

УДК 519.216:004.9:616.12-008.331.1-08

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ ДВУХФАЗНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ПРИМЕРЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ*

М.С. ГАВРИЛОВА

(Ульяновский государственный университет)

Построены математическая и имитационная модели циркадианного ритма систолического артериального давления, а также стохастическая и имитационная модели регуляции систолического артериального давления в моменты стрессовых ситуаций.

Ключевые слова: систолическое артериальное давление, циркадианный ритм, промежутки стабилизации, стресс, множественные разладки.

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) является актуальной проблемой кардиологии. В России около 40 млн человек страдают этим заболеванием. Одной из основных причин смертности трудоспособного населения страны являются осложнения ГБ (инфаркт миокарда, хроническая сердечная и почечная недостаточность, атеросклероз и др.). В связи с тем, что существенное изменение артериального давления (АД) способствует развитию таких осложнений, актуальным является построение математических и компьютерных имитационных моделей регуляции АД у лиц, страдающих ГБ.

В большинстве работ математическое описание медико-биологических процессов дано в терминах обыкновенных дифференциальных уравнений [1]. В этом случае рассматривается поведение объекта без учета случайных воздействий внешней среды. Организм человека – это динамическая система с элементами хаотичной структуры, в которой невозможно со стопроцентной вероятностью предсказать ее состояние в каждый момент времени. Поэтому детерминированные математические модели не могут адекватно описать ее поведение. При изучении динамики АД особый интерес представляет имитационное моделирование на основе стохастических дифференциальных уравнений [2].

Цель исследования – построение стохастической и компьютерной имитационной моделей регуляции систолического АД (САД) в моменты стрессовых ситуаций на основе экспериментальных данных.

Объекты исследования. В исследовании принимали участие 71 женщина и 102 мужчины. По результатам суточного мониторирования АД (СМАД) пациенты были разделены на 6 групп без учета возраста: лица без ГБ (25 женщин и 31 мужчина), лица с ГБ без терапии (32 женщины и 56 мужчин) и лица с ГБ на терапии (14 женщин и 15 мужчин).

СМАД проводили с использованием монитора «BPLab МнСДП-3» (ООО «Петр Телегин», Н. Новгород). Пациенты наблюдались в Областном центре артериальной гипертензии Ульяновского клинического госпиталя ветеранов войн в 2008–2010 гг.

Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладных программ BPLab v. 3.0 (ООО «Петр Телегин», Н. Новгород), STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., USA). Для реализации компьютерной модели был выбран язык программирования Borland Delphi 7.0 (Borland Software Corporation, USA).

Статистический анализ показателей СМАД. У лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы суточный профиль АД характеризуется циркадианными колебаниями с периодом (24 ± 4) часа и двухфазным ритмом «день-ночь». При этом степень ночного снижения САД не менее 10 %. Проведенные исследования показали, что суточный ритм АД существенно изменяется при ГБ.

* Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг., а также при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках постановления правительства РФ № 218.

В норме у лиц без ГБ и лиц с ГБ на терапии гомеостатические механизмы должны поддерживать значения АД в определенных границах в течение некоторого периода, который мы назовем промежутком стабилизации АД. У таких пациентов предполагается наличие дневного и ночного промежутков стабилизации САД и диастолического АД (ДАД).

У лиц с ГБ без терапии механизмы гомеостаза АД нарушены, поэтому давление значительно колеблется, что приводит к структурным изменениям его суточного профиля и отсутствию промежутков стабилизации или уменьшению их длины.

Были проанализированы суточные профили САД и ДАД на наличие периодов стабилизации. Большинство пациентов, у которых есть хотя бы один промежуток стабилизации САД, оказалось в группе женщин с ГБ на терапии (42,9 %) и группе лиц без ГБ (36,0 % женщин и 41,9 % мужчин). Меньше всего таких пациентов было в группе женщин с ГБ без терапии (18,7 %) и группе мужчин с ГБ на терапии (20,0 %).

Пациентов, у которых есть промежутки стабилизации ДАД, больше всего было в группах женщин без ГБ (60,0 %), женщин и мужчин с ГБ на терапии (71,4 % и 60,0 % соответственно). Меньше всего таких пациентов было в группе мужчин без ГБ (38,7 %). Согласно полученным результатам, почти в каждом случае у ДАД больше периодов стабилизации, чем у САД.

Нами проанализирована статистическая взаимосвязь между длинами промежутков стабилизации АД и другими гемодинамическими показателями методом ранговой корреляции по Спирмену (критический уровень значимости $p < 0,24$). Согласно исследованию, чаще всего между собой коррелировали: длины дневных промежутков стабилизации САД и ДАД; длина промежутка стабилизации ДАД и вариабельность ДАД (за дневной и ночной периоды суток соответственно).

Вариабельность АД представляет собой случайные колебания, которые невозможно предсказать на 100 %. У пациентов с ГБ высокая вариабельность АД увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. В каждой группе был проведен статистический анализ значений вариабельности АД. Больше всего пациентов с нормальной вариабельностью было у лиц без ГБ (80,0 % женщин и 90,3 % мужчин).

Математическая модель циркадианного ритма САД. Пусть случайный процесс $Y = (Y_t)_{t \geq 0}$ описывает динамику САД в мм рт. ст., время t измеряется в часах. Выделим у процесса Y детерминированную и стохастическую составляющие. Циркадианный ритм САД опишем детерминированным процессом $C(t)$. Тогда случайные изменения САД (вариабельность) определим с помощью стохастического процесса.

На практике для анализа колебаний САД традиционно используется математический метод, который заключается в аппроксимации циркадианного ритма САД синусоидой [3]. Однако при обработке экспериментальных данных можно заметить, что график околосуточного ритма САД значительно отличается от графика синусоиды. В нашем исследовании рассмотрен новый подход к математическому моделированию динамики САД с учетом особенностей его суточного профиля.

В качестве приближения циркадианного ритма САД воспользуемся непрерывной функцией $C(t) = \lambda g(t) + \rho$ с периодом T , где T – время, в течение которого проводилось СМАД, $\lambda > 0$ – амплитуда колебаний САД, $\rho > 0$ – средний уровень САД по данным суточного мониторинга на отрезке $[0; T]$.

Пусть даны две числовые последовательности $\{t_i\}$ и $\{y_i\}$, i меняется от 0 до $n - 1$. Число y_i – значение САД, полученное в момент времени $t_i \in [0; T]$ для любого i . Тогда параметры модели: $\rho = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} y_i$, $\lambda = \max_{0 \leq i \leq n-1} |y_i - \rho|$.

Непрерывная функция $g(t)$ имеет вид:

$$g(t) = \begin{cases} a_1 \sin(\varphi(t)), & 0 \leq t \leq t^0, \\ a_2 \sin(\varphi(t)), & t^0 < t \leq T, \end{cases}$$

где промежутки $[0; t^0]$ и $(t^0; T]$ рассматриваются как дневной и ночной периоды суток соответственно, $t^0 \in (0; T)$. Параметры $a_i, i = 1, 2$, определяются по методу наименьших квадратов (МНК). Для типов ночного снижения САД «non-dipper», «dipper» и «over-dipper» $a_i > 0, i = 1, 2$. Для типа ночного снижения САД «night-peaker» $a_1 > 0, a_2 < 0$. Непрерывная неубывающая функция $\varphi(t)$, $\arcsin(\text{мм рт. ст.})$ – фаза САД, $\varphi(t) \in [0; 2\pi]$ при $t \in [0; T]$.

Определим $\varphi(t)$ следующим образом. Если по данным мониторингирования на графике суточного профиля САД:

1) нет промежутка стабилизации при $t \in [0; t^0]$, то $\varphi(t) = k_1 t$, где параметр $k_1 = \frac{\pi}{t^0}$, $\arcsin(\text{мм рт. ст.})/ч$;

2) есть промежуток стабилизации при $t \in [0; t^0]$, то

$$\varphi(t) = \begin{cases} \frac{\varphi_1 t}{t^1}, & 0 \leq t < t^1, \\ \varphi_1, & t^1 \leq t \leq t^2, \\ \frac{(\pi - \varphi_1)t}{t^0 - t^2} + \frac{\varphi_1 t^0 - \pi t^2}{t^0 - t^2}, & t^2 < t \leq t^0. \end{cases}$$

Здесь $[t^1; t^2]$ – дневной промежуток стабилизации САД. Параметр c_1 найден как выборочное среднее значение последовательности $\{s_i\}$, где $s_i = \frac{y_i - \rho}{\lambda}$ для любого i . При этом все s_i рассматриваются в моменты времени $t_i \in [t^1; t^2]$. Параметр $\varphi_1 = \arcsin\left(\frac{c_1}{a_1}\right)$. В случае, если $\frac{c_1}{a_1} > 1$, примем $a_1 = 1$;

3) нет промежутка стабилизации при $t \in (t^0; T]$, то $\varphi(t) = k_2 t + b_2$, где параметры $k_2 = \frac{\pi}{T - t^0}$, $\arcsin(\text{мм рт. ст.})/ч$; $b_2 = \frac{\pi(T - 2t^0)}{T - t^0}$, $\arcsin(\text{мм рт. ст.})$;

4) есть промежуток стабилизации при $t \in (t^0; T]$, то

$$\varphi(t) = \begin{cases} \frac{(\varphi_2 - \pi)t}{t^3 - t^0} + \frac{\pi t^3 - \varphi_2 t^0}{t^3 - t^0}, & t^0 < t < t^3, \\ \varphi_2, & t^3 \leq t \leq t^4, \\ \frac{(2\pi - \varphi_2)t}{T - t^4} + \frac{\varphi_2 T - 2\pi t^4}{T - t^4}, & t^4 < t \leq T. \end{cases}$$

Здесь $[t^3; t^4]$ – ночной промежуток стабилизации САД. Параметр c_2 найден как выборочное среднее значение последовательности $\{s_i\}$, при этом все s_i рассматриваются в моменты времени $t_i \in [t^3; t^4]$. Параметр $\varphi_2 = \pi - \arcsin\left(\frac{c_2}{a_2}\right)$. Если $\frac{c_2}{a_2} < -1$, примем $a_2 = 1$ для типов ночного снижения САД «non-dipper», «dipper» и «over-dipper» и $a_2 = -1$ для типа ночного снижения САД «night-peaker».

Функция $\varphi(t) \in [0; \pi]$ при $t \in [0; t^0]$, $\varphi(t) \in (\pi; 2\pi]$ при $t \in (t^0; T]$ и является непрерывной на отрезке $[0; T]$.

При построении циркадианного ритма САД $C(t)$ на любом промежутке времени $[0; R]$, $R > T$, функция $g_R(t) = \begin{cases} a_1 \sin(\varphi_R(t)), jT \leq t \leq t^0 + jT, \\ a_2 \sin(\varphi_R(t)), t^0 + jT < t \leq (j+1)T, \end{cases}$ фаза САД $\varphi_R(t) = \varphi(t) + 2\pi j$ при $t \in [jT; (j+1)T]$, где $j = \overline{0, m}$, $m = \left\lceil \frac{R}{T} \right\rceil$ (функция $[L]$ – целая часть числа L). Тогда $C(t) = \lambda g_R(t) + \rho$.

Математическая модель регуляции САД. Часто причиной повышенной variability АД являются стрессовые воздействия на организм. Стресс приводит к усиленной секреции в мозговом веществе надпочечников «стрессового» гормона адреналина, который затем выбрасывается в кровь, повышая САД.

Пусть случайный процесс $X = (X_t)_{t \geq 0}$ – концентрация адреналина в крови в момент времени t , нмоль/л. Процесс выброса надпочечниками адреналина в момент стресса имеет вид $\eta d\pi_t$, где $\pi = (\pi_t)_{t \geq 0}$ – стандартный пуассоновский процесс с интенсивностью $\mu > 0$, $\eta > 0$ – коэффициент роста, нмоль/л. Тогда $(-\alpha)X_t$ – гомеостатические механизмы, понижающие концентрацию адреналина в крови после стрессовой ситуации, $\alpha > 0$ – коэффициент отрицательной обратной связи (коэффициент затухания).

Процесс повышения САД под воздействием адреналина имеет вид βX_t , $\beta > 0$ – коэффициент роста, (мм рт. ст.)·л/нмоль. Чтобы нормализовать давление, организм запускает гомеостатический процесс $-\gamma(t)Y_t$, который частично компенсирует стрессовое воздействие, где $\gamma(t) = \begin{cases} \gamma_1, jT \leq t \leq t^0 + jT, \\ \gamma_2, t^0 + jT < t \leq (j+1)T, \end{cases} \quad j = \overline{0, m}, \gamma_i > 0, i = 1, 2,$ – коэффициенты отрицательной обратной связи (коэффициенты затухания), регулирующие скорость, с которой нормализуется давление в течение дневного ($i = 1$) и ночного ($i = 2$) периодов суток.

Другие факторы внутренней и внешней среды, влияющие на уровень САД (биологически активные вещества и гормоны, физические нагрузки, качество питания, метеоусловия, гиподинамия и т. д.), обозначим как $\sigma(t)Y_t dW_t$, где $\sigma(t) = \begin{cases} \sigma_1, jT \leq t \leq t^0 + jT, \\ \sigma_2, t^0 + jT < t \leq (j+1)T, \end{cases} \quad j = \overline{0, m}, \sigma_i \neq 0, i = 1, 2,$ – пропорциональные коэффициенты, регулирующие изменение variability САД при переходе от дневного ($i = 1$) к ночному ($i = 2$) периоду суток, а $W = (W_t)_{t \geq 0}$ – стандартный винеровский процесс. Процессы π и W независимы.

Математическая модель регуляции САД в моменты стрессовых ситуаций представляет собой систему стохастических дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} dX_t = \eta d\pi_t - \alpha X_t dt, \\ dY_t = \beta X_t dt - \gamma(t) Y_t dt + \sigma(t) Y_t dW_t + C(t) dt \end{cases}$$

с начальными условиями $X_0 \geq 0, Y_0 > 0$.

Предполагается, что в данной системе процесс X ненаблюдаемый, а наблюдать можно только процесс Y , который содержит неполную информацию о процессе X . Такая система называется частично наблюдаемой.

В предложенной модели случайный процесс X не является непрерывным. Он совершает скачки в моменты времени, совпадающие с моментами скачков пуассоновского процесса π . Процесс Y непрерывен, имеет множественные разладки. Разладка наблюдаемого случайного процесса – это изменение его характеристик (математического ожидания, дисперсии). Нами под разладкой понимается воздействие стресса на организм. Тогда моменты возникновения разладок – это мо-

менты стрессовых ситуаций. У процесса Y они совпадают с моментами скачков пуассоновского процесса π .

На рисунке изображен график траектории процесса Y . В данном примере показатели СМАД взяты у пациента из группы женщин с ГБ на терапии, тип ночного снижения САД «dipper». Имеются два промежутка стабилизации САД. Общие параметры модели: $R = T = 19,4$ ч, дискретность по времени $\Delta t = 0,01$ ч. Параметры циркадианного ритма САД $C(t)$: $\lambda = 37,16$ (безразмерная величина), $\rho = 156,16$ мм рт. ст.; $t^0 = 9,8$ ч, $t^1 = 0,67$ ч, $t^2 = 8,72$ ч, $t^3 = 11,38$ ч, $t^4 = 15,38$ ч; $k_1 = 0,32 \arcsin$ (мм рт. ст.)/ч, $a_1 = 0,49$ (безразмерная величина), $c_1 = 0,36$ мм рт. ст.; $k_2 = 0,33 \arcsin$ (мм рт. ст.)/ч, $b_2 = -0,055 \arcsin$ (мм рт. ст.), $a_2 = 0,75$ (безразмерная величина), $c_2 = -0,65$ мм рт. ст. Параметры процесса π : $\mu = 3$ (безразмерная величина), $\eta = 2$ ммоль/л. Параметры процесса X : $X_0 = 0$, $\alpha = 10$ (безразмерная величина). Параметры процесса Y : $Y_0 = 157$ мм рт. ст., $\beta = 10$ (мм рт. ст.)·л/ммоль, безразмерные величины $\gamma_1 = 1,02$, $\gamma_2 = 1,04$, $\sigma_1 = 0,035$, $\sigma_2 = 0,075$. Коэффициенты μ , η , α , β , γ_1 , γ_2 , σ_1 , σ_2 были найдены с помощью МНК.



Проанализируем влияние параметров циркадианного ритма САД $C(t)$ на динамику траекторий процесса Y и его математического ожидания. Параметры модели k_1 , k_2 являются вспомогательными. Они необходимы для того, чтобы функция $g(t)$ проходила через заданные точки $(0; 0)$, $(t^0; 0)$, $(T; 0)$. Параметры a_1 , a_2 – амплитуды колебаний функции $g(t)$ в течение дневного и ночного периодов суток, т.е. на промежутках $[0; t^0]$ и $(t^0; T]$ соответственно. Параметр λ – пропорциональный коэффициент, определяющий амплитуду колебаний циркадианного ритма САД $C(t)$ на всем промежутке $[0; T]$. Чем больше абсолютные значения a_1 , a_2 и λ , тем сильнее колебания циркадианного ритма $C(t)$ и тем больше отклонение математического ожидания процесса Y от прямой $f(t) = \rho$. При построении компьютерной имитационной модели математическое ожидание процесса Y было определено как функция, являющаяся средним арифметическим большого числа траекторий (например, одной тысячи) данного процесса. Параметры c_1 , c_2 необходимы для того, чтобы задать на графике траектории процесса Y дневной и ночной промежутков стабилизации САД в течение периодов времени $[t^1; t^2]$ и $[t^3; t^4]$ соответственно. Параметр ρ – выборочное среднее экспериментальных значений САД на отрезке $[0; T]$. Чем больше величина ρ , тем большие значения принимает математическое ожидание процесса Y .

При увеличении μ , интенсивности пуассоновского процесса π , увеличивается число скачков у процессов π и X . Это приводит к увеличению числа разладок на графиках траекторий процесса Y , при этом увеличиваются значения процесса Y . Параметры η , β – коэффициенты положительной обратной связи, при их увеличении значения процесса Y возрастают. Параметры α , γ_1 , γ_2 –

коэффициенты отрицательной обратной связи, при их увеличении значения процесса Y уменьшаются. Параметры σ_1 , σ_2 характеризуют случайные воздействия внутренней и внешней среды на динамику процесса Y . Чем больше абсолютные значения σ_1 , σ_2 , тем сильнее траектории процесса Y отклоняются от его математического ожидания.

Выводы о характере влияния параметров модели на поведение траектории процесса Y нашли подтверждение в ходе компьютерного имитационного моделирования.

Предложенная нами математическая модель отличается от большинства моделей, описывающих процесс регуляции САД. Она учитывает такие особенности суточного профиля САД, как промежутки стабилизации, степень ночного снижения, изменение вариабельности в течение суток. Динамика САД задается с помощью непрерывного случайного процесса, имеющего множественные разладки с частичной компенсацией, в то время как процессы с разладками редко используются при описании медико-биологических объектов.

Заключение. Практическая значимость исследований состоит в построении математической и компьютерной имитационной моделей регуляции САД в моменты стрессового воздействия на организм. Модели могут быть усложнены в зависимости от конкретной решаемой задачи, например, при добавлении в систему новых объектов, формирующих суточный профиль САД.

Библиографический список

1. Марковский М.В. Математическая модель динамики артериального давления / М.В. Марковский, А.В. Ефимов // Научная сессия МИФИ-2000: сб. науч. тр. – М.: МИФИ, 2000. – Т. 2. – С. 118–119.
2. Гаврилова М.С. Математическая модель динамики систолического артериального давления в моменты стрессовых ситуаций у здорового человека / М.С. Гаврилова // Молодой ученый. – 2009. – № 8. – С. 6–8.
3. Санников И.А. Математическая модель фазовой стабилизации артериального давления у больных артериальной гипертонией / И.А. Санников [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 27. – С. 71.

Материал поступил в редакцию 11.11.2011.

References

1. Markovskij M.V. Matematicheskaya model` dinamiki arterial`nogo davleniya / M.V. Markovskij, A.V. Efimov // Nauchnaya sessiya MIFI-2000: sb. nauch. tr. – M.: MIFI, 2000. – T. 2. – S. 118–119. – In Russian.
2. Gavrilova M.S. Matematicheskaya model` dinamiki sistolicheskogo arterial`nogo davleniya v momenty` stressovy`x situacij u zdorovogo cheloveka / M.S. Gavrilova // Molodoy uchyony`j. – 2009. – # 8. – S. 6–8. – In Russian.
3. Sannikov I.A. Matematicheskaya model` fazovoj stabilizacii arterial`nogo davleniya u bol`ny`x arterial`noj gipertoniej / I.A. Sannikov [i dr.] // Vestn. aritmologii. – 2002. – # 27. – S. 71. – In Russian.

MATHEMATICAL MODEL OF DOUBLE-PHASE HOMEOSTASIS SYSTEM BY THE EXAMPLE OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

M.S. GAVRILOVA

(Ulyanovsk State University)

The mathematical and simulation models of the circadian rhythm of the systolic blood pressure, as well as stochastic and simulation models of the systolic blood pressure control in the stress situations are developed.

Keywords: *systolic blood pressure, circadian rhythm, stabilization intervals, stress, multiple discords.*