

УДК 614.1:312

В.А. Лищук, канд. техн. наук, д-р. биол. наук¹, Д.А. Андриков, канд. техн. наук²,
Д.Ш. Газизова, д-р мед. наук¹, О.В. Дракина¹, С.В. Калинин, д-р техн. наук²,
Л.В. Сазыкина, канд. биол. наук¹, Г.В. Шевченко²

Методы математической медицины

Предложено решение ведущей для развития математической медицины проблемы – определения критериев и ограничений для синтеза и оптимизации терапии. Рассмотренные здесь методы относятся к созданию математических моделей, контролю лечения, индивидуализации и использованию моделей, выделению патологических процессов. Впервые реализовано разделение патологических и адаптивных реакций организма (гомеостатических, компенсаторных, защитных). Методы дают возможность количественно оценивать эффективность и полезность лекарственной терапии, а также качество проводимого лечения. На основе этих методов разработаны технологии, обеспечивающие решение врача, которые успешно применены при лечении более 4000 тяжелых больных.

The decision of the main problem for development of mathematical medicine – definitions of criteria and restrictions for synthesis and therapy optimization is proposed. The methods described here connected to elaboration of the mathematical models, control of medical treatment, individualization and use of models, allocation of pathological processes. The separation of pathological and adaptive organism reactions (homeostatic, compensatory, protective) wasn't realized early. Methods give the possibility to estimate numericaly efficiency and helpfully of medicinal therapy, and also the quality of treatment. On the basis of these methods the technologies provided physicians decision of doctor have been carrying out. This technologies were successfully applied in treatment of more than 4000 serious patients.

Ключевые слова: *система закономерностей кровообращения, математическая модель, индивидуализация, метод слабого звена, технологии обеспечения решений.*

Введение

В данной статье предлагается решение главной для всей клинической математики проблемы. Это определение критериев и ограничений для синтеза и оптимизации терапии.

Ранее мы описали состояние разработки математической кардиологии [1; 2; 3]. В 1974 году в ИССХ им. А.Н. Бакулева утвердили це-

левую программу по математическому моделированию физиологических систем [4]. Одновременно с разработкой моделей, методов идентификации и анализа шла их апробация в эксперименте и опытное применение в клинике. Были созданы мониторно-компьютерные технологии обеспечивающие решения врача: «Гарвей» (1973-1980), «Айболит» (1980-1995), «Миррор» (1995-2011) для клинического применения в кардиологической и кардиохирургической практике. После получения лицензий, патентов, сертификатов технологии, реализующие модели и методы, проработали более 20 лет в реанимации (до 5 коек), около 20 лет в операционных (2 стола), в настоящее время используются для дооперационного обследования больных с тяжелыми расстройствами кровообращения [5]. Результаты (около 4000 больных с тяжелыми расстройствами кровообращения) обобщены в статье В.А. Лищука и Л.А. Бокерия [6].

Основная часть.

1. Система закономерностей. Пусть имеется тщательно подобранная система характеристик, закономерностей и гипотез в некоторой области знаний. Например, для сердечно-сосудистой системы (ССС) это закон Старлинга, гомеометрическая зависимость, алгоритм функционирования сердца, закон Хилла, резервуар Франка и др. [7; 8]. Для характеристик сделан переход от разрозненных показателей функции СССР к *системам абсолютных и относительных оценок* свойств и функций [9, 10]. В том числе к системе нозологических норм [11]. Эта система знаний фундаментальна в смысле ее общности и устойчивости. Кроме того, имеется хорошо проработанная структура, отражающая отношения знаний в закономерностях и характеристиках (она дана общим описанием [12], а также алгоритмом выделения значимости свойств в формировании функции кровообращения). Сюда также нужно добавить обобщение опыта, например, накопленные в памяти мониторно-компьютерной системы данные объективного контроля и организованные базой данных, сведения реанимационных карт и в целом истории болезней. Математическая проработка такой системы позволила получить конструктивную модель [12]. Рассмотрим класс таких

моделей с общей биологической и математической точки зрения.

2. Формализация, детерминированная часть. Для некоторых физиологических систем такие модели имеют форму детерминированных описаний. Их удобно представлять уравнениями состояния

$$\dot{X} = \Phi \{ X(t), C[U(t)], U, Z \}, \quad (1)$$

где X - вектор состояния, C - вектор параметров, отражающих содержательные физиологические свойства, U - внутренние и внешние воздействия, Z - помеха. Для таких систем, как пищеварение, система крови, сердце, эндокринная система, модели могут иметь форму стохастических дифференциальных уравнений [12].

3. Формализация, целеполагающие процессы. В общем случае набор уравнений (1) не является определенным: переменные или степени свободы X_i должны быть связаны, чтобы обеспечить определенность дополнительными, не установленными или не имеющими постоянного статуса отношениями. Эти дополнительные связи мы не знаем (т. е. не смогли извлечь из физиологии). Возможно их нет в принципе. Будем считать, что они формируются ситуационно (за некоторое время в соответствии с текущими внешними воздействиями и внутренним состоянием системы) таким образом, чтобы обеспечить выполнение некоторой цели, задаваемой функционалом:

$$S[L, X^*, (C^*[U(t)]), T] \xrightarrow{C[U(t)], T} \min, \quad (2)$$

$$X^* = \bar{X} - X,$$

где L — количественные параметры функционала S , T — время минимизации. Свойства $C^* \subset C$ подбираются таким образом, чтобы функционал S стремился к минимуму. S — может иметь смысл энергии, затрат белков, отклонения артериального давления от гомеостатического уровня и др. Соответственно введенным условиям детерминированная часть модели:

$$\dot{X} = \Phi \{ \bar{X}(t), C[U(t)], U, Z \}, \quad (3)$$

$$X \subset \bar{X} | X = \{ X_i | i = \overline{1, k} \},$$

$$\bar{X} | = \{ X_i | i = \overline{1, n} \}, k \leq n$$

Тем самым модель оказывается определенной. Причем совокупность уравнений (3) задает детерминированные, функционал (2) — целенаправленные процессы.

4. Контроль. Во многих случаях существенные переменные состояния (X) и измеря-

емые переменные (Y) не совпадают [3; 13]. Уравнение наблюдения (или измерения) связывает их:

$$Y(t) = f[\bar{X}(t), \omega], \bar{X} \subset \bar{X}, \omega - \text{помеха},$$

В качестве примера приведем отношения между сердечным индексом и реоплетизмограммой, а также действующим и измеренным давлением:

$$P_A = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t P_A(\tau) d\tau, \text{ СИ} = \rho \frac{\text{ЧСС} (P_r - P_{ш})}{S \cdot 2Z_0^2} LA_{д} T_{и},$$

где P_A - артериальное давление, T - период сердечных сокращений, СИ - сердечный индекс, ЧСС - частота сердечных сокращений, S - площадь поверхности тела, $P_r, P_{ш}$ - периметры грудной клетки и шеи, L - расстояние между электродами напряжения, ρ - удельный импеданс крови, Z_0 - базисный импеданс грудной клетки, A_d - амплитуда дифференциальной реограммы, $T_{и}$ - период изгнания крови из сердца.

5. Идентификация. Используя показатели, измеряемые и вычисляемые по модели, организуем процедуру идентификации с целью перехода от модели, описывающей общие для некоторого класса больных свойства и отношения, к индивидуальной модели сердечно-сосудистой системы больного, в данное время находящегося под наблюдением:

$$\|Y(\bar{X}) - Y^M [X^M (S^M, L^M, \Phi^M, C^M, T^{*M}), T]\|_{S^M, L^M, \Phi^M, C^M, T^{*M}, T} \rightarrow \min,$$

где $C^M \subset C$; Y^M — показатели Y , вычисленные по модели; M — показывает, что структура или параметр предварительно идентифицированы; T — время идентификации.

Для оценки параметров модели были опробованы разные подходы, например, использующего функции чувствительности второго рода и фильтры Калмана. В настоящее время мы считаем, что содержательные методы наиболее эффективны. При этом математические подходы должны сочетаться с логикой физиологических механизмов и критериями, определяющими целенаправленные изменения. Уточним, что процедура идентификации состоит из: предварительной подстройки модели к объекту, включая структуру применяемой модели; оценки коэффициентов уравнений, начальных условий и физиологически содержательных свойств; введения ограничений и др. Эта процедура позволяет объединить биологические знания, клинический опыт и данные текущего контроля, таким образом, учитывая как общие повторяющиеся, так и индивидуальные существенные отношения.

6. Индивидуализированная модель. Опираясь на фундаментальные знания, мы используем процедуру идентификации и в результате получаем индивидуализированную модель:

$$\dot{X}^M(\tau) = \Phi^M \left\{ \bar{X}^M(\tau), C^M[U, \tau], U \right\},$$

$$S^M \left[L^M, X^{*M}(C^{*M}, \tau), T^{*M} \right] \xrightarrow{C^{*M} T^M} \min,$$

$$t_0 < \tau < T,$$

Эту модель применяем для выбора лечения в реальном времени, так, чтобы объединить: физиологические знания, клинический опыт, текущие наблюдения, возможности математических методов, возможности вычислительной и измерительной техники и искусство врача [12].

Чтобы понять суть этого подхода рассмотрим проблему оптимизации.

7. Оптимизация. Задача оптимизации терапии рассматривалась многими авторами [12], в том числе непосредственно для кардиологической клиники. Например, динамика исследуемой системы или процесса описывалась, как это обычно принимается в работах по автоматизации терапии, уравнением:

$$\dot{X} = \Phi[X(t), A(t), L(t), \omega(t)], X(t) \in X, A(t) \in A, L(t) \in L$$

где X — вектор состояния (размерности n) объекта управления; $L(t)$ — m -вектор управляющего воздействия, ω — вектор помех; $A(t)$ — матрица коэффициентов; оператор Φ задает структуру. Оптимальное управление определялось минимизацией функционала:

$$J_n^* = \min_{L, T_n} M \left\{ \int_0^{T_n} \sum_{i=1}^n d_i(t) [X_i(t) - X_i^*]^2 dt \right\}, \tau \in T_n$$

где T_n — время лечения, d_i — весовые коэффициенты, X_i^* — нормальные значения вектора состояния, M — математическое ожидание [12].

Существенны два замечания. Без предварительной индивидуализации нет надежд на то, что модель адекватна. Еще более серьезные трудности связаны с заданием нормальных значений вектора состояния (X^*), весовых коэффициентов (d_i), критерия качества (J_n) и ограничений.

8. Оценка состояния и прогноз. Индивидуализированная модель дает количественно определенный вектор состояния $X(t)$ и целевую функцию S . Этого достаточно, чтобы получить прогноз на некотором интервале времени $\tau X(t) \Rightarrow X(t + \tau)$. Качество прогноза будет зависеть от точности вектора X , адекватности целевой функции S , их стабильности во времени, верности оценок лечебных и других воздействий.

9. Критерии качества. Для организации индивидуальной терапии необходимо помимо

идентифицированной модели иметь адекватный критерий качества или набор норм. В современной медицине это протоколы ведения больных, разработанные ведущими научными сообществами или так называемые данные доказательной медицины [14]. Отметим, что использование в качестве критерия экспертной оценки делает бессмысленными усилия по индивидуализации, поскольку сама экспертная оценка имеет характер обобщения. Пытаясь разрешить эту проблему, наш коллектив пришел к концепции основного звена — свойства, вносящее наибольший вклад в развитие доминирующего (полезного или вредного) процесса [12].

10. Метод наиболее слабого звена. Рассмотрим частный случай — наиболее слабое звено, т. е. свойство, изменение которого определяет развитие патологического процесса. Методика основана на модельном анализе влияния свойств сердечно-сосудистой системы на ее функции. Примем следующие положения. Компенсаторная реакция меняет свойства системы или органа таким образом, чтобы предотвратить нежелательные изменения наиболее «страдающей» функции. Защитные реакции организма, напротив, изменяют условия функционирования таким образом, чтобы предотвратить отказ наиболее перенапряженной (или слабой) подсистемы [12]. Кратко рассмотрим алгоритм.

1. Значения контролируемых показателей кровообращения преобразуются в величины, соответствующие состоянию сердечно-сосудистой системы без введения лекарственных препаратов, т. е. выделяются изменения свойств, не связанных с лекарственными воздействиями.

2. Выделяется наиболее измененная функция (в относительных единицах), которой присваивается индекс (j). Оценка ξ показывает степень изменения каждой (k -й) функции (f_k) по сравнению со среднестатистическими значениями этих показателей (\bar{f}_k):

В соответствии с четырехэлементной моделью [7] f принимает значения:

$$f = \{f_1, \dots, f_5\}, \text{ где}$$

$$f_1 = СИ, f_2 = \bar{P}_A, f_3 = \bar{P}_B, f_4 = \bar{P}_{ЛA}, f_5 = \bar{P}_{ЛП}.$$

По желанию может определяться степень изменения каждой функции по сравнению со значением, выбранным врачом (экспертной оценкой, оценкой состояния до операции, до ухудшения и другими). Степени изменений сравниваются между собой, упорядочиваются, выбирается максимальная ξ :

$$\xi_j = \max \xi_k.$$

Для врача на палатный дисплей представляется видоизмененная оценка ξ' :

$$\xi'_k = \left(\text{sign} \ln \frac{f_k}{\bar{f}_k} \right) e^{\left| \ln \frac{f_k}{\bar{f}_k} \right|}.$$

В ней знак «-» соответствует уменьшению оцениваемой величины, знак «+» — увеличению, а сама величина показывает, во сколько раз изменился оцениваемый показатель по сравнению с опорным значением.

3. Выделяется i -е свойство, оказавшее наибольшее влияние на отклонение наиболее измененной j -й функции. Для этого в индивидуализированную модель подставим нормальное значение [10; 11] k -го свойства (нормализация j -й функции по k -му свойству). В соответствии с четырехрезервуарной моделью свойства (D) принимают значения:

$$D = \{D_1, D_2, \dots, D_9\}, \text{ где}$$

$$D_1 = K_{\text{л}}, D_2 = K_{\text{п}}, D_3 = \text{ОПС}, \dots$$

(см. описание четырехэлементной модели [12]). Далее определяется наиболее значимое изменение (ξ_{ji}) i -го свойства в формировании j -й функции, вычисленной с помощью индивидуализированной и нормализованной модели:

$$\xi_{ji}(f_j) = \max_k \left| \ln \frac{f_j(D_k)}{\bar{f}_j(\bar{D}_k)} \right|.$$

На палатный дисплей представляется:

$$\xi'_{ji}(f_j) = \max_k \left[\text{sign} \ln \frac{f_j(D_k)}{\bar{f}_j(\bar{D}_k)} \right] e^{\left| \ln \frac{f_j(D_k)}{\bar{f}_j(\bar{D}_k)} \right|}.$$

4. Затем определяется оценка функции $(j+1)$, изменившаяся в наибольшей степени в сторону патологии при нормализации модели по i -му свойству.

5. Если относительное изменение функции j больше, чем функции $j+1$, то свойство i обуславливает развитие патологического процесса. В противном случае изменение свойства i имеет компенсаторный характер.

6. Если изменение каких-либо оценок функций остается клинически и физиологически значимыми, то переходим к пункту 7. Если нет — то к пункту 8.

7. Нормализованная по свойству i модель принимается за исходную, функции $j+1$ присваиваем индекс j и переходим к пункту 3.

8. Если врач не удовлетворен результатом, переходим к пункту 2, где выбирается вторая по значимости изменения оценка функции. Если врач удовлетворен, формулируется полный диагноз.

Эта алгоритмическая методика диагностики и классификации острых нарушений кровообращения построена с учетом практического опыта и интуиции врача, который управляет анализом в режиме диалога (пп. 2 и 9).

Таким образом, метод наиболее слабого звена позволяет определять основное звено, вызывающее патологический процесс и звенья адаптивного процесса, разделяя их на компенсаторные и защитные [15].

Вернемся к общему случаю. Будем непосредственно опираться на индивидуализированную модель. Тогда задачу определения критерия можно определить как непосредственный поиск [см. (3)]:

$$S^M \left[L^M, X^{*M}(C^{*M}), T^{*M} \right] \xrightarrow{C^{*M}} \min, t < \tau < t - T.$$

Если ищется внешнее по отношению к больному управление, то в качестве объекта моделирования нужно рассматривать систему больной — врач или больной в среде его обитания. Этим примером определяется путь к решению проблемы определения норм и индивидуальных критериев, как объектов науки [10; 11; 12]. Методика слабого звена служит примером конкретной реализации этой возможности.

Выводы

Представленные методы лежат в основе разработанной нами технологии для выбора индивидуальной, наилучшей для больного терапии. Она включает полный мониторно-компьютерный контроль этапов лечения, индивидуализацию математической модели на основе полученных данных, выделяет наиболее слабое звено. По отношению показателей тяжести наиболее слабого звена, определяющего патологический процесс, до и после этапа лечения, дает количественную оценку качества этого лечения, на основе чего врач принимает решение о коррекции терапии.

Сейчас представленную технологию удалось распространить на хронические патологии теоретически [2; 16] и получить первые клинические результаты [1; 5]. Другим важным направлением развития является организация моделей и методов виртуально, используя «облачные» технологии.

Литература

1. Газизова Д.Ш. Математическая кардиология – клинические результаты // Электроника и связь. 2010. - №4. С. 120-125.

2. Лищук В.А. Математическая кардиология – история, состояние, перспективы // *Электроника и связь*. 2010. - №4. С. 103-114.
3. Сазыкина Л.В. Технологическое обеспечение кардиологии // *Электроника и связь*. 2010. - №4. С. 114-120.
4. Бураковский В.И. Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии / Под общ. ред. В.И. Бураковского. – М.:Машиностроение, 1980. 252 с.
5. Лищук В.А. Нарушение баланса нагрузок желудочков сердца и сосудистых резервуаров при сердечной недостаточности / Лищук В.А., Газизова Д.Ш., Сазыкина Л.В., и др. // *Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2010. Т. 11 №6. – С.209.
6. Лищук В.А. Бокерия Л.А. Математические модели и методы в интенсивной терапии: сорокалетний опыт. К 50-летию НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Часть 4, терапия, 1986 – 1996 г. // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2007 г. №2. – С. 5 - 21.
7. Лищук В.А. (Лищук В. О.) Побудова алгоритму функціонування лівого серця // *Автоматика*. — 1967. — № 3. — С. 60—76.
8. Амосов Н.М. Теоретические исследования физиологических систем. Математическое моделирование/ Амосов Н. М., Палец Б. Л., Агапов Б. Г, и др. — Киев: Наукова думка, 1977. — 245 с.
9. Лищук В.А., Система клинко-физиологических показателей кровообращения / Лищук В.А., Газизова Д.Ш. // *Клиническая физиология кровообращения*, 2004, 1, с. 28-38.
10. Бокерия Л.А. Система показателей кровообращения для оценки состояния, выбора и коррекции терапии при хирургическом лечении ишемической болезни сердца (нозологическая норма): Руководство./ Бокерия Л.А., Лищук В.А., Газизова Д.Ш. – М., 1998. – 49 с.
11. Газизова Д.Ш. Клинико-физиологические представления о норме // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2005. – № 3.- С. 49-60.
12. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
13. Иванушкина Н.Г. Полиспектральный анализ биомедицинских сигналов /Иванушкина Н.Г., Ермакова И.И., Фесечко В.А. и др. // *Бюлл. НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН*. – 2006. Т. 7 №5. – С.209
14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. – 2008. - 29. - 2388–2442. *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – P. 933–989.
15. Бокерия Л.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы – от управления функциями к согласованию возможностей (Часть 3. Имитация) / Бокерия Л.А., Лищук В.А.// *Клиническая физиология кровообращения*. – № 4. – 2008 г. – С. 5 –19.

¹ Проблемная комиссия Медицинская кибернетика и информатика РАМН, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, Россия

² ООО «Открытые технологии», Москва, Россия