожирения, у больных с ИМТ 40 и более выявлено наличие прямой связи PWV-R с эндотелином-1 (R^2 равно 0,936, p равно 0,033). При исследовании состояния других-органов мишеней зарегистрировано, что у мужчин с наличием ГЛЖ имеется прямая взаимосвязь PWV-L с эндотелином-1 (p равно 0,046).

На следующем этапе исследования было произведено автоматизированное построение нейронной сети для классификации с помощью метода Automated Neural Networks (ANN) в программе STATISTICA (версия 10) и была получена модель, позволяющая определить два диагностических показателя, свидетельствующих о наличии или отсутствии превышения нормативного значения параметра жесткости сосудистой стенки («скорость распространения пульсовой волны», нормативное диагностическое значение которого равно более 12 м/с).

Данная модель может быть использована в клинической практике для уточнения характера поражения сосудистой стенки по степени ее жесткости в условиях отсутствия возможности проведения инструментальных методов исследования, в частности, сфигмографии. В качестве инструмента для реализации модели в виде программного продукта с пользовательским графическим интерфейсом могут быть использованы языки программирования высокого уровня, такие как C#, Java, Object Pascal и другие, позволяющие автоматизировать расчет прогностического показателя и предоставляющих возможность разработки пользовательского интерфейса для практического применения врачами полученной математической модели в повседневной реальной медицинской практике.

Полученная математической модель относится к разновидности нейронной сети - многослойный персептрон с входным слоем, состоящим из пяти нейронов, представляющих следующие биохимические параметры сыворотки крови: общий холестерин (x_1), холестерин липопротеинов высокой плотности (ax_1), эндотелин (endotelin-1), гомоцистеин (homocystein) и высокочувствительный С-реактивный белок (crb); с одним скрытым слоем из пяти нейронов и функцией активации скрытого слоя гиперболический тангенс (Tanh) и выходным слоем с двумя нейронами и экспоненциальной функцией активации выходного слоя (e^z), представляющих классификационные диагностические показатели, определяющие степень жесткости сосудистой стенки по наличию или отсутствию превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны».

Общая прогностическая точность модели составляет 74,4%: чувствительность -78,2%;

специфичность - 70,5%, что говорит о возможности практического использования данной модели.

Так как математическая модель нейрона предполагает, что входные и выходные сигналы находятся в диапазоне от 0 до 1, необходимо провести нормирование входного слоя [Хайкин, Саймон. Нейронные сети: полный курс, 2-е изд., испр.: Пер. с англ. - М.: ООО «И.Д. Вильямс», 2006. - 1104 с.]. Нормирование входного слоя биохимических параметров сыворотки крови производится по следующим формулам (1-5):

$$\|x1\| = \frac{x1 - 2,64}{7,6 - 2,64} \quad (1);$$

$$\|ax1\| = \frac{ax1 - 0,66}{2,51 - 0,66} \quad (2);$$

$$\|endotelin1\| = \frac{endotelin1 - 0,59}{10,31 - 0,59} \quad (3);$$

$$\|gomocystein\| = \frac{gomocystein - 5,92}{48 - 5,92} \quad (4);$$

$$\|crb\| = \frac{crb - 0,26}{11,6 - 0,26} \quad (5).$$

Скрытый слой (n_i , $i=1...5$) рассчитывается на основе нормированных значений входного слоя биохимических параметров сыворотки крови (1-5) по следующим формулам (6-10):

$$n_1 = \tanh(\|x1\| \cdot 2,92358 + \|ax1\| \cdot 0,07291 + \|endotelin1\| \cdot 4,568 - \|gomocystein\| \cdot 0,31112 + \|crb\| \cdot 4,62857 - 2,87944) \quad (6);$$

$$n_2 = \tanh(\|x1\| \cdot 3,59236 + \|ax1\| \cdot 2,5077 + \|endotelin1\| \cdot 0,08943 - \|gomocystein\| \cdot 0,70625 + \|crb\| \cdot 0,38715 - 2,1772) \quad (7);$$

$$n_3 = \tanh(-\|x1\| \cdot 0,76534 - \|ax1\| \cdot 1,62515 + \|endotelin1\| \cdot 0,87436 + \|gomocystein\| \cdot 0,31204 - \|crb\| \cdot 0,51172 - 0,55583) \quad (8);$$

$$n_4 = \tanh(-\|x1\| \cdot 1,33112 - \|ax1\| \cdot 1,27744 - \|endotelin1\| \cdot 0,05732 + \|gomocystein\| \cdot 0,23368 - \|crb\| \cdot 0,62697 - 0,17491) \quad (9);$$

$$n_5 = \tanh(\|x1\| \cdot 1,01426 + \|ax1\| \cdot 1,22895 + \|endotelin1\| \cdot 0,35606 + \|gomocystein\| \cdot 0,5759 - \|crb\| \cdot 3,06751 - 0,11599) \quad (10).$$

Выходной слой рассчитывается на основе значений нейронов скрытого слоя (6-10). Выходной слой представлен двумя классификационными показателями, полученными после нормировки значений, вычисленных по формулам (12) и (15) с помощью функции Softmax. Классификационные показатели выходного слоя определяют наличие или

отсутствие превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны»: наличие превышения ($\|PWL-l(1)\|$), отсутствие превышения ($\|PWL-l(0)\|$) - и рассчитываются по формулам (11) и (14).

$$\|PWL-l(0)\| = \frac{e^{PWL-l(0)}}{e^{PWL-l(0)} + e^{PWL-l(1)}} \quad (11),$$

$$\text{где } PWL-l(0) = e^{z_1} \quad (12),$$

$$z_1 = -n_1 \cdot 0,73066 + n_2 \cdot 1,25367 + n_3 \cdot 0,66935 - n_4 \cdot 0,27336 - n_5 \cdot 0,3723 - 1,05429 \quad (13);$$

$$\|PWL-l(1)\| = \frac{e^{PWL-l(1)}}{e^{PWL-l(0)} + e^{PWL-l(1)}} \quad (14),$$

$$\text{где } PWL-l(1) = e^{z_2} \quad (15),$$

$$z_2 = n_1 \cdot 0,71722 - n_2 \cdot 0,49437 + n_3 \cdot 0,30026 + n_4 \cdot 0,25991 + n_5 \cdot 0,41833 - 0,47674 \quad (16).$$

Если $\|PWL-l(1)\|$ больше $\|PWL-l(0)\|$, то по данным модели можно говорить о наличии превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны», что предполагает наличие повышенной степени жесткости сосудистой стенки;

Если $\|PWL-l(1)\|$ меньше $\|PWL-l(0)\|$, то по данным модели можно говорить об отсутствии превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны», что предполагает отсутствие повышенной степени жесткости сосудистой стенки.

Новым в предлагаемом способе является изолированное использование панели биохимических параметров сыворотки крови для определения жесткости сосудистой стенки методом нейронных сетей, содержащей только количественные факторы на входе. Получаемый диагностический показатель свидетельствует о наличии или отсутствии превышения нормативного значения параметра «Скорость распространения пульсовой волны», получаемому методом сфигмографии.

Существенные признаки, характеризующие изобретение и отличающие заявляемое техническое решение от прототипа, проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники и не являющиеся очевидными для специалиста.

Идентичной совокупности признаков не обнаружено в патентной и научно-медицинской литературе данной и смежной областей медицины.

Предлагаемый способ может быть использован в практическом здравоохранении, не требует специальных условий для проведения, экономичен во времени, прост в эксплуатации.

Исходя из вышеизложенного, следует считать предлагаемое изобретение соответствующим условиям патентоспособности «новизна», «изобретательский уровень», «промышленная применимость».

Клинический пример 1.

Больная Д., 51 год, обследовалась в отделении артериальной гипертонии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии». Жалобы при поступлении: головные боли на фоне повышения АД.

Из анамнеза заболевания и жизни: стаж артериальной гипертензии 10 лет, повышение артериального давления максимально до цифр 160/90 мм рт.ст., адаптирована к цифрам АД 130/80 мм рт.ст. Пациентка не курит. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. Индекс массы тела $32,41 \text{ кг/м}^2$, что соответствует 1 степени ожирения. По данным биохимического исследования: уровень общего холестерина сыворотки крови 6,4 ммоль/л, уровень липопротеинов высокой плотности 1,07 ммоль/л, высокочувствительный С-реактивный белок 1,07 мг/л, гомоцистеин 24,01 мкмоль/л, эндотелии-1 35 фмоль/мл.

В нашем примере при использовании математической модели выявлено, что полученный результат соответствует - $\|PWL-I(1)\|$ больше $\|PWL-I(0)\|$, что свидетельствует о превышении нормативного значения скорости распространения пульсовой волны (более 12 м/с), что предполагает наличие повышения степени жесткости сосудистой стенки и рассматривается в рамках поражения органа-мишени, определяя правильность постановки диагноза и тактику лечения данной пациентки.

Полученные данные подтверждаются имеющимися результатами проведенной сфигмографии - PWV-R/L 14,9 м/с и 14,9 м/с.

Клинический пример 2.

Больной Ж., 49 лет, обследовался в отделении артериальной гипертензии в отделении артериальной гипертензии «Тюменского кардиологического центра» - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии».

Жалобы на повышение цифр артериального давления в утреннее время. Из анамнеза заболевания и жизни: стаж артериальной гипертензии 6 лет, повышение артериального давления максимально до цифр 165/92 мм рт.ст., адаптирован к цифрам АД 125/80 мм рт.ст., наследственность по артериальной гипертензии отягощена по линии матери, курит в течение 5-6 лет, по 1 пачке сигарет в день. При обследовании индекс массы тела 37 кг/м^2 , что свидетельствует о наличии ожирения 2 степени. По данным биохимического исследования: уровень общего холестерина плазмы крови 7,36 ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности 1,35 ммоль/л, уровень эндотелии-1 0,9 фмоль/мл, уровень высокочувствительного С-реактивного белка 1,60 мг/л, уровень гомоцистеина 12,2 мкмоль/л.

В нашем примере при использовании математической модели выявлено, что полученный результат соответствует - $\|PWL-I(1)\|$ меньше $\|PWL-I(0)\|$, что свидетельствует об отсутствии превышения нормативного значения скорости распространения пульсовой волны (более 12 м/с), и предполагает отсутствие повышения степени жесткости сосудистой стенки. Данный пример рассматривается в рамках отсутствия поражения сосудистой стенки как органа-мишени, определяя тактику наблюдения и лечения пациента.

Полученные данные подтверждаются имеющимися данными проведенной сфигмографии - пациента - PWV-R/L 11,5 м/с и 11,1 м/с.

Таким образом, предлагаемый способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением на основе использования панели биохимических параметров сыворотки крови, обработанной методом нейронных сетей, позволяет с высокой точностью подтверждать или опровергать наличие поражения сосудистой стенки как органа - мишени, являясь альтернативным методом определению параметра «Скорость распространения пульсовой волны», получаемого методом сфигмографии, обеспечивая высокое качество диагностики, снижение стоимости диагностических мероприятий и

затрат времени на обследование.

Формула изобретения

Способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением, заключающийся в определении биохимических параметров сыворотки крови: общего холестерина (x1), липопротеинов высокой плотности (ax1), эндотелина-1 (endotelin-1), гомоцистеина (gomocystein) и С-реактивного белка (crb), отличающийся тем, что проводится построение математической модели нейронной сети - многослойного персептрона, состоящего из: входного слоя пяти нейронов, представляющих выявленные биохимические параметры сыворотки крови; скрытого слоя пяти нейронов с функцией их активации гиперболический тангенс (Tanh) и выходного слоя, состоящего из двух нейронов, экспоненциальной функцией активации выходного слоя (e^z) и нормированием значений функцией Softmax, при этом нормирование входного слоя биохимических параметров сыворотки крови производится по следующим формулам (1-5):

$$\|x1\| = \frac{x1 - 2,64}{7,6 - 2,64} \quad (1);$$

$$\|ax1\| = \frac{ax1 - 0,66}{2,51 - 0,66} \quad (2);$$

$$\|endotelin1\| = \frac{endotelin1 - 0,59}{10,31 - 0,59} \quad (3);$$

$$\|gomocystein\| = \frac{gomocystein - 5,92}{48 - 5,92} \quad (4);$$

$$\|crb\| = \frac{crb - 0,26}{11,6 - 0,26} \quad (5),$$

скрытый слой нейронов рассчитывают на основе нормированных значений входного слоя биохимических параметров сыворотки крови по следующим формулам (6-10):

$$n_1 = \tanh(\|x1\| \cdot 2,92358 + \|ax1\| \cdot 0,07291 + \|\text{endotelin1}\| \cdot 4,568 - \|\text{gomocystein}\| \cdot 0,31112 + \|\text{crb}\| \cdot 4,62857 - 2,87944) \quad (6);$$

$$n_2 = \tanh(\|x1\| \cdot 3,59236 + \|ax1\| \cdot 2,5077 + \|\text{endotelin1}\| \cdot 0,08943 - \|\text{gomocystein}\| \cdot 0,70625 + \|\text{crb}\| \cdot 0,38715 - 2,1772) \quad (7);$$

$$n_3 = \tanh(-\|x1\| \cdot 0,76534 - \|ax1\| \cdot 1,62515 + \|\text{endotelin1}\| \cdot 0,87436 + \|\text{gomocystein}\| \cdot 0,31204 - \|\text{crb}\| \cdot 0,51172 - 0,55583) \quad (8);$$

$$n_4 = \tanh(-\|x1\| \cdot 1,33112 - \|ax1\| \cdot 1,27744 - \|\text{endotelin1}\| \cdot 0,05732 + \|\text{gomocystein}\| \cdot 0,23368 - \|\text{crb}\| \cdot 0,62697 - 0,17491) \quad (9);$$

$$n_5 = \tanh(\|x1\| \cdot 1,01426 + \|ax1\| \cdot 1,22895 + \|\text{endotelin1}\| \cdot 0,35606 + \|\text{gomocystein}\| \cdot 0,5759 - \|\text{crb}\| \cdot 3,06751 - 0,11599) \quad (10).$$

выходной слой рассчитывают по формулам (11)-(16):

$$\|PWL-l(0)\| = \frac{e^{PWL-l(0)}}{e^{PWL-l(0)} + e^{PWL-l(1)}} \quad (11),$$

$$\text{где } PWL-l(0) = e^{z_1} \quad (12),$$

$$z_1 = -n_1 \cdot 0,73066 + n_2 \cdot 1,25367 + n_3 \cdot 0,66935 - n_4 \cdot 0,27336 - n_5 \cdot 0,3723 - 1,05429 \quad (13);$$

$$\|PWL-l(1)\| = \frac{e^{PWL-l(1)}}{e^{PWL-l(0)} + e^{PWL-l(1)}} \quad (14),$$

$$\text{где } PWL-l(1) = e^{z_2} \quad (15),$$

$$z_2 = n_1 \cdot 0,71722 - n_2 \cdot 0,49437 + n_3 \cdot 0,30026 + n_4 \cdot 0,25991 + n_5 \cdot 0,41833 - 0,47674 \quad (16),$$

и если на выходе нейронной сети получено значение $\|PWL-l(1)\|$ больше значения $\|PWL-l(0)\|$, определяют наличие повышенной жесткости сосудистой стенки, если меньше, то ее отсутствие.