

Ерёмин С.А., Латыпов А.И., Облаков Э.П., Радченко С.В.

Казанский государственный медицинский университет

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) - широко распространённое патологическое состояние, успех лечения которого в первую очередь зависит от экономических факторов [3]. Высокая стоимость лечения каждого пациента, находящегося на хроническом гемодиализе (ГД), определяет повышенный интерес специалистов к средствам, позволяющим улучшить качество диализных процедур без существенного повышения их стоимости. Важнейшим из таких средств может стать перенос пробной деятельности персонала, неизбежной при отработке оптимальной тактики лечения ХПН, с организма пациента на те или иные его модели [1,6].

Среди многочисленных классов моделей мы считаем наиболее перспективным применение в медицине т.н. квазивиртуальных моделей [5], в той или иной мере объединяющих в единой рабочей среде пользователя ЭВМ свойства системных математических моделей (ММ) с преимуществами моделей феноменологических (описательных).

Квазивиртуальный подход на сегодняшний день оказывается единственным приемлемым компромиссом между плохо структурированным и неформализованным характером большей части медицинских знаний и имеющейся уже сегодня необходимостью создания моделей заболеваний, применимых в клинической практике.

Ранее нами было показано [6,7,8], что реализация ММ заболеваний на ЭВМ весьма эффективна при выделении т.н. ведущего показателя, который в дальнейшем служит основным маркёром развития патологического процесса. При корректном выделении ведущего показателя в модели достаточно описать его изменения во времени и под влиянием каждого из средств лечения, а остальные нужные показатели привязать к основному с помощью связанного набора таблиц.

Необходимо отметить, что смысл ведущего показателя не обязательно должен интерпретироваться в терминах предметной области - он может быть введён в модель искусственно и измеряться в некоторых условных единицах. В общем случае на роль ведущего показателя в модели сложной динамической системы в первую очередь может претендовать тот, который в наибольшей степени коррелирует с большинством остальных значимых показателей [8].

При моделировании ХПН выбор ведущего показателя достаточно прозрачен - из длительной практики ГД известно, что с содержанием основных уремических токсинов в организме человека и клинической картиной заболевания в наибольшей степени коррелирует уровень мочевины в крови.

Кроме того, мочевина равномерно распределяется по всем тканям и органам, а это позволяет использовать в камерной токсикокинетической модели только один компартмент. Последнее обстоятельство существенно упрощает математический аппарат, необходимый для создания кинетической модели, и создаёт условия для правильной верификации параметров на основе известных из практики и/или эксперимента данных. Требуемое впоследствии достижение полноты модели может быть достигнуто за счёт включения логически-дедуктивных компонентов в итоговую информационную систему.

Из литературы известно о достаточном количестве построенных ранее и предназначенных для различных целей кинетических моделей мочевины [2,3,4,9]. Однако, учитывая неоднозначную клиническую интерпретацию существующих моделей [9], а также требования к особенностям последующего практического использования ММ в клинике, мы посчитали целесообразным самостоятельное моделирование процессов образования, накопления и выведения мочевины. Как будет показано ниже, построенная нами ММ в отдельных чертах воспроизводит результаты предшествующих авторов, в других дополняет их, а в чём-то предлагает другие подходы.

Главной особенностью созданной ММ является рассмотрение клиренсов почек, диализатора и вспомогательных экскреторных органов не в качестве самостоятельных каналов вывода, описываемых обычно отдельными дифференциальными уравнениями, а в качестве переменных, сумма значений которых определяет значение некоторого общего клиренса.

Простейшая модель динамики мочевины

Простейшая модель динамики мочевины может быть описана следующим образом.

Имеется один компартмент объемом V [мл], называемый объемом распределения мочевины. С практической точки зрения мы полагаем, что объем распределения мочевины равен объёму циркулирующей крови (ОЦК). Это допущение оправдано

постольку, поскольку с точки зрения предсказания клинической картины ХПН для врача наиболее привычным является оценка значений концентрации мочевины в крови. В объеме распределения мочевины V в момент времени $t=0$ содержится X_0 [мг] мочевины. Продукция мочевины считается постоянной и равной G [мг/мин]. Клиренс мочевины равен K [мл/мин]. Тогда основное уравнение динамики мочевины в крови имеет вид:

$$(1) \frac{dX}{dt} = G - K \cdot C,$$

где по определению

$$(2) C = X / V.$$

При больших t , когда $dX/dt = 0$, в системе установится стационарный режим, в котором величина

$$(3) X_{\text{стац}} = X^* = G \cdot V / K.$$

Переходный процесс (динамическое изменение содержания мочевины в крови) описывается следующим образом. Обозначим через x величину

$$(4) x = X - (G \cdot V / K),$$

так что (1) принимает вид

$$(5) \frac{dx}{dt} = -K / V \cdot x,$$

откуда

$$(6) x(t) = x_0 \cdot \exp[-K \cdot t / V].$$

Переходный процесс (для условного примера) показан на [рис. 1](#). Здесь по оси времени отложено время (часов), $X_0 = 4.0$, $X_{\text{стац}} = 2.5$, показатель экспоненты равен $1/30$ (т.е. постоянная времени равна 30 часам).

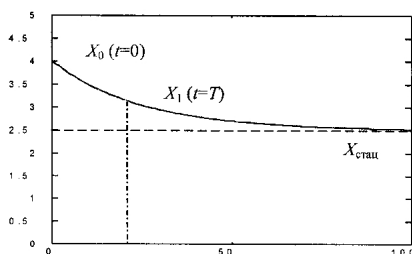


Рис.1.

Приведённое описание переходного процесса в равной степени воспроизводит такие совершенно разные с клинической точки зрения явления, как сеанс ГД, действие нагрузочной дозы при здоровых почках, и включение аварийных экскреторных органов при терминальной ХПН. В терминах нашей модели параметр $X_{\text{стац.}}$ становится переменной, значение которой описывает качественные различия между указанными явлениями, как количественные. Это, также как и некоторые другие дедуктивные приёмы, позволяет достичь необходимого уровня универсальности модели без её дополнительного усложнения.

Использование модели для оценки состояния больного и его прогноза

При собственном построении токсикокинетической модели мочевины мы исходили в первую очередь из того, что применяемая в клинике ММ не должна предполагать измерений трудно определяемых на практике величин, как, например, скорости клубочковой фильтрации, прижизненной массы того или иного органа, суточного диуреза до начала заболевания, и т.д. Вместе с тем, "предсказательные" возможности модели при решении обратной задачи для получения величин, значения которых могут оказаться известными заранее для некоторых заданных условий из прямого эксперимента или литературы, должны служить критерием её адекватности в дальнейшем при верификации основных параметров.

I. Оценка продукции мочевины.

Если известны значения двух измерений $X_0(t=0)$ и $X_1(t=T)$, то по приведенным выше формулам можно оценить величину G . Действительно, имеем

$$(7) X_1 = (G \cdot V/K) + (X_0 - (G \cdot V/K)) \cdot \exp[-K \cdot T/V],$$

откуда

(8) $G = K/V \cdot \{(X_1 - X_0 \cdot \exp[-K \cdot T/V]) / (1 - \exp[-K \cdot T/V])\}$. **II. Одновременная оценка клиренса и продукции мочевины.**

Если клиренс неизвестен, то его можно оценить, если известны значения трех измерений $X^0(t=0)$, $X_1(t=T_1)$ и $X_2(t=T_1)$ Действительно, имеем

$$(9) X_1 = (G \cdot V/K) + (X_0 - (G \cdot V/K)) \cdot \exp[-K \cdot T_1/V]$$

и

$$(10) X$$

$$X_2 = (G \cdot V/K) + (X_0 - (G \cdot V/K)) \cdot \exp[-K \cdot T_2/V].$$

Теперь здесь G уже известная величина (она определяется так, как показано выше). Мало того, для повышения точности теперь её можно определить и из второй пары измерений, взяв X_1 в качестве второго "начального" значения. Тогда после соответствующих выкладок находим, что должно выполняться соотношение

$$(11) X_1 - X_2 - X_0 \cdot (\exp[-K \cdot T_1/V] - \exp[-K \cdot T_2/V]) - X_1 \cdot \exp[-K \cdot T_2/V] + X_2 \cdot \exp[-K \cdot T_1/V] = 0.$$

Поскольку уравнение (11) для K аналитически не решается, решение следует производить любым машинным методом (методом поиска).

III. Прогноз состояния пациента по простейшей модели.

Если известны клиренс, продукция мочевины и измерение X_T в данный момент времени T , то прогноз для будущих моментов времени ($T_n > T$), выполняется по формуле, следующей непосредственно из (1):

$$(12) X(T_n > T) = X_T \cdot (\exp[-K \cdot (T_n - T)/V]) \cdot (X_T - G \cdot V/K) + (G \cdot V/K).$$

Смысл уравнения (12) ясен из [рис. 1](#). Второе слагаемое - стационарный уровень, к которому сходится процесс при бесконечном возрастании времени, а первое - экспоненциально снижающееся превышение текущего уровня мочевины над стационарным.

Более сложные модели динамики мочевины

Более сложные однокамерные модели должны учитывать изменение во времени продукции мочевины $G = G(t)$ и клиренса $K = K(t)$. В этом случае аналитические выражения получить нельзя, и надо использовать методы имитационного моделирования. В частности, усложненные варианты модели могут использоваться при прогнозировании состояния больного при очень малых клиренсах.

Простейшая модель в этом случае дает прогноз, как линейное возрастание уровня мочевины со временем (уравнением (12) пользоваться нельзя, т.к. в системе теперь нет установившегося режима). Непосредственно из (1) получаем:

$$(13) dX/dt = G,$$

откуда

(14) $X=X_T+(T_1-T)$.

Если, однако, величина G со временем снижается, что и происходит в действительности при длительно существующей ХПН, то в системе возникает иной стационарный режим. Мы исследовали такие ситуации, создавая более сложные модели динамики мочевины. Пример такой модели показан на [рис.2](#).

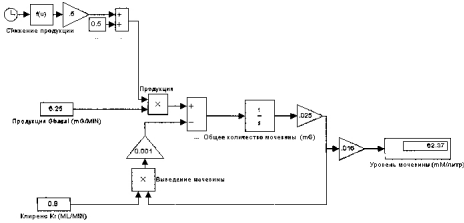


Рис.2.

Для случая экспоненциально-снижающейся со временем продукции мочевины ([Рис.3](#)) линейный рост концентрации мочевины в крови сменяется экспоненциально-замедляющимся ([Рис. 4](#)).

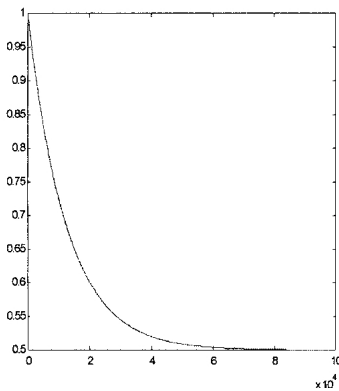
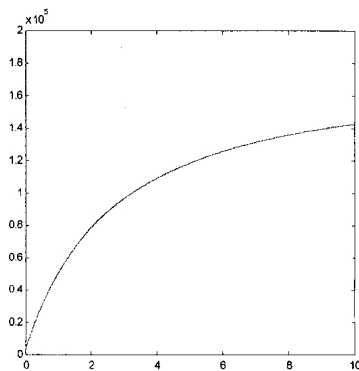


Рис.3. По оси времени - время, по оси ординат - характеристики динамического процесса



Исследования выполнены благодаря финансовой поддержке

Российского гуманитарного научного фонда.

Литература

1. Еремин С.А., Радченко С.В., Ахметов О.Г. Проблемы моделирования нарушений ритма сердца на персональных компьютерах. - В кн.: Научно-практическая конференция молодых ученых./Под ред. В.А.Анохина и К.К.Яхина. - Казань, КГМУ, 1997. - с.15-16
2. Мухаметзянов И.Ш. Компьютерное моделирование при лечении пациентов с синдромом стойкой гипотензии на гемодиализе.// "Актуальные проблемы кардиологии", - Казань, -1995, - С. 91-92.
3. Мухаметзянов И.Ш., Ермоленко В.М.: Компьютерные информационные технологии в программном гемодиализе.// Каз. Мед. Журнал, - 1995, - 6, -С.436-439.
4. Мухаметзянов И.Ш., Карпов А.Е., Ганеев Т.С.: Медико-социальная реабилитация больных с терминальной почечной недостаточностью на индивидуально-программируемом гемодиализе// Каз. Мед. Журнал, -1999, -3, -С.161-166.
5. Новосельцев В.Н. Математическое моделирование и теория управления.// Электронный Мед. Журнал, - 2000, -1, http://1gkb.kazan.ru/00_1_1/
6. Радченко С.В., Еремин С.А., Халитов Ф.Я. Реализация математической модели отравления ФОВ на персональной ЭВМ. //II международная конференция "Новые информационные технологии в медицине и экологии" - Гурзуф, 1996
7. Радченко С.В., Мухаметзянов И.Ш., Еремин С.А., Ахметов О.Г.: Реализация математической модели ХПН на персональной ЭВМ: Материалы III международной конференции "Новые информационные технологии в медицине и экологии"// Ялта, -1997, -С.128-131.
8. Радченко С.В. Построение и реализация математических моделей неотложных состояний терапевтического профиля на персональных ЭВМ и их применение в клинической практике.//Дисс. к.мн., Москва, 1998
9. Стецюк Е.А. Современный гемодиализ. - М., МИА, 1998 - 208 с.