

## Практическое занятие № 11

### Математическое моделирование физиологических процессов.

#### 1. Цель работы

Изучить принципы построения и применения математических моделей в медицинских исследованиях.

**Моделирование** – это метод познания, состоящий в создании и исследовании моделей. **Модель** – это некий новый объект, который отражает существенные особенности изучаемого объекта, явления или процесса. Давая представление о моделировании, следует отметить такие важные свойства модели, как, во-первых, соответствие свойств модели свойствам предмета и, во-вторых, определенный критерий этого соответствия.

Исследование модели позволяет оценить поведение моделируемого объекта в новых условиях или при различных воздействиях, которые на реальном объекте проверить невозможно или затруднительно. В более широком смысле модель можно рассматривать как мысленно представляемую или материально реализованную систему, которая, отображая или воспроизводя объект исследования, способна замещать его так, что ее изучение дает новую информацию об этом объекте.

Существует множество классификаций моделей, наиболее общая из них разделяет все модели на вещественные, энергетические и информационные.

**Под вещественными моделями** принято понимать те, которые воспроизводят структуру объекта и взаимоотношения его частей. Примером таких моделей в медицине могут служить различные протезы, которые по внешнему виду похожи на реальные части тела, которые они замещают.

**Энергетические модели** используются для моделирования функциональных взаимоотношений в изучаемых объектах. Эти модели по внешнему виду не напоминают моделируемые объекты, но их целью является выполнение функций этих объектов. Например, в медицине широко используются такие системы, как аппарат искусственной почки или искусственного дыхания. Имеется целый ряд разработок, в которых сочетаются свойства вещественных и энергетических моделей, то есть и по внешнему виду и по выполняемым функциям модели подобны заменяемым органам. К таким моделям относятся биоуправляемые протезы, искусственный хрусталик глаза, последние разработки в области искусственного сердца.

В отличие от первых двух моделей **информационные модели** производят описание объекта. В медико-биологических исследованиях до недавнего времени для описания работы биологических систем использовали преимущественно словесные модели. Однако с помощью словесных моделей затруднительно четко изложить закономерности работы изучаемого объекта. Поэтому все чаще используются математические модели, которые используют количественные соотношения между параметрами исследуемой биосистемы.

**Математическая модель** представляет собой систему математических соотношений – формул, функций, уравнений, систем уравнений и т. п., описывающих те или иные стороны изучаемого объекта, явления, процесса. Использование

математических моделей позволяет перейти к сжато изложению гипотез и закономерностей, а главное, к широкому использованию компьютерных технологий.

Кроме рассмотренных трех классов моделей в медицине широко применяются **биологические модели**. Для изучения протекания патологических процессов, отработки новых методов хирургического вмешательства и изучения новых лекарственных средств широко используют биологические модели различных животных. Полученные результаты с определенной долей осторожности переносятся на человека. В зависимости от целей исследования подбирают животных так, чтобы уровень организации изучаемой системы был близок к уровню организации таковой у человека.

Наибольшее значение в медицинских исследованиях получили математические модели. Обычно это система управлений, описывающая взаимосвязь между переменными, характеризующими реальный физиологический процесс или систему. Математические модели подразделяются на **детерминированные и вероятностные**. В детерминированных моделях переменные и параметры предполагаются постоянными или описываются детерминированными функциями. В вероятностных моделях, характеризующие ее переменные и параметры являются случайными функциями или случайными величинами.

Детерминированные математические модели чаще всего представляют собой систему алгебраических или дифференциальных уравнений. Вероятностные модели строятся по результатам экспериментального определения статических или динамических характеристик объектов на основе методов математической статистики. Применение метода математического моделирования в медицине может: систематизировать и объединять знания о физиологических системах, идентифицировать важные параметры (физиологически содержательные свойства) и определять общую чувствительность системы к вариации каждого параметра, количественно оценивать трудноизмеряемые и вообще неизмеряемые показатели, быстро и эффективно проверять гипотезы без обращения к эксперименту, планировать эксперименты и исследования, предсказывать поведение реальной системы.

Важной проблемой в математическом моделировании в медицине является адекватность математического выражения биологического явления. Проблемность этой ситуации состоит в том, что математический аппарат создавался в расчете на изучение процессов неживой природы, характеризующихся одномерным распределением, которое не свойственно биопроцессам.

Построение математических моделей биосистем подразумевает проведение экспериментальных исследований для получения количественных характеристик изучаемых процессов. В дальнейшем эти характеристики становятся объектом исследования и на их основе с учетом теоретических предпосылок строится модель, объясняющая функционирование изучаемого объекта. Наивысшей точкой такого обобщения является математическая модель, заменяющая реальный объект исследования. Построенная модель представляет собой некоторое упрощение реального объекта как по структуре, так и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражает те свойства объекта, которые являются целью исследования. В дальнейшем модель подвергается всесторонней проверке и корректировке для более полного соответствия модели и реального объекта.

Основные этапы моделирования:

1. Постановка задачи, которая заключается в определении цели исследования и моделирования на основании некоторой первоначальной гипотезы.

2. Построение функциональной схемы объекта – определение входов и выходов, режимов изменения входных воздействий, исследуемых режимов (норма, патология).

3. Планирование эксперимента. На этом этапе определяют режимы изменения входных сигналов, внутренних состояний системы, производится отработка комплекса контрольно-измерительной аппаратуры.

4. Проведение серии пробных опытов для отработки методики исследований, приемлемости принятых допущений, проверки исходной гипотезы.

5. Проведение основной серии опытов для получения статических и динамических характеристик.

6. Предварительная статистическая обработка материала, полученного на стадии экспериментирования с биосистемой.

7. Выбор типа и вида модели на основании анализа результатов статистической обработки данных.

8. Определение параметров модели по результатам экспериментов.

9. Всестороннее исследование математической модели биосистемы с целью определения достоверности и границ применимости модели.

Сравнение результатов, полученных с помощью модели и реального объекта, позволяет определить **основные показатели качества модели:**

– информативность, оценивается корреляцией между экспериментальным значением отклика системы на внешнее воздействие и значением отклика, рассчитанным по модели;

– адекватность, означает отражение моделью с заданной точностью определенной совокупности свойств объекта;

– устойчивость коэффициентов регрессии и структуры модели.

Например, модель, все параметры которой могут быть определены на основании измеряемых переменных. Используя показатели, измеряемые и вычисляемые по модели, осуществляется процедура идентификации с целью перехода от модели, описывающей общие для некоторого класса больных свойства и отношения, к индивидуальной модели сердечно-сосудистой системы больного, в данный момент находящегося под наблюдением. Эта модель применяется для выбора лечения в реальном времени, причем с такой целью и таким образом, чтобы объединить:

— физиологические знания,

— клинический опыт,

— текущие наблюдения,

— возможности математических методов,

— возможности вычислительной и измерительной техники,

— искусство врача.

Направленность на клиническое применение определила особые **требования к математическим моделям:** необходимость отражения патологических процессов и компенсаторных сдвигов, лечебных воздействий (медикаментозных, изменения режима вентиляции, жидкостного баланса и пр.), представления клинического контроля, оценку модели в реальном времени, а также наличие интерактивного (диалогового) интерфейса (общения) в терминах, принятых в клинике.

Например, **создание математических моделей сердечно-сосудистой системы** имеет следующее практическое применение:

- возможность управления вспомогательным кровообращением и контрпульсацией;
- разработка индексов, оценивающих состояние сердечной деятельности, для постановки диагноза;
- исследование зон локализации инфаркта и их влияние на гемодинамику;
- определение параметров аорты и сердечного выброса.

Наиболее приемлемой клинической базой, где активно внедряются методы математического моделирования сердечно-сосудистой системы, стала реанимация и интенсивная терапия. Самостоятельным направлением является разработка математических моделей хронических форм сердечной недостаточности. Развитие трансплантологии привело к развитию многочисленных модельных исследований систем управления искусственным сердцем. Кроме того, получены новые знания о влиянии сильнодействующих лекарств кардиотонического и вазоплегического действия на сердечно-сосудистую систему, их фармакодинамике и фармакокинетики. Математические модели сердечно-сосудистой системы, позволяющие выявить причины перегрузки сердца сразу после проведенных на нем операций, являются неотъемлемой частью таких методов измерения, как доплеровское зондирование, ядерный магнитный резонанс.

В настоящее время возрос интерес к использованию методов математического моделирования при создании новых лекарственных средств. Хранение и обработка информации о структуре и биологическом действии химических соединений, поиск оригинальных базовых структур во внутрифирменных и коммерчески доступных банках данных, установление связи структура-свойство и оптимизация свойств активных субстанций, анализ структурных особенностей новых биологических мишеней действия лекарств, моделирование взаимодействия лигандрецептор, минимизация функционально активных фрагментов эндогенных биорегуляторов, комбинаторная химия – вот лишь некоторые из проблем, эффективное решение которых было бы невозможно без современных компьютерных технологий.

В июне 1996 года на базе Института биомедицинской химии РАН создано Российское отделение Международного общества по анализу количественных соотношений структура-активность и молекулярному моделированию, что позволило расширить возможности компьютерного прогнозирования. В результате работы коллектива в этом направлении была создана компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая одновременно предсказывает вероятность более чем 100 фармакологических эффектов и механизмов действия вещества на основе его структурной формулы. Эффективность применения этого подхода к планированию скрининга составляет около 800%, а точность компьютерного прогноза на 300% превосходит предсказания экспертов.

Итак, одним из конструктивных инструментов получения новых знаний и решений в медицине является метод математического моделирования. Процесс математизации медицины – частное проявление взаимопроникновения научных знаний, повышающее эффективность лечебно-профилактической работы.

## Практические задания

Прочитайте задание и теорию к нему, и выполните последовательно шаги, приведенные ниже (!!!).

### Задание № 1. Определение рабочего диаметра аорты с использованием математической модели.

Функциональный (рабочий или фактический) диаметр аорты является важным клиническим и физиологическим показателем, по которому можно судить о сократимости левого желудочка и сердца в целом, максимальной скорости аортального выброса, а также наличии или отсутствии аортальных пороков, что важно знать при решении вопроса о протезировании клапанов аорты. Известен способ определения рабочего диаметра аорты при использовании математической модели, где в качестве входных параметров используют значения ударного объема сердца (УОГ) и пульсового артериального давления (АДп).

Теоретической предпосылкой этой модели является принятый в биофизике прием использования артериального давления в качестве высоты, на которую должен быть поднят вес ударного объема крови, чтобы определить ударную работу сердца. То есть величина давления является эквивалентом расстояния, а в случае ударного объема сердца – высоты цилиндра, диаметр которого равен рабочему диаметру аорты. Учитывая, что изгнание крови осуществляется неравномерно в качестве высоты цилиндра необходимо использовать среднюю величину пульсации давления, изолиния которой соответствует диастолическому давлению крови. Как известно, равнодействующая всех колебаний кровяного давления (*n* изгнания) составляет 1/3 пульсового давления. Исходя из этого площадь аорты ( $\pi \cdot D^2 \cdot D / 4$  в см<sup>3</sup>) может быть выражена уравнением:

$$\pi \cdot D^2 \cdot D / 4 = УОГ / АДп \cdot 0,333 \cdot 1,36$$

где 1,36 – коэффициент перевода мм рт. ст. в см. вод. ст.

Отсюда

$$D = \sqrt[3]{4 \cdot \frac{УОГ \cdot 0,333 \cdot 1,36 \cdot 3,14}{АДп}}$$

или

$$D = \sqrt[3]{2,81 \cdot \frac{УОГ}{АДп}}$$

Таким образом, предложенная модель работает в строгом соответствии с фундаментальными законами физики, математики и медицины и ее точность зависит только от точности определения ударного объема сердца и пульсового артериального давления, измерение которых не требует высокой квалификации.

**!!!Произведите последовательность действий:**

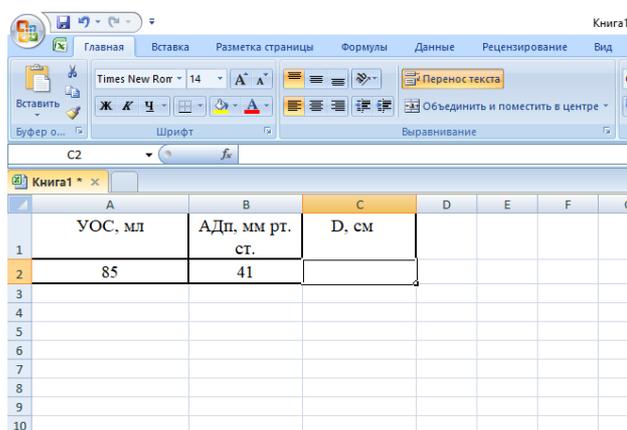
1. Запустите программу Excel (Пуск => Программы => Microsoft Excel).

2. В ячейку A1 введите условное сокращение УОС, а в ячейку B1 введите АДп. Далее в ячейки A2 и B2 введите соответствующие значения гемодинамических показателей пациента А. из таблицы 3.1.

**Таблица 3.1**

*Значения гемодинамических показателей пациентов, необходимые для расчета рабочего диаметра аорты (данные измерения артериального давления по Короткову, результаты тетраполярного грудного реографического исследования)*

ФИО пациента	УОС, мл	АДп, мм рт. ст.	D, см
А.	85	41	
В.	70	35	
С.	110	50	



3. В ячейку C2 введите формулу. Для этого поставьте знак равенства. Затем нажмите кнопку со стрелкой для выбора функции в панели для ввода и изменения формул. Выберите сначала «Другие функции», затем категорию функций «Математические» и функцию «Корень». В строке формул появится запись =КОРЕНЬ() (рис.3.1). В скобках введите подкоренное выражение  $2,81 * A2 / B2$ . Произойдет автоматический расчет рабочего диаметра аорты по введенной формуле.

Полученное значение диаметра аорты занесите в отчет в таблицу, сделанную в тетради.

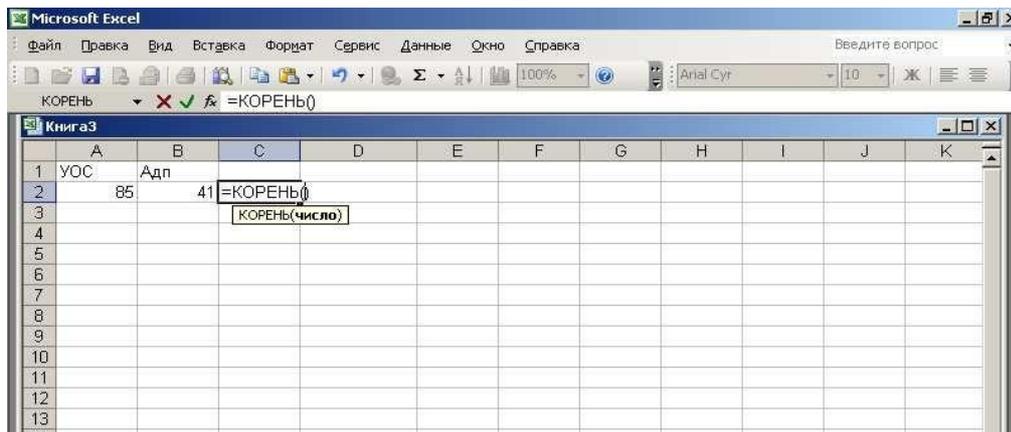
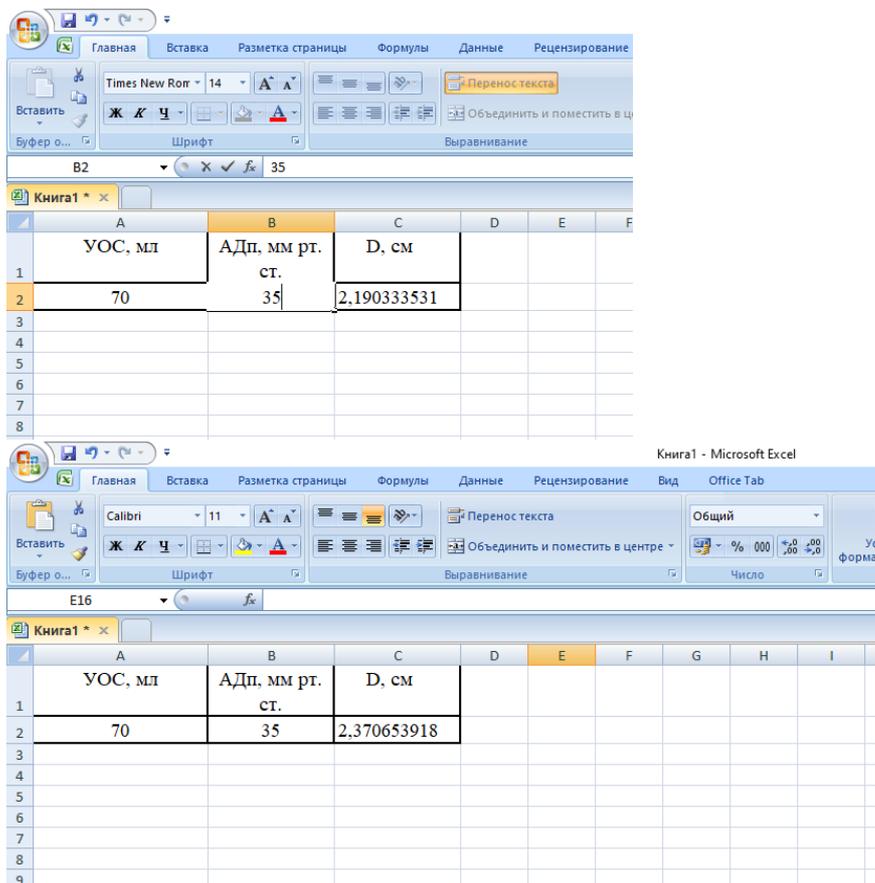


Рисунок 3.1. Оформление рабочей формулы в строке формул с встраиванием математической функции

4. Удалите предыдущие показатели из ячеек A2 и B2 и введите новые значения из таблицы 3.1 для пациента В.



В ячейке C2 появится новое автоматически рассчитываемое значение рабочего диаметра аорты у пациента В. Произведите аналогичные действия с показателями пациента С.

**Задание № 2. Определение остаточного объема левого желудочка с использованием математической модели.**

Остаточный объем левого желудочка определяет эффективность

насосной функции сердца и резервные функциональные способности миокарда. Определение остаточного объема левого желудочка помогает врачу оценить диастолическую функцию миокарда, часто изменяющуюся при ряде заболеваний сердца.

Известен способ определения остаточного объема левого желудочка, согласно которому качестве геометрической модели левого желудочка используют трехмерный эллипсоид, имеющий две одинаковые малые и одну большую оси, соотношение которых в систоле и диастоле принимается постоянным – 1:1:2. Объем эллипсоида описывается формулой:

$$V = 4/3 \cdot \pi \cdot A \cdot B \cdot C$$

где  $V$  – объем эллипсоида,  $A, B, C$  – полуоси эллипсоида.

Подставляя вместо  $A, B, C$  соответствующие эхокардиографические размеры полости левого желудочка в конце систолы, вычисляют остаточный объем  $V_{ост}$ .

Недостатком способа является субъективный характер ручного измерения размеров левого желудочка на эхокардиограмме, условный прием определения конца систолы по окончанию зубца Т ЭКГ, а также заведомо неточный принцип моделирования объема левого желудочка в виде эллипсоида, так как соотношение большой и малой осей левого желудочка варьирует от 1,3 до 3,0 в зависимости от возраста, конституции и патологии сердца. Поэтому существует множество модифицированных формул определения  $V_{ост}$ . Так, возможно определение остаточного объема левого желудочка с помощью двухмерной эхокардиографии, когда получают два взаимно перпендикулярных изображения левого желудочка в двух- и четырехкамерной позиции, вручную обводят контуры полости левого желудочка, после чего каждое изображение с помощью компьютерной техники делится на 20 долей по продольной оси  $L$  с получением для каждого диска двух радиусов  $a$  и  $b$  (соответственно по одному с каждого изображения). После этого вычисляется площадь каждого диска ( $a \cdot b \cdot \pi / 4$ ), площади дисков суммируются, и сумма площадей умножается на  $L/20$ .

Недостатками этого способа являются субъективный характер определения контуров левого желудочка в четырех- и двухкамерной позиции, невозможность получения строго перпендикулярных и одинаковых по длине ( $L$ ) изображений левого желудочка, так как эхокардиографическое наблюдение структур сердца возможно только через проницаемые для ультразвука межреберные промежутки, анатомия которых не позволяет осуществить идею способа с достаточной строгостью. И, наконец, определение момента окончания систолы носит условный характер, что также увеличивает погрешность способа, достигающую 25%.

Для определения остаточного объема левого желудочка возможно использование математической модели. Теоретической предпосылкой модели являются известные данные о том, что остаточный объем левого желудочка находится в прямой зависимости от времени изгнания крови сердцем и диастолического давления, и в то же время – в обратной зависимости от

ударного объема и пульсового артериального давления. Наряду с этим общепринято, что в норме у здоровых людей  $V_{ост}$  составляет около 40% от конечно диастолического объема левого желудочка, или, что одно и то же,  $2/3$  ударного объема. Суммируя выше указанное, математическая модель остаточного объема левого желудочка определяется выражением:

$$V_{ост} = АДд * t * K / V_{уд} * АДп,$$

где  $V_{уд}$ . в мл – ударный объем сердца,  $t$  – время изгнания крови в с,

$АДд$  – диастолическое артериальное давление,  $АДп$  – пульсовое артериальное давление,

$K$  – коэффициент, равный для мужчин 9284, для женщин – 5732.

Коэффициенты были определены по формуле, зная среднестатистические значения параметров.

Конечнодиастолический объем левого желудочка можно определить, суммируя значения ударного и остаточного объемов.

### !!!Произведите последовательность действий:

1. Запустите программу Excel (Пуск => Программы => Microsoft Excel).
2. Заполните электронную таблицу: в ячейки A1, A2 и A3 введите соответственно пол, муж., жен. В ячейки B1, C1, D1, E1, F1, G1 введите условные сокращения АДд, t, K,  $V_{уд}$ , АДп,  $V_{ост}$ . Далее в ячейки B2, C2, D2, E2, F2 введите соответствующие значения гемодинамических показателей пациента А. из таблицы 3.2.
3. В ячейку G2 введите формулу =  $B2 * C2 * D2 / (E2 * F2)$  (рис. 3.2). Автоматически рассчитываемое значение остаточного объема сердца в ячейке G2 перепишите в отчет.

Таб  
лиц  
а  
3.2

*Значения гемодинамических показателей  
пациентов, необходимые расчета  
остаточного объема сердца (данные  
измерения артериального давления  
по Короткову, результаты  
тетраполярного грудного реографического  
исследования*

ФИО	Пол	$V_{уд}$ , мл	АДд, мм рт. ст.	АДп, мм рт. ст.	t, с	K	$V_{ост}$ , мл
А.	Муж.	68,9	79,8	51	0,278	9284	
В.	Муж.	72,4	72,9	43,5	0,27	9284	

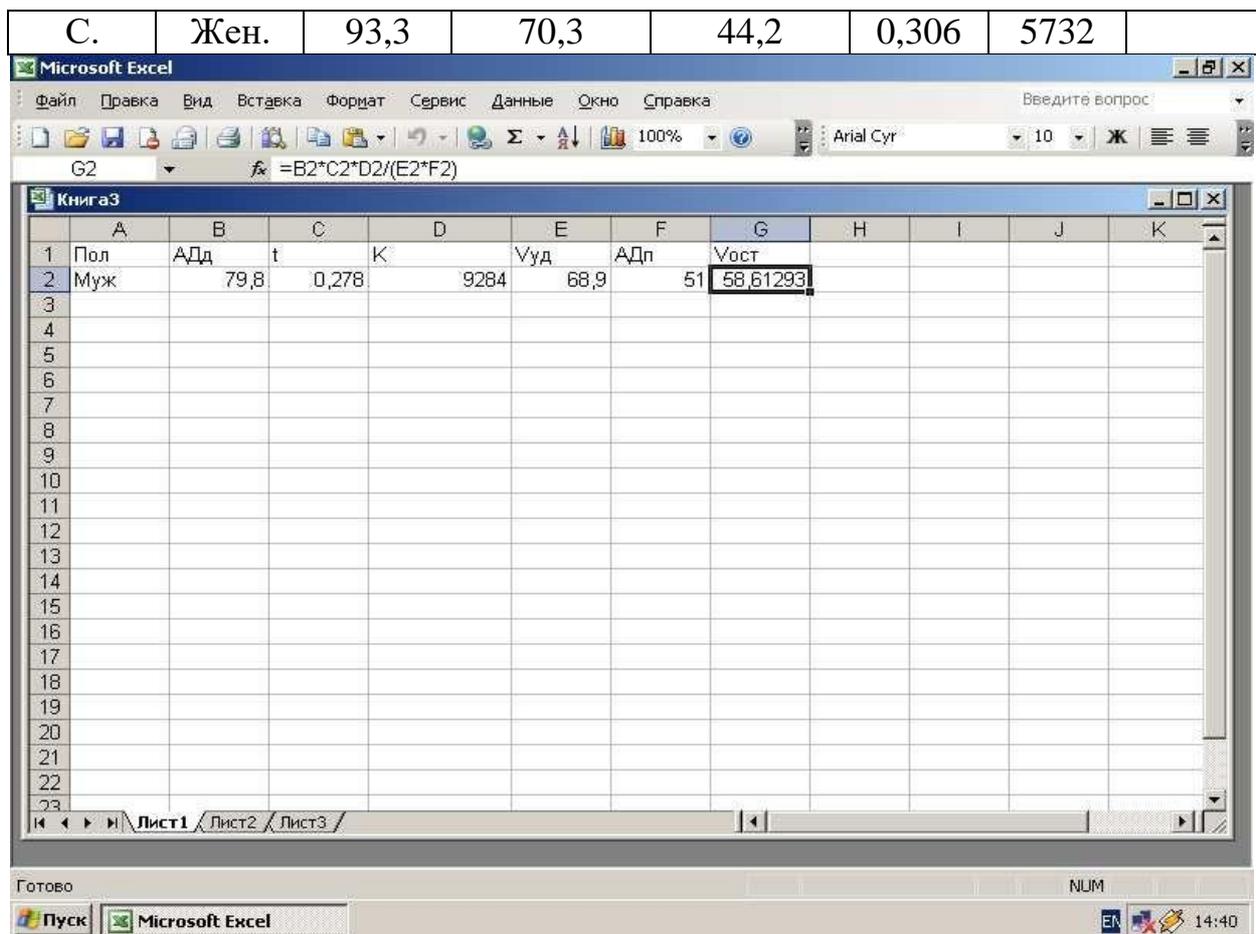


Рисунок 3.2. Ввод формулы для расчета остаточного объема сердца

4. Удалите предыдущие показатели из ячеек В2, С2, D2, Е2, F2 и введите новые значения из таблицы 3.2 для пациента В. В ячейке G2 появится новое автоматически рассчитываемое значение остаточного объема сердца у пациента В. Перепишите показатель в отчет и произведите аналогичные действия с показателями пациента С. Однако, учитывая, что пол пациента С. женский, соответствующие значения введите в ячейки В3, С3, D3, Е3, F3. В ячейку G3 введите соответствующую формулу и нажмите «Enter».

5. Далее рассчитайте конечнодиастолический объем сердца и оцените диастолическую функцию левого желудочка. Для этого в ячейки Н1 и I1 введите сокращения КДО и ДФ. В ячейку Н2 введите формулу  $=E2+G2$  (сумма ударного и остаточного объемов сердца). В ячейку I2 введите формулу  $=G2/H2*100$  ( $V_{ост}/КДО$  (%)). Перепишите в отчет значения конечнодиастолического объема сердца и показателя, характеризующего диастолическую функцию левого желудочка (в норме 40%). Оцените диастолическую функцию левого желудочка пациентов.

Полученное значение занесите функцию левого желудочка в отчет в таблицу, сделанную в тетради.

### **Задание № 3. Исследование показателей системной гемодинамики у**

**здоровых людей, пациентов с пограничной артериальной гипертензией и больных гипертонической болезнью I стадии.**

Для определения важнейшего параметра системной гемодинамики среднего динамического артериального давления возможно использование усовершенствованной модели В. А. Лищука. Конечное выражение модели указанных показателей системы кровообращения имеет вид:

$$A_{\text{дср}} = V_n * O_{\text{ПС}} (C_{\text{в}\beta} + O_{\text{ПС}} * C_a)^{-1}$$

где  $A_{\text{дср}}$  – среднее артериальное давление,

$V_n$  – напряженный объем крови,

$1/\beta$  – насосный коэффициент сердца,  $C_{\text{в}}$  – эластичность венозных сосудов,

$C_a$  – эластичность артериальных сосудов,  $O_{\text{ПС}}$  – общее периферическое сопротивление.

Насосный коэффициент сердца определяют как отношение кровотока к центральному венозному давлению. Эластичность артериальных сосудов можно рассчитать как отношение ударного объема сердца к величине пульсового давления.

**!!!Произведите следующую последовательность действий (самостоятельно):**

1. Запустите программу Excel (Пуск => Программы => Microsoft Excel).

2. Заполните электронную таблицу: в ячейки A1, B1, C1, D1, E1 введите условные сокращения  $V_n$ ,  $C_{\text{в}}$ ,  $O_{\text{ПС}}$ ,  $C_a$ ,  $A_{\text{дср}}$ . Далее, в ячейки A2, B2, C2, D2 введите соответствующие значения гемодинамических показателей пациентов из таблицы 3.3.

3. В ячейку E2 введите формулу  $=A2*C2*1/(B2+(C2*D2))$ . Автоматически рассчитываемое значение среднего артериального давления занесите в отчет.

4. Удалите предыдущие показатели из ячеек A2, B2, C2, D2 и введите новые значения из таблицы 3.3. В ячейке E2 будет появляться новое автоматически рассчитываемое значение АД. Перепишите показатели в отчет и сравните значения среднего артериального давления у больных и здоровых людей.

**Таблица 3.3**

*Входные параметры для расчета среднего артериального давления ( $A_{\text{дср}}$ ) у здоровых людей, больных с пограничной артериальной гипертензией (ПАГ) и больных гипертонической болезнью (ГБ) I стадии*

Группы	$V_n$ , мл	$C_{\text{в}\beta}$ , ед	$O_{\text{ПС}}$ , $\text{дин} \cdot \text{с} / \text{см}^{-5} / \text{м}^2$	$C_a$ , мл/мм рт.ст./ $\text{м}^2$	$A_{\text{дср}}$
Здоровые	79	8,7	1621	1,5	$=A2*C2*1/(B2+(C2*D2))$ .

	75	8,8	1670	1,6	
ПАГ	74	9,4	1867	1,1	
	70	10,6	2154	1,12	
	71	9,9	1989	1.15	
ГБ	81	9,73	2170	0,6	
	80	10,9	2487	0,7	
	65	8,66	1919	0,5	
	74	10,3	2223	0,7	

Запишите формулу в E2 и продолжите подстановку данных в ячейки A2, B2, C2, D2.

Данные запишите в тетрадь

The screenshot shows the Microsoft Excel interface with the following data in the spreadsheet:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
	Vн, мл	Свв, ед	ОПС, дин*с* см <sup>-3</sup> /м <sup>2</sup>	Са, мл/мм рт.ст./м <sup>2</sup>	АДср				
1									
2	79	8,7	1621	1,5					
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									

The formula bar shows the active cell E2 with the formula  $=A2*B2/C2/D2$ .