

**ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**

Г.А. КАЛЯБИН

**ПРИМЕНЕНИЕ
МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
К ОПИСАНИЮ ПРОЦЕССОВ
РЕПАРАЦИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное пособие

Москва

2008

*Инновационная образовательная программа
Российского университета дружбы народов*

**«Создание комплекса инновационных образовательных программ
и формирование инновационной образовательной среды,
позволяющих эффективно реализовывать государственные интересы РФ
через систему экспорта образовательных услуг»**

Экспертное заключение –

доктор физико-математических наук, профессор *В.Ф. Тишкин*

Калябин Г.А.

Применение математического анализа к описанию процессов репарации инфаркта миокарда и прогнозированию кардиологических заболеваний: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 144 с.

Пособие посвящено установлению связи между разработанными разделами математики и потребностями современной медицины, в частности, той важной ее области, каковой является кардиология.

Главная особенность данной разработки – наличие контрольных вопросов и расчетных заданий ко всем разделам курса, позволяющих обучающимся проверить себя и закрепить теоретические положения, а также освоить современные программные системы. Некоторые из предложенных задач могут служить темами курсовых и дипломных работ.

Для студентов, обучающихся в магистратуре по специальностям «Математика» и «Прикладная математика».

Учебное пособие выполнено в рамках инновационной образовательной программы Российского университета дружбы народов, направление «Комплекс экспортноориентированных инновационных образовательных программ по приоритетным направлениям науки и технологий», и входит в состав учебно-методического комплекса, включающего описание курса, программу и электронный учебник.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Список используемых обозначений и сокращений	8
ГЛАВА 1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ФИЗИОЛОГИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ.	11
§ 1.1. Общее строение сердечно-сосудистой системы.	11
§ 1.2. Строение и функционирование сердца.	13
§ 1.3. Сердечный цикл.	15
§ 1.4. Электрическая активность сердца	20
§ 1.5. Основы строения сосудистой сети	26
§ 1.6. Основные патологии деятельности ССС	30
ГЛАВА 2. ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ССС	32
§ 2.1. Основы механики жидкостей	32
§ 2.2. Уравнения гидродинамики	36
§ 2.3. Законы гидравлики.	40
§ 2.4. Механические свойства стенок кровеносных сосудов.	47
§ 2.5. Упругие и сократительные свойства сердечной мышцы.	51
ГЛАВА 3. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ.	53
§ 3.1. Упрощенная модель однокамерного сердца.	53
§ 3.2. Упрощенная модель артериального кровотока.	56
§ 3.3. Модель работы четырехкамерного сердца.	60
§ 3.4. Квазиодномерная модель гемодинамики	63
ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	68
§ 4.1. Основные задачи и алгоритмы распознавания, классификации и прогноза	68
§ 4.2. Метод дискриминантных функций	70
§ 4.3. Нейронные сети как метод построения классификаций	74
§ 4.4. Математическая задача кластерного анализа (обучение без учителя)	76

§ 4.5. Статистические методы в теории распознавания . . .	80
§ 4.6. Факторный анализ: метод главных компонент.	85
§ 4.7. Алгебраический синтез распознающих алгоритмов.	86
§ 4.8. Лабораторная работа по теме "МЕТОДЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ"	90
ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИШЕМИИ И РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА.	96
§ 5.1. Общие клинические представления об инфаркте миокарда и процессов его репарации	96
§ 5.2. Уравнения динамики развития ишемии и некроза.	98
§ 5.3. Обработка биохимических показателей в остром периоде инфаркта миокарда	102
§ 5.4. Математические методы обработки ЭКГ-информации у больных ИМ	107
§ 5.5. Анализ процессов воспаления и рубцевания ИМ	111
§ 5.6. Математические методы прогноза осложнений ИМ.	114
Список литературы	119
Описание курса и программа	121
Предметный указатель	143

ВВЕДЕНИЕ

Применение математических методов в биологии, физиологии и медицине исторически началось несколько позднее, чем в физике, химии и других естественных науках, хотя основные закономерности теории упругости, гидравлики, гидродинамики, мышечного сокращения были установлены еще в 19-м веке (Гук, Пуазейль, Стокс, Франк и многие другие). С другой стороны, многие математические понятия и вычислительные алгоритмы возникли непосредственно под влиянием медико-биологических проблем, например, теория вероятностей и математическая статистика, уравнения Вольтерра, теория игр, теория оптимального управления, распознавание образов и др.

В 20-м веке использование математики в медицине неуклонно расширялось, особенно с момента появления компьютеров и математического (компьютерного) моделирования. Это привело к расширению взаимно полезного общения математиков и медиков. Одна из первых совместных групп появилась в Институте прикладной математики под руководством академика И.М. Гельфанда и профессора А.Л. Сыркина, опубликовавших пионерские работы ([8],[12]) в нашей стране. Большой вклад внесли группы академиков О.М. Белоцерковского и Ю.И. Журавлева ([5], [6], [7]), группы исследователей в Институте математического моделирования и на факультете вычислительной математики и кибернетики МГУ. Имеются многочисленные журнальные статьи ([13], [14], [15], [16]), посвященные соединению математических подходов и практического опыта врачей.

Многие современные книги по физиологии и медицине (например, монографии Е.И. Чазова [3], К. Каро [4], Д. Мормана и Л. Хеллера [1]) включают серьезный математический аппарат. Однако пока ощущается недостаток в литературе, излагающей биомедицинские проблемы в

форме, понятной для студентов и аспирантов математических специальностей (в этом направлении можно назвать удачную разработку [10] Г.П. Иткина и монографию [11]).

В настоящем учебно-методическом комплексе делается попытка краткого изложения основ функционирования сердечно-сосудистой системы и ее частей, методов регистрации ее параметров, описания различных этапов инфаркта миокарда и их прогнозирования с точки зрения математического анализа и моделирования. При этом основной упор делается на формулировку тех медико-биологических задач, которые поддаются адекватному математическому описанию и могут быть решены точными или приближенными аналитическими методами.

В первой главе дается общая информация по анатомии и физиологии системы кровообращения, электрокардиографии и основным патологиям ССС. Во второй главе излагаются физические законы, которые служат основой построения математических моделей в кардиологии: приведены уравнения гидродинамики, гидравлики, теории упругости, описаны сократительные свойства сердечной мышцы. На этом базисе в главе 3 строятся модели сердца и артериальной сосудистой системы, начиная от простейших однокамерных до достаточно полных четырехкамерных. В § 3.4 описывается квазиодномерная модель гемодинамики артериальных сосудов, позволяющая рассчитывать распространение пульсовых волн с учетом упругих свойств стенок и реально существующей переменности сечения по длине сосуда. Приведены разностные схемы для нахождения численных решений в случаях, когда чисто аналитические методы перестают работать.

Четвертая глава посвящена теории распознавания образов применительно к задачам медицинской диагностики, которая именно сейчас бурно развивается. Описаны постановки задач и основные алгоритмы распознавания, классификации и прогноза (линейные и квадратичные дискриминантные функции, метод потенциалов, методы кластеризации и оптимальных покрытий). Подробно изложены новые статистические методы классификации, методы выявления наиболее информативных признаков с помощью факторного анализа и повышения качества распознавания посредством алгебраического синтеза. Для более прочного усвоения студентами этого нового материала предусматривается выполнение лабо-

ракторной работы по теме "Распознавание образов", содержание которой приведено в § 4.8.

Заключительная – пятая — глава, являющаяся как бы центром приложения изложенных математических подходов к кардиологии, содержит некоторые медицинские сведения о возникновении, ходе течения инфаркта миокарда и его возможных осложнениях. В § 5.2 приводится математическая модель возникновения ишемии и некроза, § 5.3 посвящен мониторингу биохимических, а § 5.4 - электрокардиографических показателей в остром периоде ИМ. В § 5.5 исследуется поведение биохимических показателей, описывающих процессы репарации миокарда (воспаление и рубцевание). Наконец, в § 5.6 излагаются методы прогноза возможных осложнений ИМ, основанные на алгоритмах вычисления оценок (в основном - это линейные решающие правила).

Список литературы содержит всего 17 наименований и, разумеется, не претендует на полноту охвата имеющейся обширной библиографии.

Помимо уже упомянутой лабораторной работы, к каждому параграфу составлены контрольные вопросы и расчетные задания, которые должны помочь обучающимся проверить себя и закрепить общие теоретические положения и вычислительные алгоритмы. Некоторые из приведенных задач могут служить темами курсовых и дипломных работ.

Поскольку данная работа содержит материал, ранее никогда не излагавшийся в учебно-методической литературе, в ней могут содержаться многие неточности, пробелы и погрешности. Автор будет благодарен всем, кто выскажет свои замечания по составу текста, качеству таблиц и иллюстраций, подбору вопросов и задач.

Список используемых обозначений и сокращений

- C – емкость сердечной камеры или упругого сосуда (§ 3.1. § 3.3)
электрическая емкость (§ 3.1)
- c – скорость пульсовой волны в сосуде (§ 3.4)
- E – модуль Юнга упругого материала (§ 2.4)
- \vec{F}, F_n, F_t – вектор силы и ее нормальная и касательная компоненты (§ 2.1)
- g – ускорение свободного падения в гравитационном поле Земли (§ 2.1)
- H, h – высота, отсчитываемая от некоторого начального уровня (§ 2.1)
- I – инерционность сердечной камеры (§ 3.1)
- K_j – один из кластеров (§ 4.4)
- L – длина отрезка сосуда (§§ 2.3, 3.4)
- M – масса некроза (§ 5.2)
- N – число узлов в графе (§ 2.3); число объектов генеральной выборки (§ 4.2); число узлов разностной схемы по одной из осей
- n – размерность пространства признаков (§ 4.2)
- P, p – давление (§ 1.3), напряжение волокна (§ 2.4)
- Q – кровоток в сосуде (§§ 2.3, 3.1)
- q – заряд в методе потенциальных функций (§ 4.2)
- R – гидравлическое (электрическое) сопротивление (§ 2.3)
- r – радиус сосуда (§ 2.3); коэффициент корреляции (§ 4.5)
- S – площадь поперечного сечения сосуда (§ 2.3);
один из объектов выборки (§ 4.2)
- s – отклонение сечения от стационарного значения в связи с прохождением пульсовой волны (§ 3.4)
- T – период времени (§ 1.3, § 3.4)
- t – время (§ 1.3)
- U – скорость течения в сосуде (§ 3.4)
- \vec{V}, V, v – вектор скорости и ее модуль (§ 2.2);
скорость изменения некоторой величины (§ 5.3)

w – вес признака (§ 3.4); ускорение изменения некоторой величины (§ 5.3)
 W – суммарный вес признаков изучаемого объекта (§ 5.3)
 Z – основная задача распознавания (§ 3.4)
 α – угол наклона сосуда к вертикали (§ 3.4)
 β – элемент матрицы решений (§ 3.4)
 Δ – приращение некоторой величины (§ 2.3);
оператор Лапласа (§ 2.2)
 ε – относительная деформация (§ 3.4)
 λ – коэффициент затухания некоторой величины (§ 3.4);
собственное значение матрицы ковариаций случайного вектора (§ 4.6)
 μ – вязкость жидкости или суспензии (§ 2.1)
 ν – кинематическая вязкость (§ 2.1)
 ρ – плотность жидкости (§ 2.1)
 σ – напряжение в упругой среде (§ 2.4)
 τ – характерное время (§ 3.1);
шаг по времени (§ 3.4, § 5.3)
 Φ – генеральная совокупность (все имеющиеся объекты) (§4.4)
 φ – начальное значение отклонения скорости от стационарного режима (§ 3.4)
 ψ – начальное значение отклонения давления от стационарного режима (§ 3.4)
 Ω – сеточная область (§ 3.4)
 ω – угловая частота (§ 3.1)
 ∇ – символический оператор Гамильтона (§ 2.2)

АВУ – атриовентрикулярный узел (§ 1.4)
АД – артериальное давление (§ 1.3)
АКШ – аорто - коронарное шунтирование (§ 5.6)
АЛТ – аланинаминотрансфераза (§ 5.6)
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент (§ 5.6)
АСС – артериальная сосудистая система (§ 1.5)
ИБС – ишемическая болезнь сердца (§ 1.6)
АСТ – аспартатаминотрансфераза (§ 5.6)
Г-ГАГ – гексозы гликозоамингликазов (§ 5.5)

Г-ГП – гексозы гликопротеинов (§ 5.5)
КА – коронароангиография (§ 5.6)
КАГ – коронарография (§ 5.6)
КФК – креатинфосфокиназа (§ 5.3)
ЛГД – линеаризованные уравнения гемодинамики (§ 3.4)
ЛЖ – левый желудочек сердца (§ 1.2)
МВ-КФК – миоглобиновая фракция креатинфосфокиназы (§ 5.3)
МО – минутный объем (§ 1.1)
ОАС – острая аневризма сердца (§ 5.6)
ОИМ – острый инфаркт миокарда (§ 1.6)
О_м, (О_{пл}) - оксопролин мочи (плазмы крови) (§ 5.5)
ОСН – острая сердечная недостаточность (§ 5.6)
ОФВ – общая фракция выброса (§ 5.6)
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь (§ 5.6)
ПрС – предынфарктная стенокардия (§ 5.6)
ПС – постинфарктная стенокардия (§ 5.6)
РРКК – рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения (§ 5.6)
СГС – физическая система единиц (см·г·сек) (§ 2.1)
СИ – международная система физических единиц (м·кг·сек) (§ 2.1)
СКО – среднеквадратичное отклонение (§ 4.7)
СЛАУ – система линейных алгебраических уравнений (§ 3.1)
СОЭ – скорость оседания эритроцитов (§ 5.1)
ССС – сердечно-сосудистая система (§ 1.1)
ТЛТ – тромболитическая терапия (§ 5.6)
УО – ударный объем (§ 1.2)
ФСЕ – физиологическая система единиц (см · мин · мм рт. ст.) (§ 2.1)
ЧДД – частота дыхательных движений (§ 5.6)
ЧСС – частота сердечных сокращений (§ 1.3)
ЭКГ – электрокардиограмма (§ 1.4)
ЭхоКГ – эхокардиография (§ 5.6)

ГЛАВА 1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ФИЗИОЛОГИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

§ 1.1. Общее строение сердечно-сосудистой системы

Согласно современным представлениям (см. [1], [2]), жидкости, содержащие воду, составляют около 60% массы тела. Эта **общая вода** распределяется между клеточным, межклеточным и плазменным пространствами. Из внеклеточной жидкости только небольшой **плазменный объем** циркулирует в сердечно-сосудистой системе (ССС). Кровь состоит из плазмы и приблизительно равного ей объема форменных элементов (преимущественно красных клеток крови - эритроцитов).

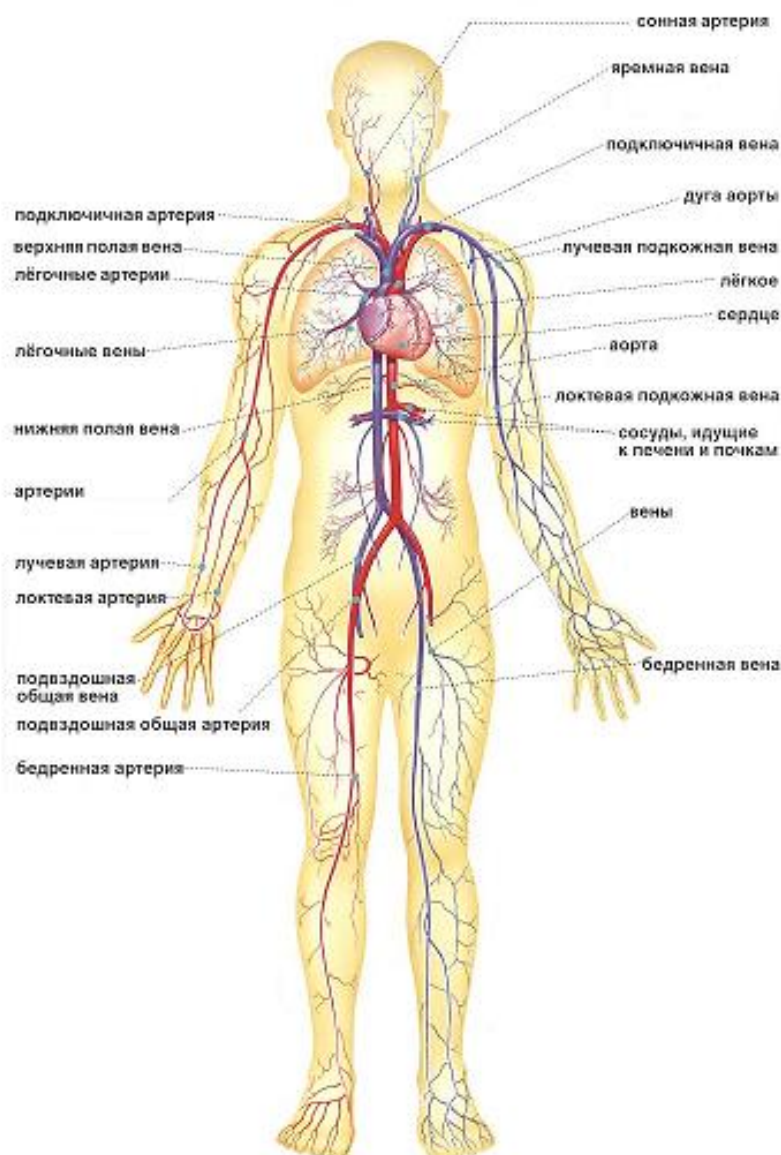


Рис 1.1. Общий вид системы кровообращения

Процент объема клеток крови в общем ее объеме (в среднем 6 л у взрослого человека) называется **гематокритом**. Этот важный показатель отражает способность крови переносить кислород, который поглощается гемоглобином эритроцитов в объемах в 40-50 раз большем, чем в плазме крови. Плазма крови осуществляет транспортную функцию минеральных веществ и ионов, а также различных белков, большую часть из которых составляет альбумин.

Обычно ССС (рис. 1.1) рассматривают как: (1) **малый (легочный) круг** кровообращения, включающий правый сердечный насос и легкие и (2) **большой круг** кровообращения (системная циркуляция), состоящий из левого сердечного насоса и обширной системы периферических сосудов, распределяющих кровь по всем системам тела (артерии и артериолы), доставляющих ее к самым малым отделам всех органов (капилляры) и затем возвращающих кровь назад к сердцу (венулы и вены). На рис. 1.2 изображена схема циркуляции крови с указанием процентного распределения кровотока по различным органам человека в покое.

Легочная и системная циркуляция осуществляется последовательно, т.е. одна за другой, соответственно правое и левое сердце должны в норме выбрасывать идентичный объем крови в минуту. Величина этого *минутного объема сердца* в норме составляет 5-6 л/мин.

Разнообразные органы тела включены в систему параллельно, в силу чего почти все органы снабжаются кровью с одинаковым составом - таким, какой она имеет после выхода из легких (артериальная кровь). Кроме того, параллельная структура дает возможность регулировать кровоток через любой орган независимо от других органов. На приведенной схеме единое сердце изображено трижды: как правый и левый сердечный насос и как сердечная мышца (миокард), требующая доставки к ней артериальной крови (коронарное кровообращение).

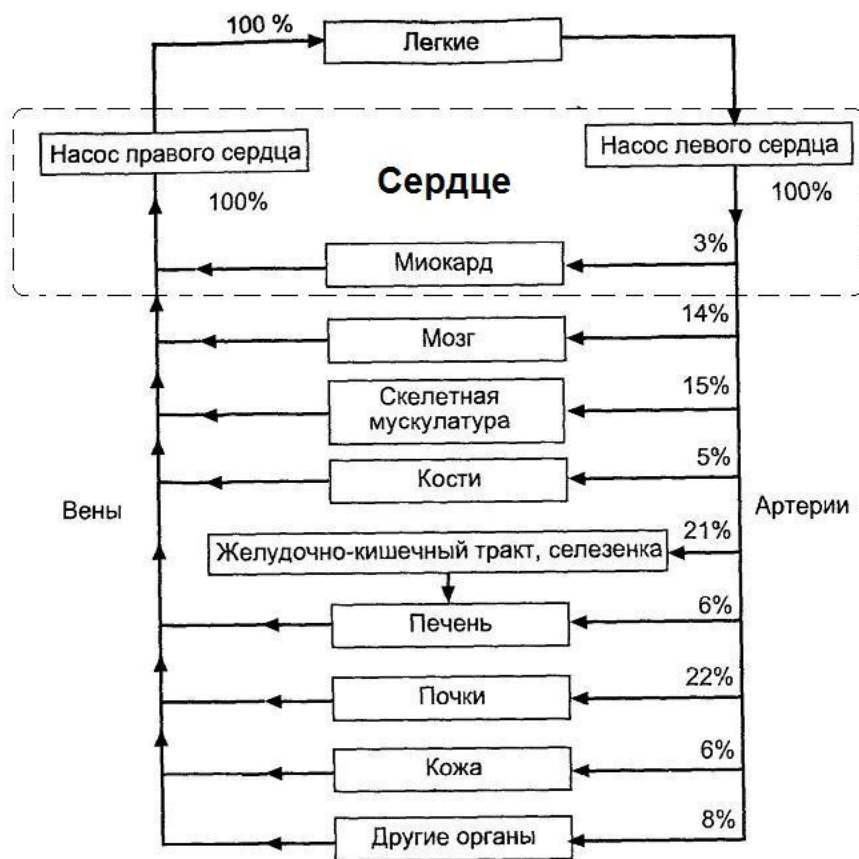


Рис 1.2. Функциональная организация ССС

Контрольные вопросы к § 1.1

1. Каков в среднем объем крови, циркулирующей в организме взрослого человека?
2. Сколько имеется кругов кровообращения? Назовите их.
3. Что такое и чему равен минутный объем?
4. Назовите основные типы кровеносных сосудов.

§ 1.2. Строение и функционирование сердца

Сердце - полый мышечный орган, расположенный в центре грудной клетки. Его объем и масса у взрослого человека составляют в среднем соответственно 650 куб. см и 330 г.

Основной функцией сердца является проталкивание крови в сосуды. За одно сокращение сердце выталкивает в аорту (и далее в другие артерии) в среднем 70 мл крови, что при нормальном пульсе 65-75 ударов

в минуту соответствует минутному расходу около 5 л, за сутки сердце перекачивает около 6 куб. метров, за год - более 2 тыс. куб. метров, а на протяжении всей жизни - примерно 150 тыс. куб. метров крови.

Сердце человека, как и других млекопитающих, имеет четыре камеры: два **предсердия** (правое и левое) и два **желудочка** (рис. 1.3).

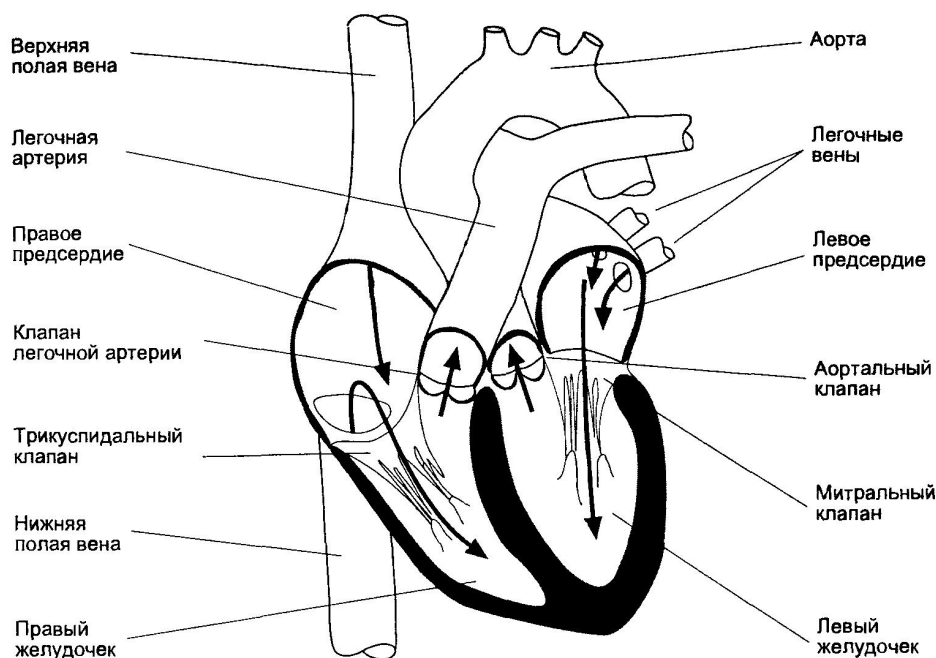


Рис 1.3. Строение сердца и пути тока крови в нем

Венозная (отдавшая тканям кислород и питательные вещества и собравшая углекислоту и другие продукты обмена веществ) кровь поступает в правое предсердие из верхней и нижней полых вен. Из правого предсердия кровь проходит через трехстворчатый клапан в правый желудочек, а отсюда выталкивается через клапан легочной артерии. Пройдя легкие, где осуществляется интенсивный газообмен (эритроциты крови отдают углекислый газ и насыщаются кислородом), кровь снова возвращается к сердцу — на этот раз в левое предсердие — чем завершается так называемый малый круг кровообращения. Из левого предсердия кровь поступает через митральный клапан в левый желудочек (самую мощную камеру сердца) и оттуда изгоняется через аортальный клапан в аорту, а далее через распределительную артериальную сеть доставляется в капилляры, пронизывающие все органы тела. После прохождения через капилляры кровь собирается венозной системой и возвращается в правое предсердие, замыкая тем самым большой круг кровообращения.

Клапаны сердца — трехстворчатый (трикуспидальный), легочной артерии, митральный и аортальный — играют исключительно важную роль, препятствуя обратному течению крови (из желудочков в предсердия и из артерий в желудочки). Нарушение работы любого из клапанов (называемое пороком сердца) вызывает резкое нарушение кровотока.

Контрольные вопросы к § 1.2

1. Каковы общие масса и объем сердца?
2. Опишите камеры сердца и их функционирование.
3. Какой объем крови сердце перекачивает за 1 год?
4. Опишите путь крови в малом круге.
5. Опишите путь крови в большом круге.
6. Назовите клапаны сердца и опишите их назначение.

§ 1.3. Сердечный цикл

Механическая функция сердца может быть описана изменениями давления, объема и кровотока, происходящими в течение каждого сердечного цикла (полная последовательность сокращения и расслабления). На приводимой ниже **диаграмме Уиггера** представлены синхронизированные записи следующих характеристик функционирования сердца, относящихся к его **левой** половине (сверху вниз):

- а) II отведение кардиограммы;
- б) давление в аорте, левом предсердии и левом желудочке;
- в) указатели открытия и закрытия митрального и аортального клапанов;
- г) фонограмма — запись звуков, возникающих в сердце;
- д) объем левого желудочка;
- е) поток крови в аорте;
- ж) шкала времени (длительность всего цикла в среднем составляет 0.86 сек, что соответствует пульсу 70 уд/мин).

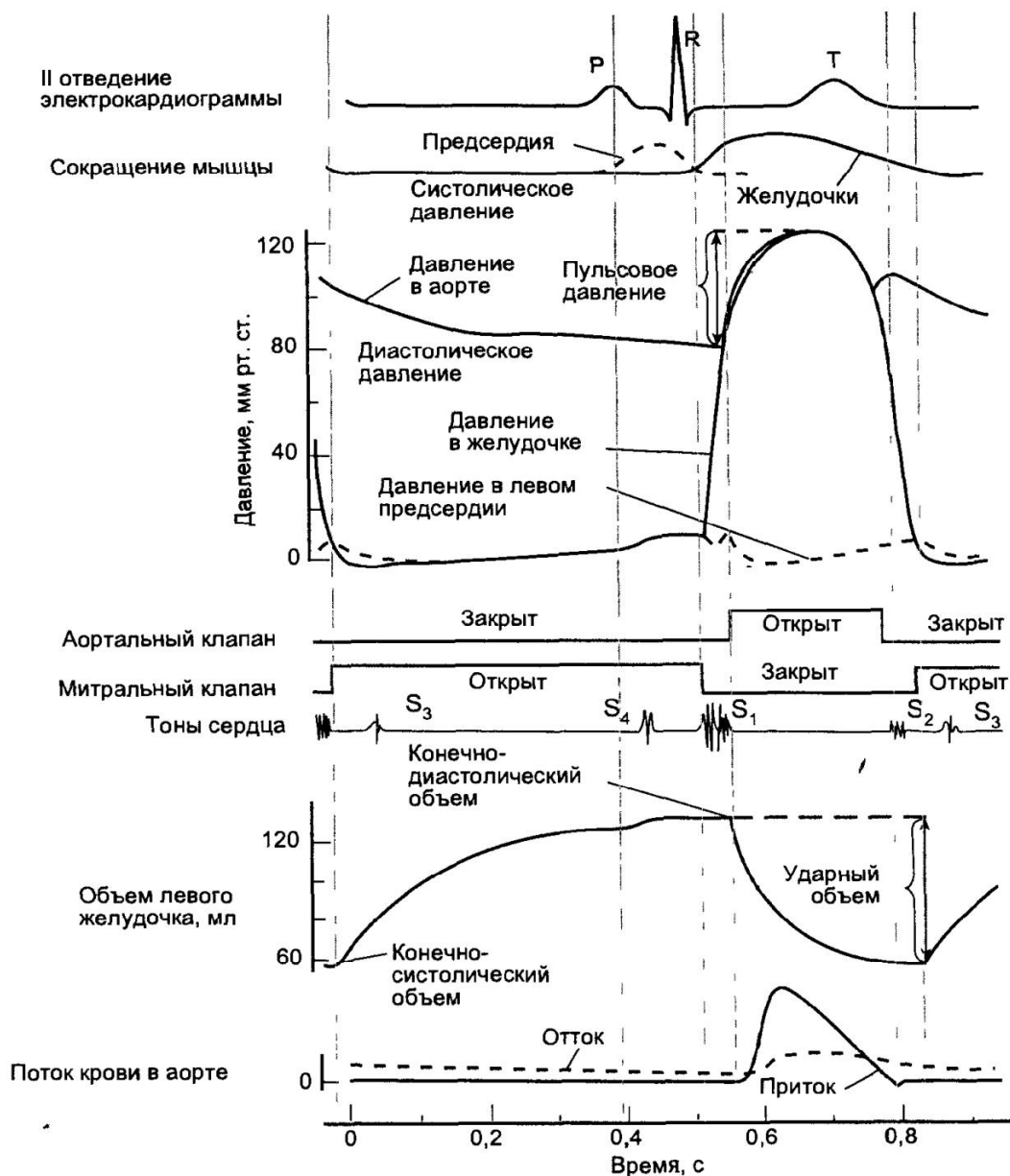


Рис 1.4. Диаграмма Уиггерса

Диастола желудочков начинается (в условный момент времени – 0.02 сек) открытием атриовентрикулярных клапанов: трехстворчатого – между правым предсердием и правым желудочком – и митрального (двухстворчатого) – между левым предсердием и левым желудочком. Кровь, которая до этого накапливалась в предсердиях, начинает быстро наполнять желудочки, что вызывает падение давления в предсердиях и желудочках. Затем эти давления медленно поднимаются по мере того, как предсердия и желудочки продолжают наполняться кровью, возвращающейся в сердце через вены.

Сокращение предсердий запускается ближе к концу желудочковой диастолы (примерно в момент 0.38 сек) нервным импульсом, возникающим в синусовом нервном узле и активирующим мышцы предсердий. Этот импульс порождает зубец *P* на электрокардиограмме. Сокращение мышечных клеток предсердий вызывает повышение давления внутри их и вытеснение дополнительных количеств крови из предсердий в желудочки. Отметим, что на протяжении диастолы давления в левом/правом предсердии практически совпадают с давлениями в соответствующем желудочке, поскольку *открытые* в диастолической фазе атриовентрикулярные клапаны оказывают весьма малое сопротивление протеканию крови через них.

Систола желудочков начинается, когда потенциал действия проходит через атриовентрикулярный узел проводящей (автономной нервной) системы сердца и распространяется по мускулатуре желудочков – данное явление представлено на ЭКГ *комплексом QRS*. Сокращение мышечных клеток желудочков вызывает повышение давления в желудочках до уровня, более высокого, чем в предсердиях, что приводит к резкому закрытию атриовентрикулярных клапанов, создающему так называемый *первый тон S₁ на фонокардиограмме* (эти же тоны через стетоскоп или фонендоскоп прослушиваются и врачами).

Давление в левом желудочке продолжает нарастать по мере усиления его сокращения, и наступает момент, когда оно превышает давление в аорте, и тогда открывается аортальный клапан. Период от закрытия митрального и до открытия аортального клапана называется *фазой изометрического* (точнее сказать, *изоволюмического*) *сокращения*, так как в этот период желудочек представляет собой замкнутую камеру и его объем не меняется.

В момент открытия аортального клапана начинается изгнание крови из левого желудочка в аорту – сначала очень быстрого (так называемая *фаза быстрого изгнания*), когда давление в желудочке еще продолжает нарастать. Линейная скорость крови в аорте в этой фазе достигает 130 – 150 см/сек.

Давление в левом желудочке и аорте в конечном итоге достигает максимума (*максимальное систолическое давление* – в норме составляет 110 – 130 мм рт. ст.) Сила сокращения мускулатуры желудочка в этот мо-

мент начинает ослабевать, и хотя процесс изгнания продолжается, но уже с меньшей скоростью. Давление начинает снижаться, потому что кровь уходит из аорты в крупные артерии быстрее, чем поступает из желудочка.

В конечном счете сила сокращения миокарда желудочка уменьшается ниже уровня давления в аорте, что вызывает резкое закрытие аортального клапана, создающее, в свою очередь, *дикротическую выемку* на графике давления в аорте и порождающее *второй тон S_2* на фонокардиограмме. На ЭКГ этому моменту приблизительно соответствует так называемый зубец *T*.

Наименьшее давление в аорте, которое наблюдается в конце диастолы, называется *диастолическим давлением* и составляет в норме 70 – 90 мм рт. ст. Разность между максимальным (систолическим) и минимальным (диастолическим) давлениями (именно эти две фиксируются известными медицинскими приборами, измеряющими артериальное давление, например, 120 на 80) называется *пульсовым давлением* – в норме оно должно лежать в пределах 30 – 50 мм. рт.ст.

Динамика изменения объема и давления в левом желудочке может быть проиллюстрирована на следующим рисунком 1.5, на котором хорошо видны все фазы сердечного цикла.

Отрезок АВ здесь соответствует фазе быстрого наполнения, длительность этой фазы в среднем 0.12 сек.

ВС – фаза медленного наполнения, длительность (вместе с систолой предсердий) 0.38 сек.

CD – фаза изоволюмического (изометрического) сокращения, длительность – 0.07 сек.

DE – фаза быстрого изгнания, длительность 0.09 сек.

EF – фаза медленного изгнания, длительность 0.13 сек.

FA – фаза изоволюмического расслабления, длительность 0.07 сек.

Систола на рис. 1.5 изображается линией CDEF (общая длительность систолы – 0.29 сек), тогда как диастоле соответствует линия FABC (общая длительность диастолы – 0.57 сек).

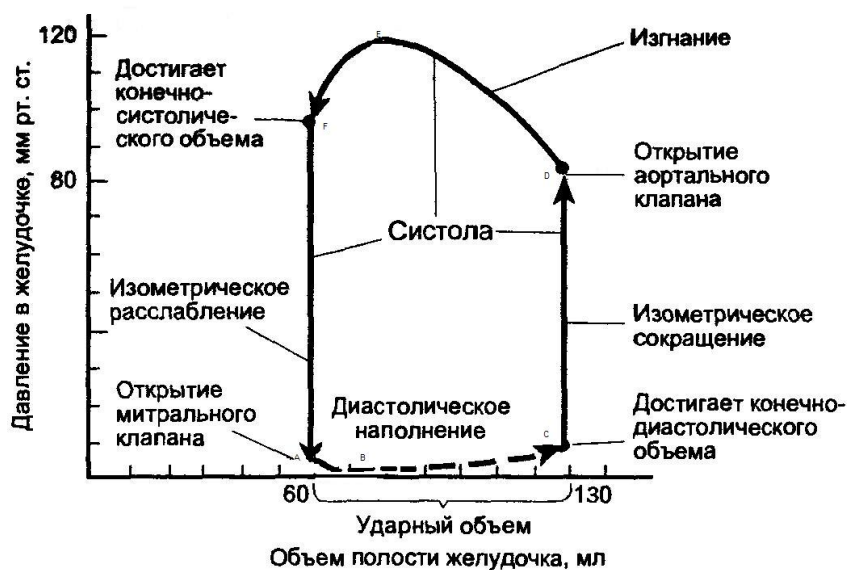


Рис 1.5. Диаграмма *давление-объем* для левого желудочка

Площадь ограниченная замкнутой кривой на диаграмме, представляет собой механическую работу, которую сердце совершает над кровью за время одного цикла. Эта работа ориентировочно равна 0.8 Дж, т.е. полезная механическая мощность сердца в спокойном состоянии составляет около 1 Вт.

Что касается работы **правого** отдела сердца, то она происходит синхронно с работой левого, и отличие состоит в том, что уровни давлений в малом круге кровообращения (из-за малого сопротивления легких) гораздо ниже, чем в большом: максимальное систолическое – 24 мм рт. ст. минимальное диастолическое – всего 8 мм рт. ст.

Контрольные вопросы к § 1.3

1. Как называются две основные части сердечного цикла?
2. Опишите основные фазы диастолы желудочков.
3. Опишите основные фазы систолы желудочков.
4. Что означает фраза "давление 120 на 80, пульс 70"?
5. Чем отличаются (и в чем совпадают) гемодинамические параметры большого и малого кругов кровообращения?

6. Изобразите и объясните диаграмму "давление-объем" в левом желудочке.
7. Изобразите на одном графике ход изменения давлений в левом желудочке и аорте.
8. Каким моментам сердечного цикла соответствуют I и II тоны сердца?

§ 1.4. Электрическая активность сердца

Насосная функция сердца может осуществляться лишь в случае, когда волокна сердечной мышцы (миокарда) сокращаются более или менее одновременно (синхронно). Несинхронные (хаотические) сокращения приводят к тяжелому состоянию – фибрилляции.

Требуемая согласованность сокращения частей миокарда обеспечивается специальной автономной проводящей системой сердца, которая периодически возбуждает сначала волокна предсердий, а затем – после особой задержки – возбуждение быстро охватывает все части желудочков.

Исходный ритм с частотой до 100 имп./мин спорадически генерируется (см. рис. 1.6) в синусовом (синоатриальном) нервном узле – САУ, который расположен в стенке правого предсердия. Волны возбуждения предсердий доходят до атриовентрикулярного узла – АВУ, где задерживаются на время 0.06 – 0.12 сек, пока не закончится сокращение волокон предсердий. Далее возбуждение быстро распространяется по ножкам пучка Гиса, состоящего из тонких волокон Пуркинье, и происходит синхронное сокращение всех мышц правого и левого желудочков. Затем вся последовательность возбуждения повторяется в следующем сердечном цикле.

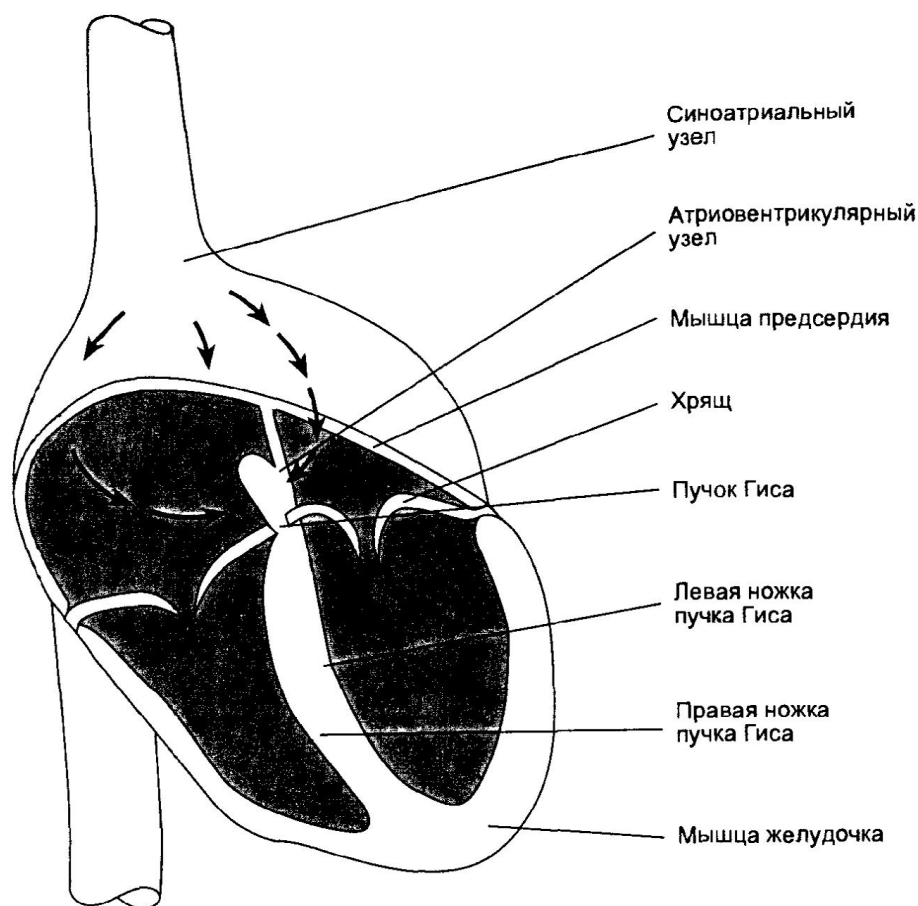


Рис. 1.6. Проводящая система сердца

Возбуждение сердечной мышцы сопровождается электрической активностью клеток миокарда, которые в некотором агрегированном виде регистрируются на ЭКГ.

Поясним, что между двумя сторонами мембраны любой клетки всегда имеется электрический потенциал, создаваемый разницей концентраций ионов калия, натрия и кальция внутри и вне клетки и имеющий величину от -90 мВ в состоянии покоя до $+20$ мВ (с положительным потенциалом на **внешней** поверхности клетки) в состоянии **деполяризации**. Это возбужденное состояние сопровождается активным сокращением, продолжается около 0.2 сек, и в этот период (называемый **абсолютно рефрактерным**) клетка неспособна к следующему возбуждению. Затем происходит **реполяризация** – возвращение к исходному отрицательному потенциалу и клетка готова к следующему циклу.

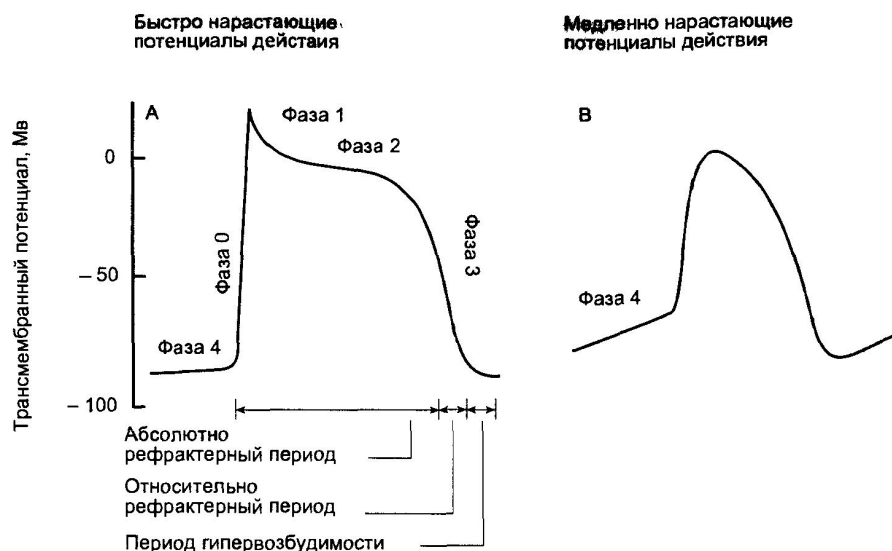


Рис. 1.7. Деполяризация, реполяризация клеток миокарда и изменения трансмембранного потенциала

Одновременно в сердце происходит возбуждение многих миллионов клеток и на кардиограммах регистрируется некоторый результирующий потенциал, который зависит от последовательности и времени возбуждения различных участков миокарда, а также от места присоединения электродов к поверхности тела и электропроводности различных его частей.

В 1903 г. нидерландский физиолог Эйнтховен разработал первую конструкцию электрокардиографа, пригодную для клинической практики, за что в 1924 г. был удостоен Нобелевской премии. Он предложил три так называемых **стандартных** отведения (рис. 1.9): I - между правой и левой рукой, II - между правой рукой и левой ногой, III - между левой рукой и левой ногой (правая нога при этом заземляется, т.е. ей придается нулевой потенциал). Они отличаются друг от друга амплитудами и формой регистрируемых кривых, но содержат все основные элементы, отражающие (как бы с разных сторон) электрическую активность клеток сердечной мышцы. Кроме этих классических отведений в современных электрокардиографах применяются также **усиленные** отведения Гольденбергера и **грудные** отведения Вильсона.

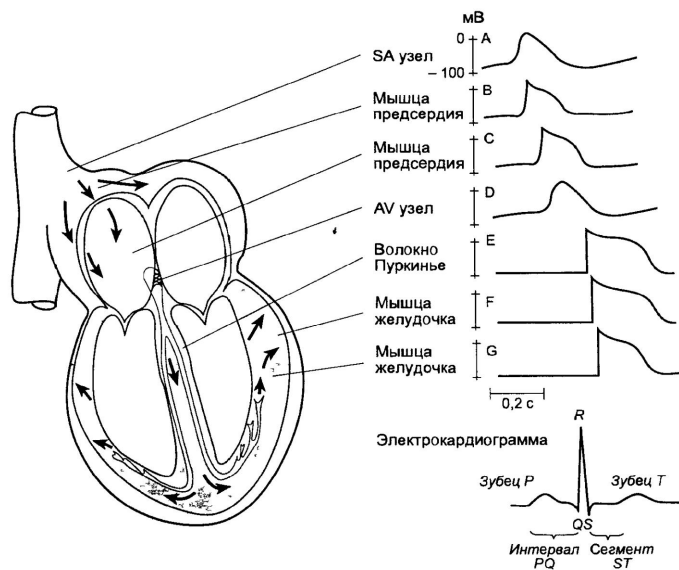


Рис. 1.8. Охват возбуждением отделов сердца

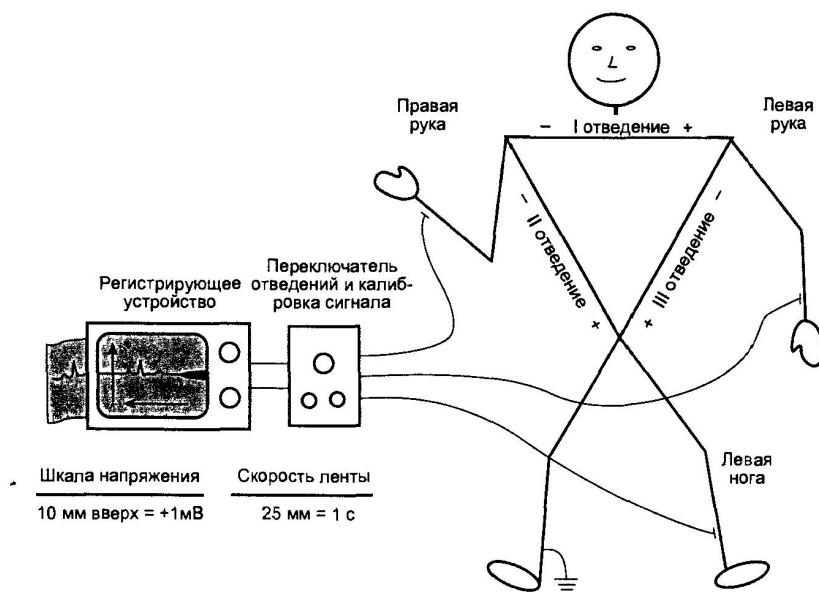


Рис. 1.9. Стандартные отведения Эйнтховена

Основными элементами ЭКГ являются зубец P, комплекс QRS и зубец T, вызываемые соответственно деполяризацией предсердий, деполяризацией желудочков и реполяризацией желудочков (рис. 1.10).

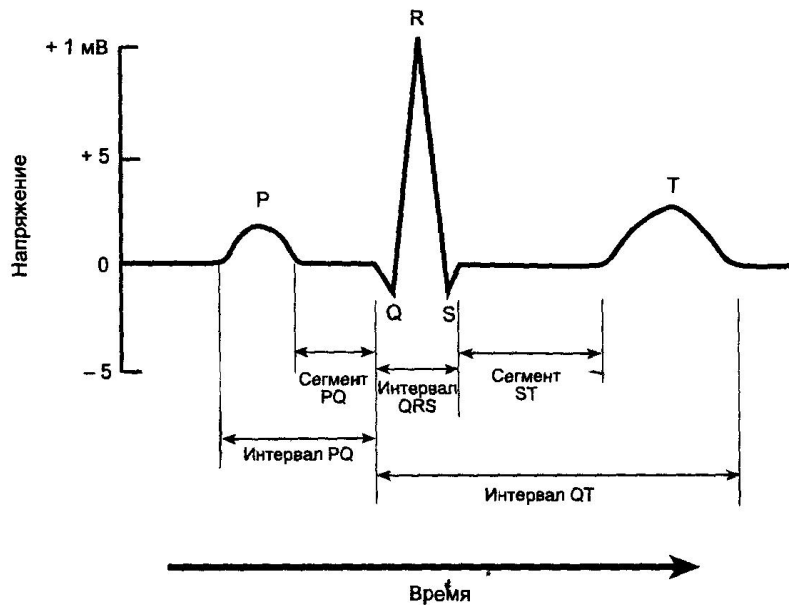


Рис. 1.10. Идеализированная кардиограмма здоровых людей

Расположение на временной оси, конфигурация и амплитуда отдельных зубцов показывают правильность (или нарушения) цикла сердечного сокращения и служат важными показателями для диагностики кардиологических заболеваний.

В норме расстояние между последовательными комплексами *QRS* должна составлять 0.8 - 1.0 сек, а их длительность - не более 0.12 сек, что свидетельствует о быстрой деполяризации желудочков посредством нормальной функции проводящей системы. Каждому комплексу *QRS* должен предшествовать зубец *P* правильной конфигурации, свидетельствующий о том, что возбуждение исходит из суноатриального узла, длительность интервала *PQ* не должна превосходить 0.2 сек. Зубец *T*, указывающий на реполяризацию клеток стенок левого желудочка, имеет также положительную полярность (как и у зубцов *R* и *P*). Данный факт не вполне понятен, поскольку реполяризация - это процесс, обратный деполяризации. Предполагается, что волна реполяризации движется в обратном направлении и первыми реполяризуются те клетки, которые позднее деполяризовались. Однако, по мнению профессора В.Н. Фатенкова, зубец *T* отражает деполяризацию других слоев миокарда, сокращение которых уменьшает продольный размер полости, соответственно увеличивая диаметр полости, что способствует более полному наполне-

нию желудочка в фазе диастолы. Во всяком случае, всякие нарушения зубца *T* свидетельствуют о серьезном нарушении работы сердца.

Контрольные вопросы к § 1.4

1. Какова функция проводящей системы сердца?
2. Где расположен автономный водитель ритма сердца?
3. Каково назначение предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного) узла?
4. Каково назначение пучка Гиса?
5. Что происходит в клетке в фазе деполяризации?
6. Что такое абсолютно рефрактерный период?
7. Что происходит в клетке в фазе реполяризации?
8. Почему амплитуда ЭКГ на поверхности тела не превышает 1 мВ, тогда как трансмембранный потенциал достигает 90 мВ?
9. Изобразите нормальную ЭКГ. Назовите ее основные зубцы с указанием соответствующих тонов на фонокардиограмме.
10. Каким сократительным и гемодинамическим процессам соответствует зубец P?
11. Каким процессам в миокарде соответствует комплекс QRS? Какова в норме длительность этого комплекса?
12. Каким процессам в миокарде соответствует зубец T на кардиограмме?
13. Какой величины не должна превосходить длительность сегмента PQ?

§ 1.5. Основы строения сосудистой сети

Кровь после выхода из аорты последовательно протекает через множество различного типа сосудов: **артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены**. Типичные значения физических характеристик сосудов разных видов приведены в таблице (рис. 1.11).

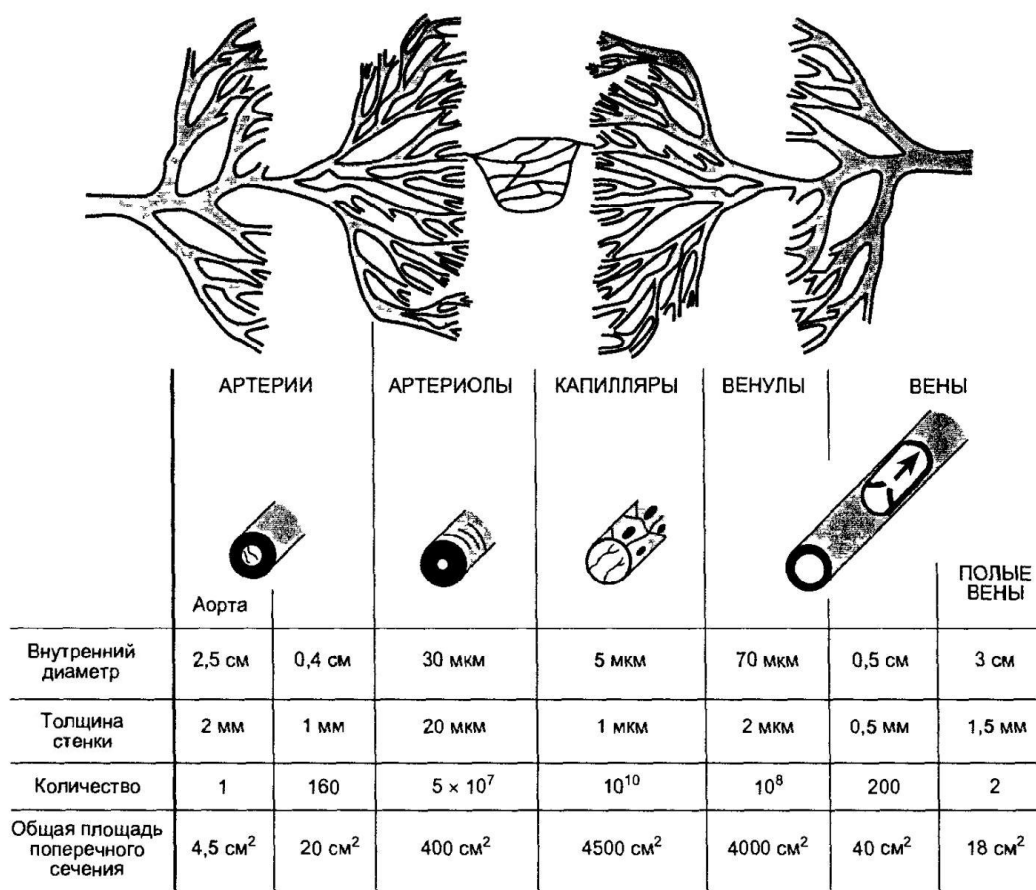


Рис. 1.11. Структура периферической сосудистой системы

Артерии имеют достаточно эластичные стенки и могут расширяться, запасая в себе некоторое количество крови, изгоняемой во время систолы, и затем за счет пассивного упругого сокращения снабжая этой кровью удаленные органы во время диастолы. Самой крупной артерией является аорта, внутренний диаметр составляет около 25 мм. По мере отделения каждой новой ветви внутренний диаметр артерий уменьшается (диаметр самых мелких артерий равен 0.1 мм). Последовательное разделение артерий приводит к экспоненциальному росту их числа.

Артериолы имеют меньший диаметр, чем артерии, и другое строение стенок. Стенки артериол содержат много гладкомышечных клеток, и поэтому артериолы могут активно изменять свой диаметр, регулируя тем самым кровоток через периферические органы.

Капилляры являются самыми мелкими сосудами, для прохождения через них эритроциты с диаметром 7 мкм должны деформироваться. Толщина стенки капилляра составляет всего 1 мкм, а средняя длина – около 0.5 мм. Число капилляров настолько велико (10 миллиардов), что общая поверхность стенок капилляров, через которые осуществляется обмен веществ между кровью и межклеточной жидкостью, составляет более 100 кв. метров.

После прохождения капилляров кровь собирается в **венулы** и **вены** и возвращается в правое предсердие. Венозные сосуды имеют очень тонкие стенки, содержащие гладкомышечные клетки и поэтому способные как к активному сокращению, так и к эластичному сокращению. Важно отметить, что многие венозные сосуды (особенно крупные) имеют клапаны (сфинктеры), препятствующие обратному току крови в венах.

Особое место в ССС занимает подсистема **коронарных (венечных)** сосудов, питающая кровью саму сердечную мышцу (миокард). Правая и левая коронарные артерии берут начала в синусах (впадинах), расположенных непосредственно в корне аорты и перекрывааемых при открытом аортальном клапане. Коронарные артерии имеют многочисленные ответвления к стенкам предсердий и желудочков. Отток крови из миокарда происходит в венечный синус, передние вены сердца и особые вены, впадающие непосредственно в правое сердце.

Из рисунка 1.15 видно, что коронарные артерии пропускают неодинаковые количества крови в разных фазах сердечного цикла: кровоток в левой венечной артерии практически прекращается во время систолы, когда механическое напряжение пережимает сосуды стенки левого желудочка, особенно в ее эндокардиальной части, примыкающей к наполненной кровью полости. Именно в этой зоне и происходят ишемические процессы, кульминацией которых является инфаркт миокарда. В правой же части сердца из-за низкого давления в ней развиваются гораздо меньшие напряжения, и поэтому кровоток в правой коронарной артерии во время систолы даже увеличивается.

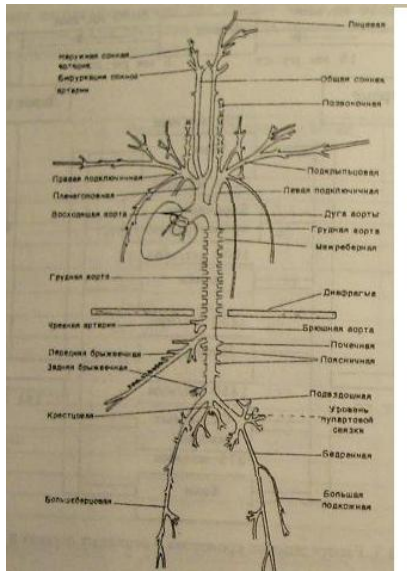
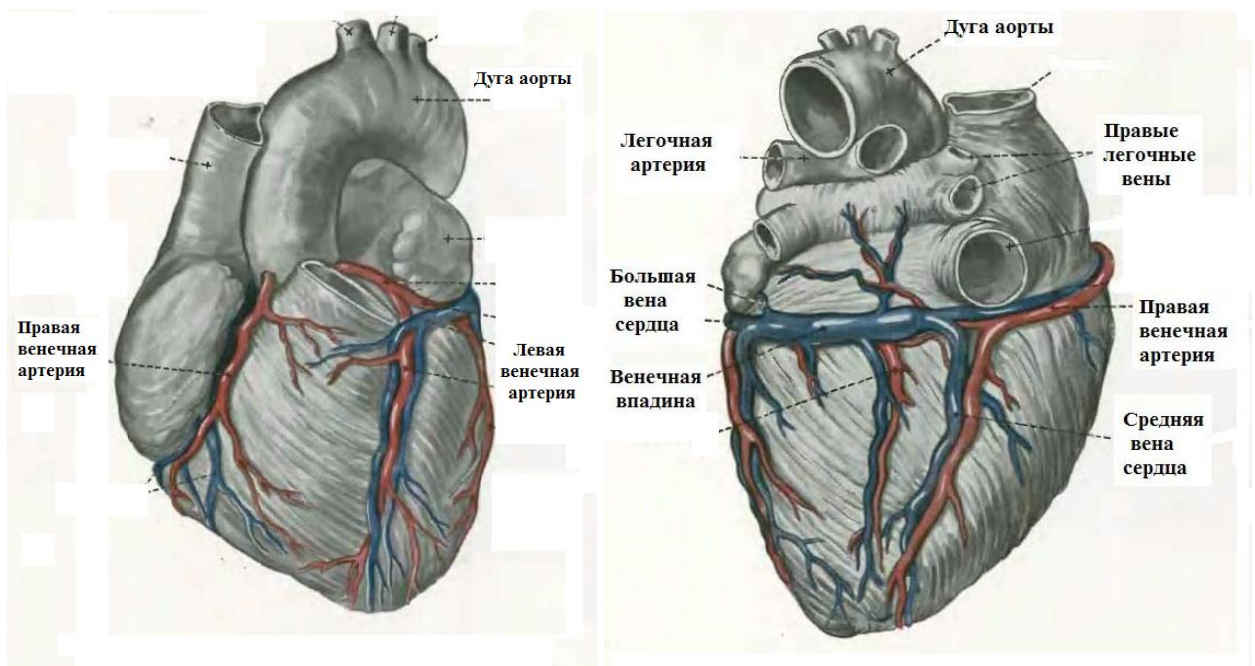


Рис. 1.12. Схема артериального дерева сосудов собаки



Рис. 1.13. Прохождение эритроцитов через капилляр



А

Б

Рис. 1.14. Артерии и вены сердца:

А – вид спереди, Б – вид сзади

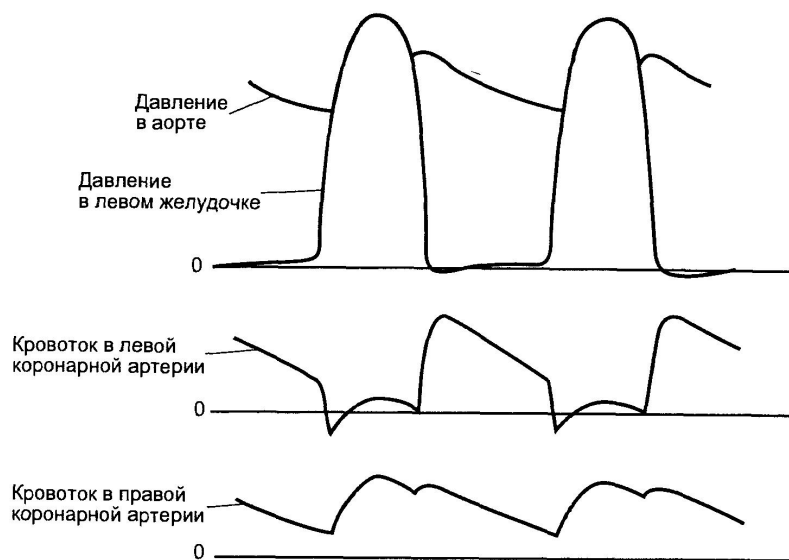


Рис. 1.15. Кровоток в коронарных артериях (синхронно с давлениями в аорте и левом желудочке)

Контрольные вопросы к § 1.5

1. Каково назначение и размеры аорты?
2. Сколько артериол имеет сосудистая система, каково их назначение и суммарное поперечное сечение?
3. Какие процессы происходят в капиллярах, каково их число и суммарная площадь стенок?
4. За счет каких сил происходит возврат крови по венам к сердцу?
5. Как осуществляется кровоснабжение самой сердечной мышцы?

§ 1.6. Основные патологии деятельности ССС

Гемодинамический шок – состояние, возникающее во всех случаях, когда имеет место общее значительное уменьшение кровоснабжения тканей организма. При этом резко нарушается функциональная активность миокарда (или она становится неадекватной), артериальное давление и мозговой кровоток снижаются, даже при полной активации всех компенсаторных механизмов ССС.

Хроническая застойная сердечная недостаточность имеет место в случаях, когда по каким-либо причинам снижена функция желудочков. Минутный объем сердца и, как следствие, артериальное давление при этом уменьшены.

Артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь – состояние, характеризующееся повышенными значениями артериального давления (выше 140/90 - у больных в возрасте 18-59 лет, и 160/95 - у лиц старше 60 лет). Первичное расстройство, вызвавшее гипертензию, в 90 % случаев остается неизвестным.

Ишемическая болезнь сердца наблюдается во всех случаях, когда коронарный кровоток падает ниже того уровня, который требуется для удовлетворения метаболических потребностей миокарда. Наиболее частой причиной ишемии миокарда является **атеросклероз** коронарных сосудов, при котором на стенках артерий образуются локальные липидные (жировые) отложения, называемые бляшками, вызывающие значительное уменьшение просвета артерий.

Ишемия миокарда не только снижает насосную функцию сердца, но часто приводит к изнурительной боли в груди, называемой **стенокардией**, чаще возникающей при физической нагрузке.

Инфаркт миокарда – это омертвление (**некроз**) участка сердечной мышцы, вызванное закупоркой (**тромбоз**) питающего коронарного сосуда. На месте омертвевшего участка сердечной мышцы постепенно (в течение нескольких недель) образуется рубцовая соединительная ткань. Очень часто инфаркт миокарда возникает внезапно и проявляется весьма отчетливыми негативными симптомами, но точно ИМ диагностируется по изменениям ЭКГ и биохимических показателей.

Аритмии – разнообразные нарушения процессов возбуждения миокарда, проявляющиеся на ЭКГ. Существует несколько видов таких нарушений: пароксизмальная **тахикардия** (частота сокращений сердца повышена), атриовентрикулярная **блокада** (часть нервных импульсов не проходит через АВ-узел, вследствие чего частота сокращений желудочков в 2 или даже в 3 раза ниже, чем предсердий), **фибрилляция** предсердий (полная утрата синхронизации возбуждения мышц предсердий, при этом желудочки сокращаются совершенно нерегулярно), **мерцательная** аритмия (каждые 2-3 сердечных цикла наблюдаются двойные сокращения желудочков), **экстрасистолия** (дополнительные – вне нормального ритма – сокращения желудочков, вызываемые нервными импульсами, исходящими из патологического очага, расположенного в самом желудочке, а не из предсердия).

Патология клапанов сердца – недолжная работа клапанов, приводящая к нарушению насосной функции сердца, обычно сопровождается патологическими звуками (**шумы в сердце**). **Стеноз** (сужение) приводит к увеличению сопротивления кровотоку, **недостаточность** – наличие обратного кровотока через аортальный или митральный клапаны вызывает повышение давления в камерах сердца и резко ухудшает всю гемодинамику.

Контрольные вопросы к § 1.6

1. Сравните состояния гемодинамического шока и сердечной недостаточности.
2. В чем отличие гипертонии от ишемии?
3. Что представляет собой инфаркт миокарда?
4. Назовите виды аритмий.
5. Каковы причины и основные этапы ИМ?
6. Стеноз и недостаточность сердечных клапанов.
Их влияние на гемодинамику.

ГЛАВА 2. ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ССС

§ 2.1. Основы механики жидкостей

Равнодействующая \vec{F} всех сил, действующих на произвольно выбранную в некотором малую плоскую площадку, в первом приближении пропорциональна площади S площадки. Предел отношения \vec{F} к S при $S \rightarrow 0$ называется **напряжением** $\vec{\sigma}$. Вектор $\vec{\sigma}$ имеет нормальную (перпендикулярную) и касательную (вдоль площадки) составляющие, которые именуются соответственно **давлением** p и **вязким напряжением** σ_τ .

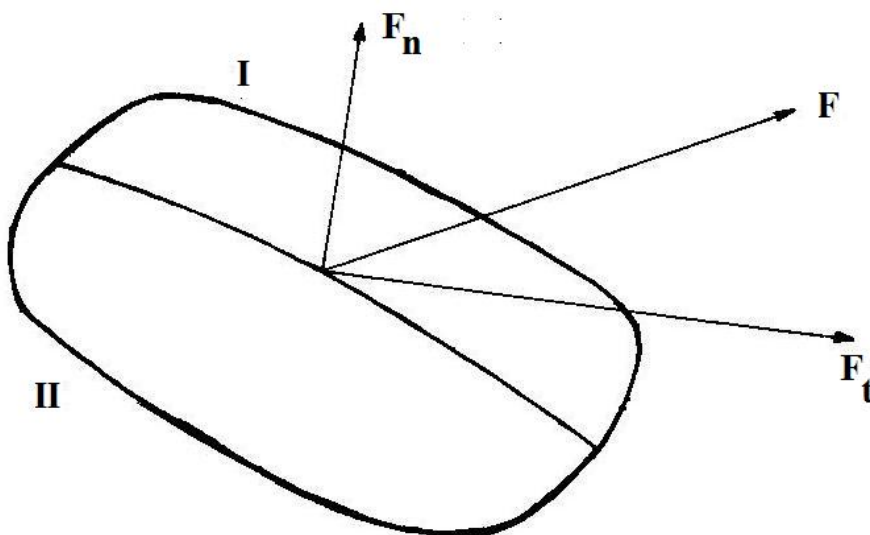


Рис. 2.1. Силы и напряжения в движущейся жидкости

В покоящейся жидкости (**гидростатика**, рис. 2.1) касательные напряжения отсутствуют, а разность давлений в любых двух точках А и В равна работе (отнесенной к единице объема) по перемещению элементарного объема из А в В. В частности, в гравитационном поле, создаваемом земным тяготением

$$p(B) - p(A) = \rho(\vec{g}, \vec{AB}) = \rho g(h_B - h_A), \quad (1)$$

где ρ - плотность жидкости (плотность крови можно считать постоянной и равной в системе СИ ($\text{м}\cdot\text{кг}\cdot\text{сек}$) $\rho_{\text{крови}} = 1060 \text{ кг/м}^3$), \vec{g}, g - вектор и абсолютное значение ускорения свободного падения ($g = 9.81 \text{ м/сек}^2$), h_A, h_B - высоты точек А и В, отсчитываемые по вертикали **вниз** от одного и того же горизонтального уровня.

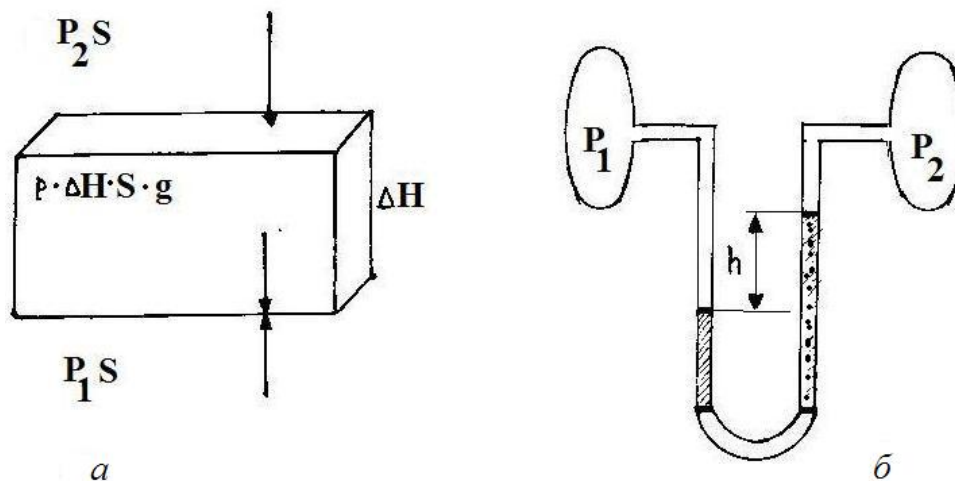


Рис. 2.2. Гидростатические силы

Касательное напряжение (рис. 2.3) в **НЬЮТОНОВСКОЙ** жидкости пропорционально градиенту касательной составляющей скорости

$$\sigma_{\tau} = \mu \frac{dU_{\tau}(z)}{dz} = \rho \nu \frac{dU_{\tau}(z)}{dz}, \quad (2)$$

где $U_{\tau}(z)$ - касательная компонента вектора скорости, ось z направлена перпендикулярно площадке, а параметры μ , $\nu := \mu/\rho$, характеризующие вязкие свойства конкретной жидкости, называются соответственно **физической** вязкостью (или просто **вязкостью**) и **кинематической** вязкостью.

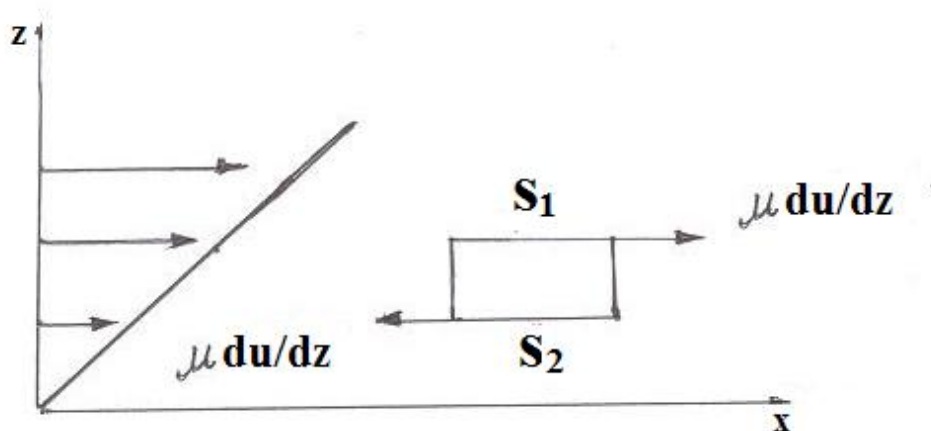


Рис. 2.3. Касательные силы в движущейся жидкости

Единицей вязкости μ в СИ служит 1 кг/м·сек, которая в 10 раз больше употреблявшейся ранее единицы вязкости в системе СГС (см·г·сек), называвшейся **пуаз**. Экспериментально установлено, что чистая вода ведет себя как ньютоновская жидкость с вязкостью, которая при 20 °С составляет примерно 1 сантипуаз, т.е. 10^{-3} единиц СИ. Соответственно, **кинематическая** вязкость воды $\nu_{\text{воды}} = 10^{-6} \text{ м}^2/\text{сек} = 10^{-2} \text{ см}^2/\text{сек} = 10^{-2} \text{ стокс (ст.)}$.

Кровь можно рассматривать как **суспензию** (взвесь эритроцитов в плазме), вязкость которой при больших и средних значениях скорости сдвига в 4 – 7 раз больше вязкости воды. При малой скорости вязкость крови резко возрастает (до 1 пуаза, т.е. примерно в 200 раз), что связано с агрегированием красных кровяных телец в так называемые **монетные столбики** (рис. 2.4), существенно повышающие сопротивление протеканию крови. Поэтому постоянство вязкости крови (ньютоновость) имеет место **только** в крупных и средних сосудах, но никак не в артериолах и капиллярах (рис. 2.5).

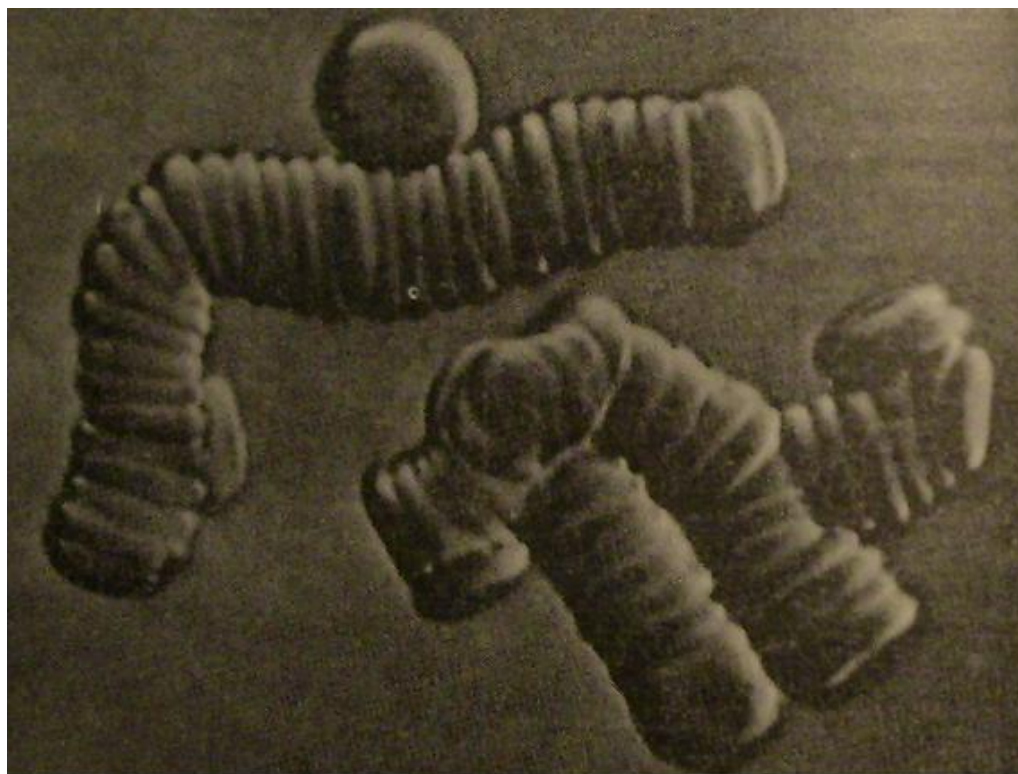


Рис. 2.4. Микрофотография агрегирования эритроцитов в монетные столбики

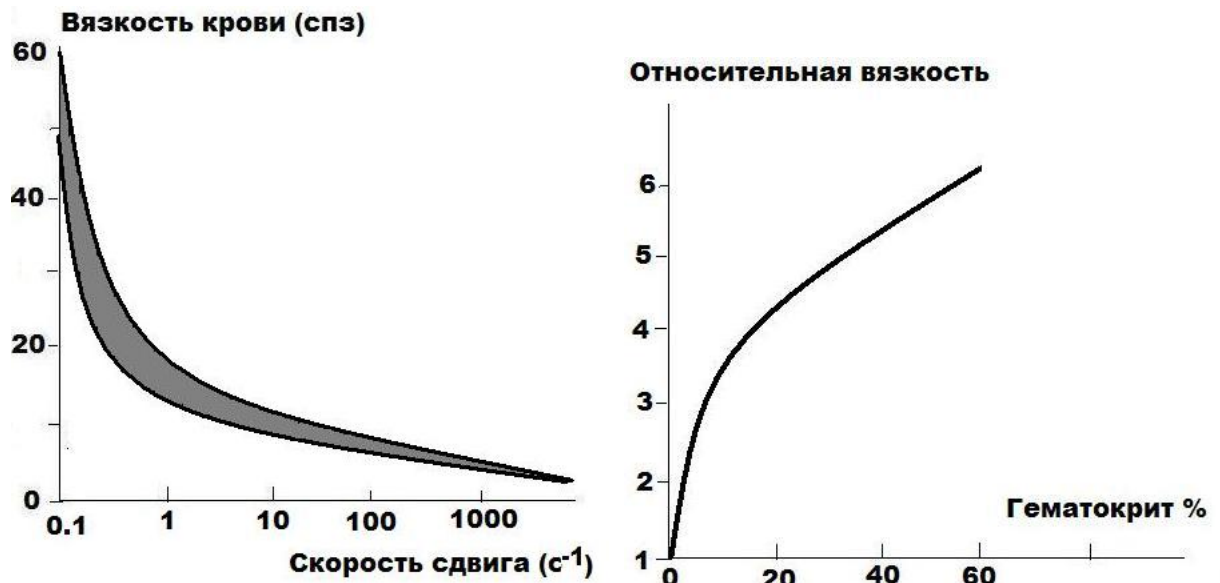


Рис. 2.5. Зависимость вязкости крови от скорости сдвига и гематокрита (процентного содержания эритроцитов)

Контрольные вопросы и задачи § 2.1

1. Как отличаются давления в разных точках покоящегося объема жидкости?
2. Что такое ньютоновская жидкость и что такое ее вязкость?
3. В чем различие между физической и кинематической вязкостью?
4. Чему равно экспериментальное значение вязкости и кинематической вязкости воды?
5. Можно ли кровь считать ньютоновской жидкостью во всем диапазоне скоростей?
6. Чему равно экспериментальное значение вязкости и кинематической вязкости крови при средних значениях скорости в сосуде?
7. Как и почему изменяется вязкость крови при очень малых скоростях?
8. Какова вязкость крови в разных системах единиц?

§ 2.2. Уравнения гидродинамики

В крупных кровеносных сосудах, диаметр которых значительно больше размеров эритроцитов, течение крови в принципе может быть описано классическим векторным **уравнением Навье – Стокса**, первое из которых есть уравнение неразрывности несжимаемой жидкости, а второе представляет собой закон Ньютона для элементарного объема жидкости

$$\operatorname{div} \vec{V} = 0, \quad (3)$$

$$\rho \left(\frac{d\vec{V}}{dt} + (\vec{V}, \nabla) \vec{V} \right) = -\operatorname{grad} p + \mu \Delta \vec{V}, \quad (4)$$

где \vec{V} - вектор скорости, $\nabla := (\partial/\partial x, \partial/\partial y, \partial/\partial z)$ - символический оператор Гамильтона, p - давление, ρ и μ - плотность и вязкость жидкости, $\Delta := \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2 + \partial^2/\partial z^2$ - оператор Лапласа.

В случае **стационарных**, т.е. не зависящих от времени, течений из уравнений (3), (4) следуют соотношения между сечениями тонких трубок S , скоростями U вдоль линий тока, давлениями p , высотами h :

$$U_1 S_1 = U_2 S_2; \quad P_1 + \frac{\rho U_1^2}{2} + \rho g h_1 = P_2 + \frac{\rho U_2^2}{2} + \rho g h_2, \quad (5)$$

которые выражают физические законы сохранения массы и механической энергии в отсутствие трения, т.е. при $\mu = 0$ (закон Бернулли). Эти зависимости иллюстрируют рис 2.6 и 2.7.

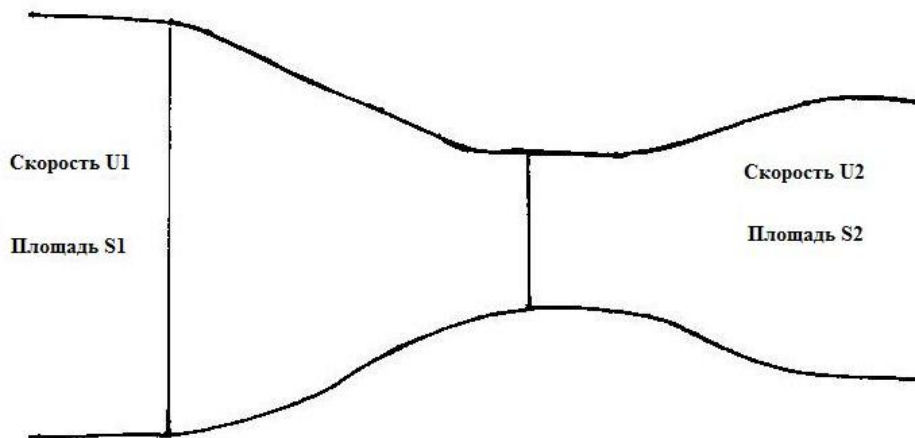


Рис. 2.6. Изменение скорости течения в участках трубки с разным поперечным сечением

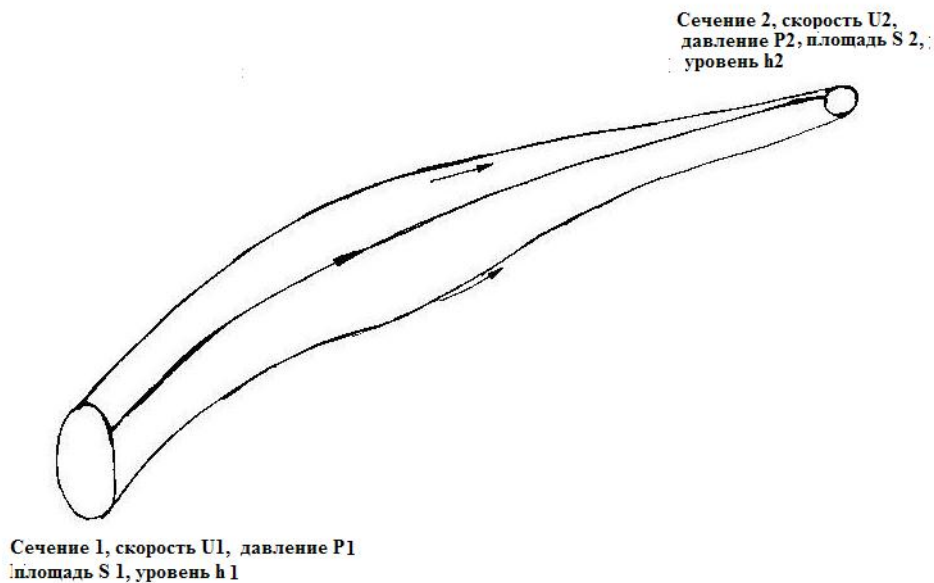


Рис. 2.7. Закон Бернулли для трубки тока

Заметим, что скорость крови на стенках является неизвестной величиной, зависящей от движения самой стенки. Поэтому сложные уравнения Навье – Стокса редко используются при исследовании течений крови в сосудах, поскольку во многих случаях необходимо учитывать упругость стенок и их смещение.

Важнейшим (и практически единственным) случаем, когда уравнения (3)-(4) допускают точное аналитическое решение, является так называемое **течение Пуазейля** в длинном жестком прямом (неизогнутом) цилиндрическом сосуде постоянного радиуса r , вектор скорости которого не меняется со временем (установившийся режим). Если направить ось x по оси цилиндра, а y, z – перпендикулярно ей, то решением системы Навье – Стокса может служить набор функций

$$\frac{dp(x)}{dx} = -\frac{4\mu V}{r^2}; \quad V_x = V\left(1 - \frac{y^2 + z^2}{r^2}\right), \quad V_y = 0, \quad V_z = 0; \quad (6)$$

где $V = \text{const}$ - скорость на оси цилиндра (= максимум скорости в сосуде). Данное решение удовлетворяет **условию прилипания** на стенке цилиндра: $\vec{V}|_{y^2+z^2=r^2} = \vec{0}$. Интегрирование $V_x(y, z)$ по поперечному сечению сосуда $y^2 + z^2 \leq r^2$ приводит к формуле Пуазейля для суммарного объема, протекающего через сечение трубки в единицу времени (кровотока)

$$Q = \frac{\pi V r^2}{2} = -\frac{dp(x)}{dx} \frac{\pi r^4}{8\mu} \quad (7)$$

Знак "—" указывает на тот естественный факт, что перенос вещества происходит в сторону уменьшения (а не увеличения) давления.

Введем теперь очень важный в гидродинамике безразмерный параметр – **число Рейнольдса**, показывающее отношение инерционных сил к вязким, и равное

$$Re := V \cdot r / \nu. \quad (8)$$

Эксперименты показывают, что при $Re < 1700$ течение Пуазейля, описываемое соотношениями (6), является **ламинарным** (плавным, устойчивым) и происходит без завихрений, наоборот, при $Re > 1700$ наблюдаются хаотические завихрения и движение жидкости становится **турбулентным**.

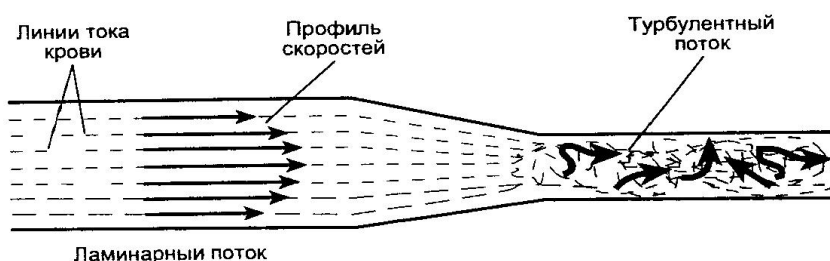


Рис. 2.8. Ламинарное и турбулентное течение

Из рисунка 2.8 видно, что первоначально ламинарный пуазейлевский (параболический) профиль скорости при достаточно быстром уменьшении радиуса (что в силу неразрывности приводит к квадратичному увеличению скорости и, таким образом, к возрастанию числа Рейнольдса) переходит в неупорядоченный турбулентный режим с компонентами скорости, перпендикулярными оси потока, что резко увеличивает градиент давления.

Выбирая типичные для средних сосудов значения $V = 0.1$ м/сек., $r = 10^{-3}$ м и учитывая, что $\nu_{\text{крови}} = 5 \cdot 10^{-6}$ м²/сек., приходим к выводу, что во всех сосудах $Re < 1000$, т.е. течение далеко от турбулентности. Исключение составляют аорта ($r = 10^{-2}$ м) и крупнейшие артерии, скорость кровотока по которым достигает 1.5 м/сек, число Рейнольдса в них доходит до 75000, и следовательно, в них может возникать турбулентность (особенно при наличии повреждений стенок).

Контрольные вопросы к § 2.2

1. Почему классическое уравнение Навье – Стокса малоприменимо к задачам гемодинамики?
2. Что такое течение Пуазейля? Запишите и изобразите профиль скоростей в сечении трубки.
3. Как зависит кровоток в цилиндрическом сосуде от его длины, внутреннего радиуса и разности давлений на входе и выходе?
4. В чем отличие между ламинарным и турбулентным течениями?
5. Что такое число Рейнольдса и при каких его значениях течение жидкости будет ламинарным?
6. Возникает ли турбулентность в каких-либо частях ССС?
7. Запишите закон Бернулли и стационарное уравнение квазиодномерного приближения.

Расчетные задачи к § 2.2

1. При какой величине кровотока течение в трубке внутреннего радиуса 2 мм может стать турбулентным?
2. Тот же вопрос для случая, когда по сосуду протекает вода.
3. Какой должна быть разность давлений на концах артерии радиуса 4 мм и длины 30 см, чтобы минутный расход через нее равнялся 1 л/мин?
4. Вычислить объем крови, протекающий за 1 сек через артериолу с внутренним радиусом 50 мкм и длины 1 мм, если разность давлений на ее концах равна 5 мм рт.ст.?

§ 2.3. Законы гидравлики

Любой участок сосуда (рис. 2.9) можно рассматривать как цилиндрическую трубку длины L радиуса r , по которой течет кровь.

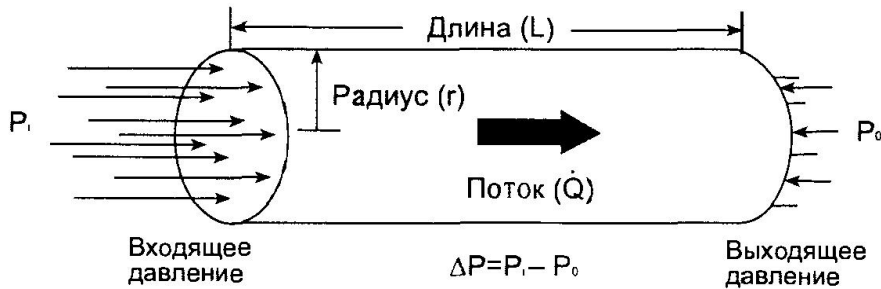


Рис. 2.9. Течение крови по отрезку сосуда

Формулы (5), описывающие течение Пуазейля, позволяют заключить, что величина кровотока Q , т.е. объема крови (в мл), протекающего через сосуд в единицу времени (1 сек.), пропорциональна разности давлений на входе и выходе трубы ΔP , четвертой степени радиуса и обратно пропорциональна длине трубы

$$Q = \frac{\pi \Delta P r^4}{8\mu L}, \quad (9)$$

где Q = кровоток (мл/мин), ΔP = градиент давления, т.е. разность давлений на входе и выходе (в физиологии давление чаще всего измеряется в миллиметрах ртутного столба - 1 мм рт.ст. = 133 Па, 1 Па = 1 Н/м² – единица давления в системе СИ (м·кг·сек⁻²)), L – длина трубки (см), r – внутренний радиус трубки (см), μ – вязкость крови, которая в "физиологической" системе единиц (размеры - в см, давление - в мм. рт. ст., время - в минутах) равна 24 физиол.ед., тогда как в "стандартной" системе СИ $\mu = 5 \cdot 10^{-3}$ кг/м·сек, а в "физической" системе СГС $\mu = 0.05$ пуаза.

Это уравнение применимо только к ламинарным (без завихрений) течениям жидкости по трубке с жесткими несуживающимися стенками. В частности, в турбулентном режиме разность давлений пропорциональна не кровотоку, а его квадрату и может значительно превышать значения, рассчитанные по формулам ламинарного течения.

Из уравнения (9) видно, что увеличение кровотока может быть достигнуто как повышением градиента давления, так и увеличением внутреннего радиуса трубки. Оба этих механизма регулирования кровотока имеют большое значение в физиологии.

Вводя так называемое гидравлическое сопротивление, которое в простом случае течения Пуазейля определяется формулой

$$R := \frac{8\mu L}{\pi r^4}, \quad (10)$$

мы приходим к соотношениям между градиентом давления и кровотоком в сосуде, полностью аналогичным закону Ома для электрического тока

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad \text{или, другими словами,} \quad \Delta P = Q \cdot R, \quad (11)$$

где кровоток Q соответствует силе электрического тока I , проходящего по проводнику, а ΔP — падению напряжения U на сопротивлении R . Формулы для гидравлического и электрического сопротивлений также аналогичны, но электрическое сопротивление обратно пропорционально квадрату, а гидравлическое — **четвертой степени** радиуса трубки.

Заменяя вязкость в (10) ее значением, мы можем записать соотношения (11) между кровотоком и падением давления в отрезке сосуда в следующем виде:

$$Q = \lambda \frac{r^4}{L} \Delta P, \quad \text{т.е.} \quad \Delta P = \lambda^{-1} \frac{L}{r^4} Q; \quad (12)$$

$$\lambda = \frac{\pi}{8\mu} \approx 60 \text{ физиол. ед.}, \quad \lambda^{-1} \approx 0.0166 \text{ физиол. ед.}$$

В конкретном примере, когда длина сосуда $L = 1$ см, внутренний радиус $r = 1$ мм = 0.1 см, по формуле (11) находим, что для поддержания в сосуде кровотока $Q = 60$ мл/мин разность давлений на входе и выходе сосуда должна составлять 1 мм рт. ст.

Основное уравнение гидравлики (11) применимо не только к одиночному сосуду, но и к **стационарным** течениям в разветвляющейся сети трубок и даже во всей системе кровообращения в целом. При этом оказывается, что эквивалентное гидравлическое сопротивление R^* сосудов большого круга составляет около

$$R^* \approx 60 \text{ физиол. ед.} = 133 \cdot 10^6 \frac{\text{кг}}{\text{м}^2 \cdot \text{сек.}} = 133 \cdot 10^5 \frac{\text{г}}{\text{см}^2 \cdot \text{сек.}} \quad (13)$$

Подобно соединению резисторов в электрических схемах (рис. 2.10), гидравлические сопротивления складываются при **последовательном** соединении; при **параллельном** же соединении складываются проводимости, т.е. величина, обратная к общему сопротивлению параллельно соединенных трубок равна сумме обратных величин к сопротивлениям отдельных трубок

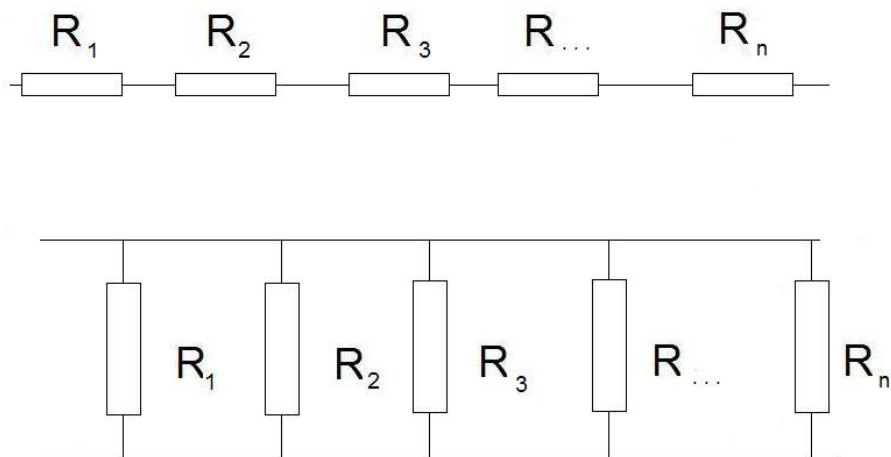


Рис. 2.10. Последовательное и параллельное соединение сосудов (гидравлических проводников)

$$R_{\text{Посл}} = R_1 + R_2 + \dots + R_n; \quad \frac{1}{R_{\text{Пар}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n} \quad (14)$$

В общем случае, сложная сеть артериальных сосудов может быть представлена графом, ребра которого представляют отдельные сосуды, а вершины - узлы, в которых сосуды расщепляются (или сливаются). Сопротивление каждого ребра рассчитывается по формулам (10) или (12). Выбирая в качестве искомого неизвестного давления P_k в $N \approx 10^9$ вершинах, мы через них по уравнению (11) записываем кровотоки во всех сосудах, которые должны (в стационарном случае) удовлетворять условию баланса: в каждом узле алгебраическая сумма кровотоков равна нулю. Добавляя сюда те или иные граничные условия (например, задавая величину кровотока или давления в аорте и приравнивая нулю давление на концах артериол), приходим к системе линейных алгебраических уравнений (**СЛАУ**). Практическое решение, даже на самом мощном компьютере, получающейся $N \times N$ **СЛАУ** не представляется возможным

без дополнительных предположений, например, агрегирования (укрупнения) групп сосудов одного поколения.

На рис. 2.11 лишь левый сердечный насос и главные артерии большого круга кровообращения и последовательно с ними соединенные системы артериол (более узкие прямоугольники). Короткие черточки (как в электрических схемах) указывают на переход к капиллярной и венозной системам, давление в которых очень мало и его можно считать нулевым. Пунктиром помечены части тела, относящиеся к соответствующим участкам АСС.

Через $R_1, R_2, R_9, R_{10}, R_{11}$ обозначены отрезки восходящей аорты, $R_3 - R_6$ — коронарные артерии и артериолы, R_7, R_8 — нисходящие ветви аорты $R_{12} - R_{16}$ — артерии и артериолы, питающие мозг, $R_{17} - R_{20}$ — лучевые сосуды рук, $R_{21} - R_{24}$ — сосуды внутренних органов, $R_{25} - R_{28}$ — артериальные сосуды ног.

В табл. 2.1. приведены данные к рис. 2.11, которые будут использоваться в расчетной задаче № 3.

Таблица 2.1. Ориентировочные значения гидравлических сопротивлений (в физиологических единицах)

R_1	2	R_8	20	R_{15}	200	R_{22}	150
R_2	3	R_9	3	R_{16}	600	R_{23}	30
R_3	400	R_{10}	2	R_{17}	300	R_{24}	250
R_4	3600	R_{11}	2	R_{18}	1500	R_{25}	100
R_5	400	R_{12}	100	R_{19}	300	R_{26}	700
R_6	3600	R_{13}	100	R_{20}	1500	R_{27}	100
R_7	20	R_{14}	600	R_{21}	20	R_{28}	700

Важно учитывать также гравитационные силы (отсутствующие лишь в состоянии невесомости), что осуществляется добавлением к давлению P_k в каждой вершине слагаемого ρgh_k , где h_k — высота данной точки над некоторым уровнем (обычно уровнем расположения сердца).

Несмотря на упрощенный характер гидравлического описания, оно дает возможность строить удовлетворительные **модели начального приближения**.

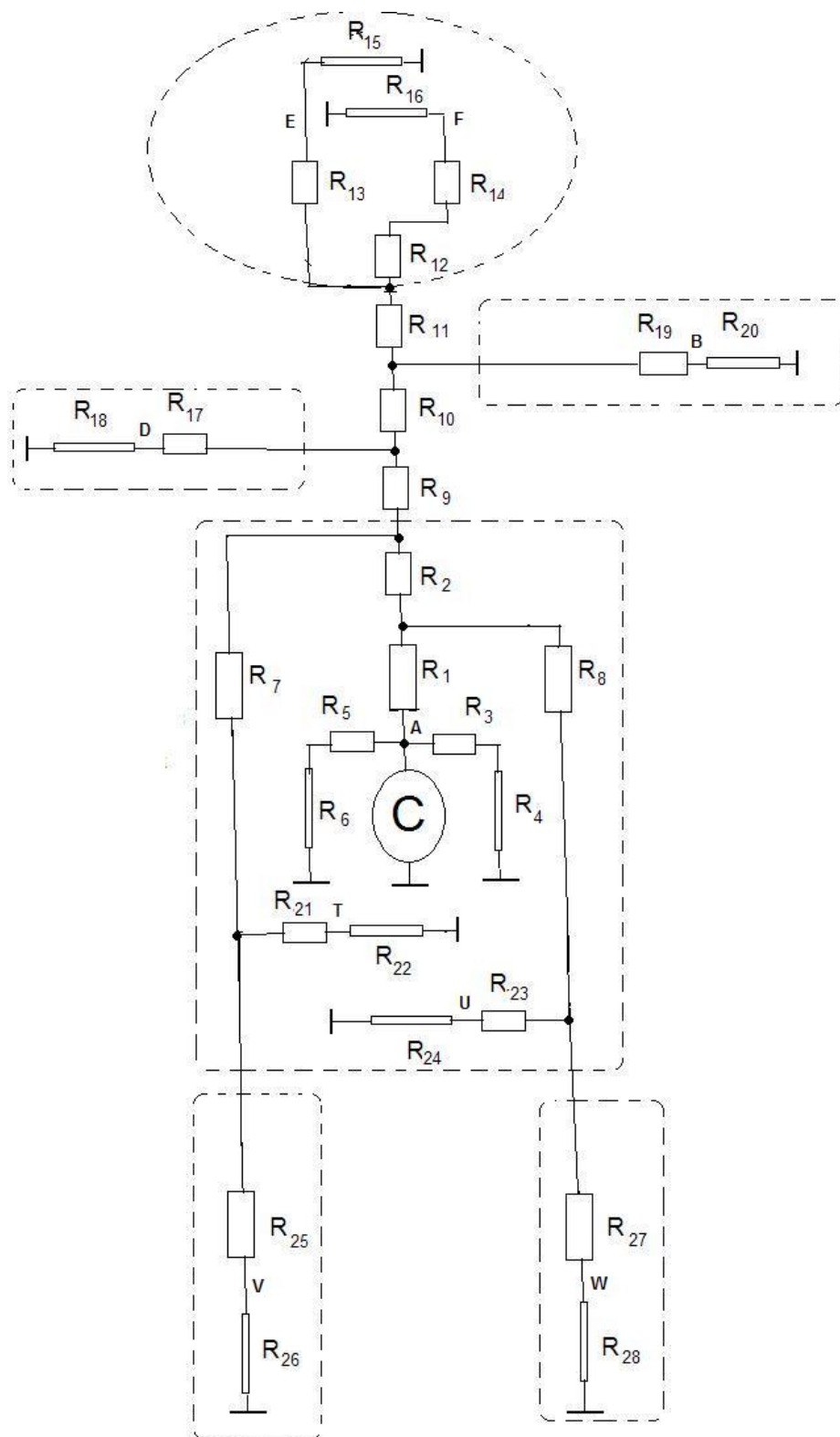


Рис. 2.11. Схема укрупненного графа артериальной сосудистой системы человека

Контрольные вопросы к § 2.3

1. Запишите формулу для гидравлического сопротивления цилиндрического сосуда.
2. Запишите формулу Пуазейля, аналогичную закону Ома для электрических проводников.

Расчетные задачи к § 2.3

1. Вычислить (в системах СИ, СГС и физиологической) гидравлическое сопротивление аорты, внутренний диаметр которой равен 25 мм, а длина 8 см.
2. Определить эквивалентное гидравлическое сопротивление малого круга кровообращения, если при разности давлений 15 мм рт. ст. по нему в 1 сек. протекает 90 мл крови.
3. Используя таблицу гидравлических сопротивлений, вычислить давления в каждой точке на схеме 2.11, а также кровотоки во всех ветвях. Среднее давление на выходе левого желудочка считать равным 100 мм рт.ст. Гидростатическими давлениями пренебречь (горизонтальное положение тела).
4. Та же задача, но с учетом гравитационных сил, Высоты точек тела относительно уровня сердца (точка А) в направлении вертикально **вверх** в сантиметрах взять из табл. 2.2.

Учитывать, что 1 мм рт. ст. эквивалентен 13.5 мм столба крови.

Варианты соответствуют различным расположениям членов тела (руки в стороны, вверх, вниз, опустить голову, поднять одну ногу).

Таблица 2.2. Высоты расположения отдельных частей артериальной системы

Точки	Вар 1	Вар 2	Вар 3	Вар 4
A	0	0	0	0
B	20	80	0	-40
D	20	80	0	-40
E	45	35	0	40
F	45	35	0	40
T	-20	-20	-20	-20
U	-40	-40	-40	-40
V	-120	-100	-120	-120
W	-120	-100	-120	-80

5. Начальное колено гидравлической системы имеет сопротивление R_0 . Оно расщепляется на N_1 трубок сопротивлением R_1 , каждая из которых, в свою очередь, расщепляется на N_2 трубок сопротивлением R_2 и т.д. Концы всех сосудов k -го поколения соединяются в одну точку. Найти общее сопротивление между входом гидравлической системы и этой точкой соединения.
6. Гидравлическая система представляет собой полный граф с N вершинами, между любыми двумя вершинами имеется ребро (трубка), сопротивление которого равно R . Вычислить общее сопротивление между двумя вершинами графа.
7. Тот же вопрос для полного двудольного графа, в котором все вершины разделены на две группы (r и s вершин, $r + s = N$) и ребра сопротивлением R соединяют каждую вершину первой группы с каждой вершиной второй группы.

§ 2.4. Механические свойства стенок кровеносных сосудов

Согласно закону Гука, для случая простого растяжения относительная деформация ε упругого материала (например, отношение удлинения проволоки к ее первоначальной длине), пропорционально напряжению P , т.е. величине нормальной силы, приходящейся на единицу площади:

$$\varepsilon := \frac{\Delta L}{L} = \frac{P}{E}; \quad P := \frac{F_n}{S}, \text{ т.е., } P = E\varepsilon, \quad (15)$$

где E — модуль Юнга, характеризующий данный материал и измеряемый в Н/м^2 (Па).

Отметим, что в действительности напряжение P пропорционально относительной деформации ε лишь при значениях ε , меньших так называемого **предела упругости** (точка А на рис. 2.12), при больших ε наблюдается уменьшение $\frac{P}{\varepsilon}$ вплоть до точки В — **предел текучести**, когда увеличение деформации происходит при уменьшении напряжения, при дальнейшем увеличении ε происходит необратимая пластическая деформация, а затем разрушение образца.

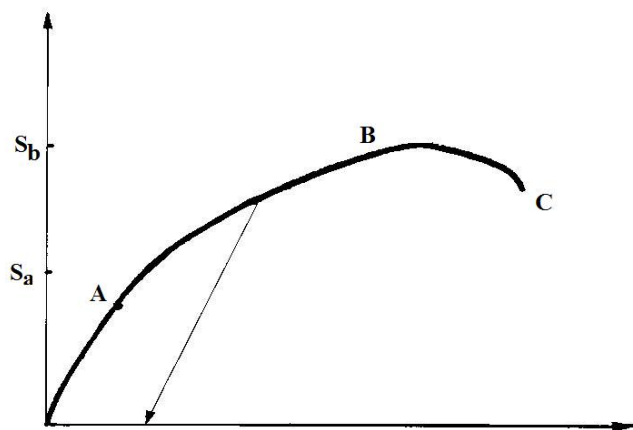


Рис 2.12. Зависимость напряжения в проволоке от относительной деформации

Для тканей организма важно также то, что при снятии растяжения деформации сосуда (или мышцы) возвращаются не к исходным нулевым значениям, а к величинам, зависящим от параметров нагружения и

свойств ткани, и для восстановления начальной длины требуется приложить сжимающую нагрузку. Это явление называется **гистерезисом**.

Стенки артерий, в отличие от металлов, неоднородны и анизотропны, т.е. их упругие свойства различны в разных точках и в разных направлениях. На 70% стенки сосудов состоят из воды, а остальную часть стенки занимают переплетенные волокна легкорастяжимого эластина (его модуль Юнга равен $3 \cdot 10^5$ Па) и гораздо более жесткого ($E = 10^7 - 10^8$ Па) коллагена, которые вступают в работу лишь при достаточно больших деформациях; в стенках более мелких сосудов присутствуют гладкомышечные волокна, по упругим свойствам примерно такие же как эластиновые, $E = 10^5 - 10^6$ Па, но способные к активному сокращению, что необходимо для осуществления регуляции кровотока.

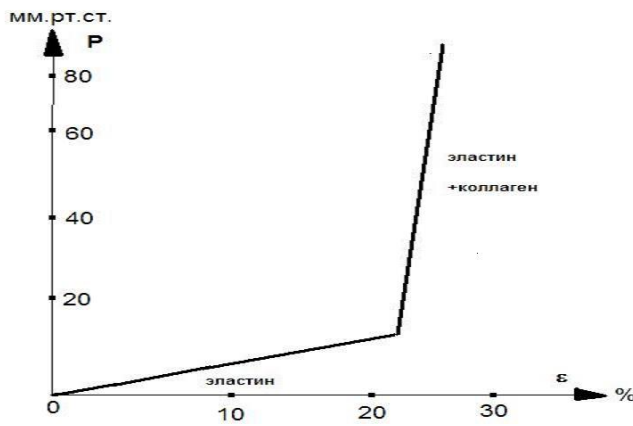


Рис 2.13. Диаграмма $P - \varepsilon$ для стенки сосуда

Все сосуды прикреплены к окружающим тканям и подвергаются значительному продольному напряжению; при извлечении из организма длина отрезка сосуда уменьшается на 30-40 %.

В теории упругости установлена формула, связывающая давления снаружи P_0 и в жидкости внутри P цилиндрического сосуда с внутренним радиусом r , толщиной стенки h и окружным напряжением силой σ_0 в стенке сосуда:

$$P_1 r - P_0 (r + h) = \sigma_0 h, \quad (16)$$

откуда вытекает известный закон Лапласа

$$P_1 = P_0 + \frac{(P_0 + \sigma_0)h}{r}. \quad (17)$$

В частности, отсюда становится ясным, почему при надувании воздушного шарика требуемое внутреннее давление P_1 существенно умень-

шается по мере увеличения его радиуса ($r \nearrow$), сопровождаемого утоньшением его стенки ($h \searrow$).

По известным упругим характеристикам стенок можно определить нужную для моделирования гемодинамики зависимость $S(P)$ поперечного сечения S от внутреннего давления P в протекающей по сосуду жидкости (рис. 2.14)

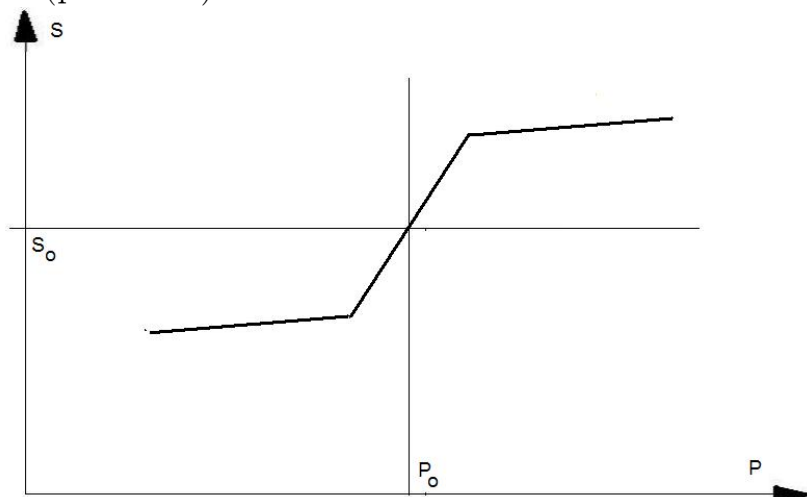


Рис 2.14. $S - P$ -диаграмма площадь сечения -
- давление крови в артерии

В качестве аппроксимации этих зависимостей обычно применяют формулы вида

$$S(P) = \begin{cases} S_0 + \kappa\delta, & P > P_0 + \delta; \\ S_0 + \kappa(P - P_0), & |P - P_0| \leq \delta; \\ S_0 - \kappa\delta, & P < P_0 - \delta, \end{cases} \quad (18)$$

$$S(P) = S_0 + \delta \operatorname{th} \frac{\kappa(P - P_0)}{\delta},$$

где δ — уровень превышения давления, при котором сосуд прекращает линейно расширяться, κ — податливость сосуда (величина, обратная жесткости).

Контрольные вопросы к § 2.4

1. Записать закон Гука для упругого материала.
2. Что такое предел упругости и предел текучести?
3. Каковы упругие свойства волокон сосудистой стенки?

4. В чем состоит явление гистерезиса?
5. Какой эффект описывается законом Лапласа?

Расчетные задачи к § 2.4

1. Вычислить удлинение эластинового волокна длины $L = 20$ мм, сечением $S = 1$ кв. мм под действием нагрузки $T = 20$ г, если модуль упругости $E = 3 \cdot 10^5$ Па.
2. При каком усилии F произойдет разрыв коллагенового ($E = 7 \cdot 10^7$ Па) волокна сечением $S = 0.3$ кв. мм, если известно, что для разрушения коллагена необходимо, чтобы его относительное удлинение достигло 10 % ?
3. Определить напряжение материала стенки и давление P внутри воздушного шарика радиуса $R = 15$ см массы $m = 2$ г, если плотность стенки $\rho = 0.8$ г/см³, модуль Юнга $E = 7 \cdot 10^5$ Па, толщина стенки шарика в **ненапряженном** состоянии $h = 0.5$ мм.
4. Задана (в некоторой системе единиц) зависимость напряжения P в полоске единичной ширины стенки артерии от величины относительной деформации этой полоски: $P = P(\varepsilon)$.

Найти зависимость поперечного сечения $S(P)$ сосуда с такой стенкой от давления крови внутри сосуда, если длина окружности ненапряженной стенки равна L .

§ 2.5. Упругие и сократительные свойства сердечной мышцы

Основной частью сердца является толстостенный левый желудочек, являющийся эллипсоидом вращения, форма которого меняется от почти сферической во время диастолы до сильно вытянутой в конце фазы изоволюмического напряжения (рис 2.15). Мышечные волокна в миокарде расположены в основном циркулярно, и уменьшение их длины (напряжение) приводит к уменьшению окружности миокарда и повышению давления крови в желудочке.

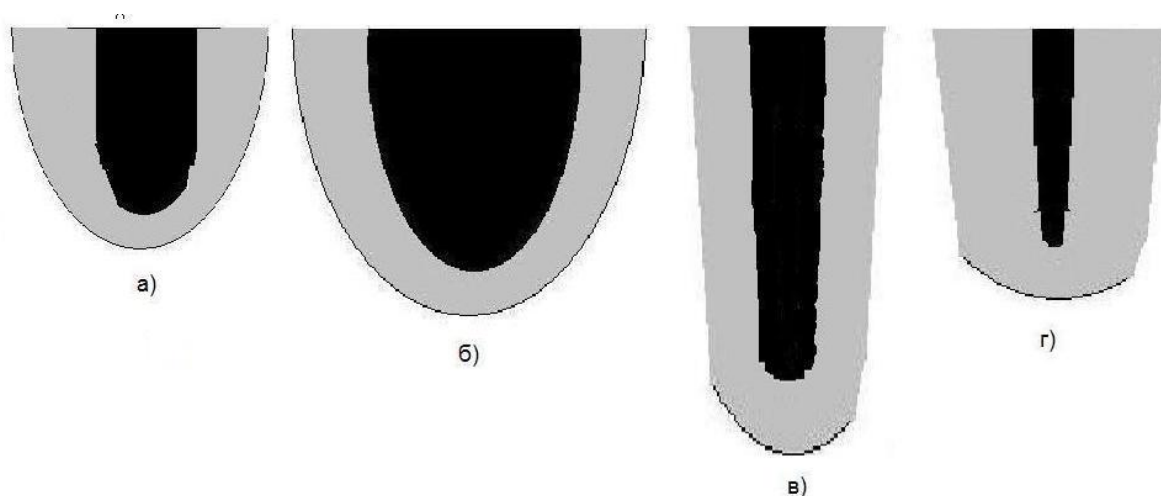


Рис 2.15. Изменение размеров и формы полости левого желудочка в разных фазах сердечного цикла:

а, б – начало и конец диастолы; *в, г* – начало и конец систолы
Серым цветом отмечено сечение стенки миокарда, черным – объем крови, находящейся в левом желудочке

Непосредственно перед открытием митрального клапана давление в желудочке и его объем минимальны. Согласно закону Лапласа напряжение в миокарде $T = FR$ и поэтому в конце диастолы T увеличивается не менее, чем вдвое, просто из-за увеличения радиуса. Затем наступает фаза изоволюмического напряжения, митральный клапан закрывается, и активно сокращающиеся волокна увеличивают свое напряжение примерно в 25 раз, при некотором уменьшении радиуса, т.к. желудочек становится более вытянутым (принимает форму "огурца").

Очень важен для понимания физиологии мышечной активности **закон Франка – Старлинга**: *увеличение напряжения в мышце непосредственно перед ее сокращением (преднагрузка) увеличивает силу последующего активного сокращения*, или, другими словами: *сердце сокращается сильнее во время систолы, если оно в большей степени наполняется во время диастолы*.

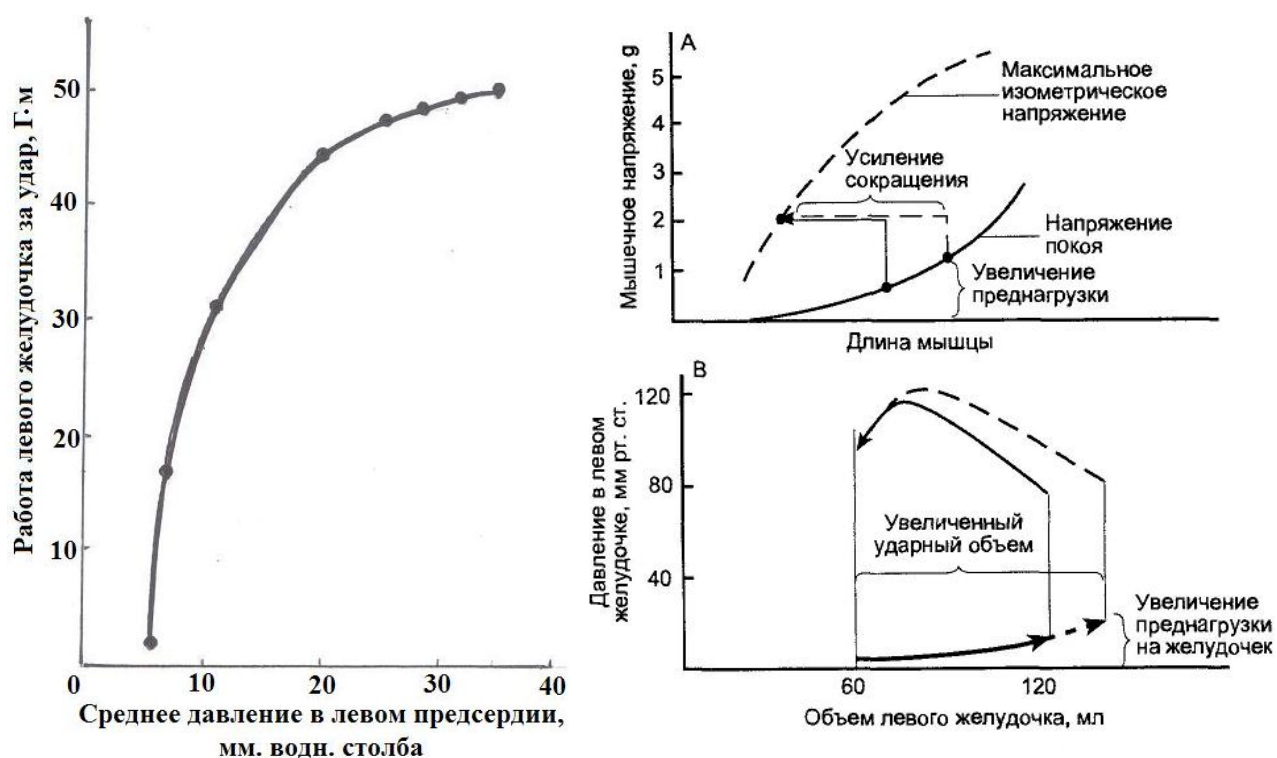


Рис. 2.16. Иллюстрация закона Франка-Старлинга:

- 1 – увеличение ударной работы левого желудочка при увеличении среднего давления в левом предсердии
- 2 – диаграммы "давление-объем" при различной величине диастолического наполнения

Глава 3. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

§ 3.1. Упрощенная модель однокамерного сердца

Будем считать, что ССС организма замкнута и состоит из однокамерного мышечного (сжимающегося и расслабляющегося) сердца и одного сосуда, который является второй – неактивной, но упругой камерой (рис. 3.1). Данная простейшая ситуация имеет некоторый смысл для простейших, червей и моллюсков, но, конечно, никак не для млекопитающих.

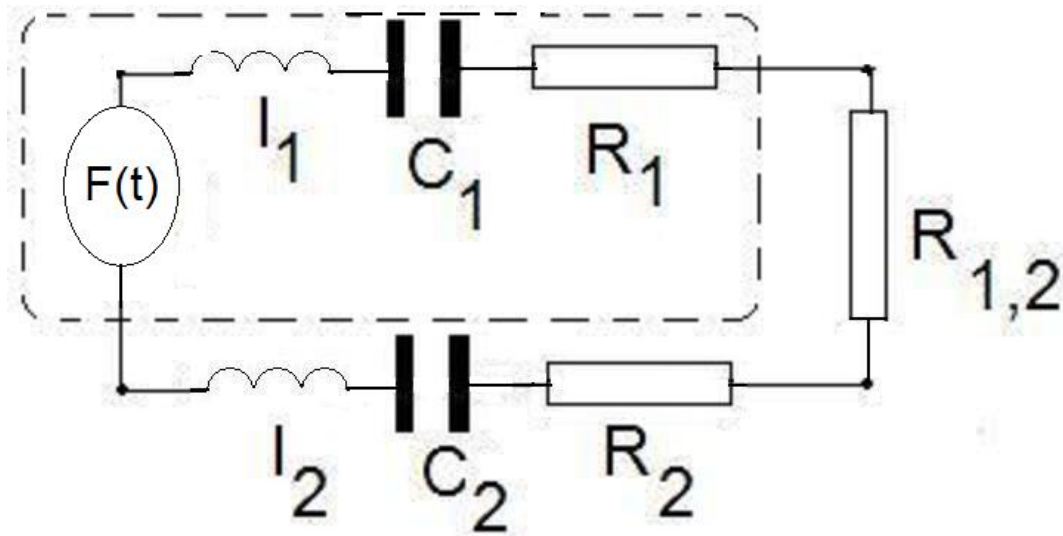


Рис. 3.1. Эквивалентная электрическая схема системы кровообращения с одной активной камерой

В этом случае кровообращение можно описать линейной системой двух уравнений второго порядка с четырьмя неизвестными:

$$I_1 \frac{d^2 V_1(t)}{dt^2} + R_1 \frac{dV_1(t)}{dt} + \frac{V_1(t)}{C_1} = P_1(t) - F(t), \quad (1)$$

$$I_2 \frac{d^2 V_2(t)}{dt^2} + R_2 \frac{dV_2(t)}{dt} + \frac{V_2(t)}{C_2} = P_2(t),$$

$$R_{1,2} \frac{dV_1(t)}{dt} = P_2(t) - P_1(t); \quad R_{2,1} \frac{dV_2(t)}{dt} = P_1(t) - P_2(t),$$

где $V_1(t)$, $V_2(t)$ – зависящие от времени и подлежащие определению объемы первой и второй камер, $P_1(t)$, $P_2(t)$ – давления в них, $F(t)$ – дополнительное внешнее давление, создаваемое активной стенкой первой

камеры, а постоянные I_1, I_2 – коэффициенты инерции камер, C_1, C_2 – растяжимости, R_1, R_2 – сопротивления камер, тогда как $R_{1,2}$ – коэффициент сопротивления межкамерного протока.

Следует сразу же отметить, что в силу третьего уравнения системы всегда выполнено $dV_1(t)/dt = -dV_2(t)/dt$, т.е.

$$V_1(t) + V_2(t) \equiv V_0 \equiv \text{const}, \quad (2)$$

что выражает неизменность общего объема крови в двухкамерной системе.

Выбирая в качестве внешнего воздействия, которым в системе служит функция напряжения $F(t)$ первой камеры, гармонически изменяющуюся функцию времени $F(t) := \tilde{F}(\omega) \exp(i\omega t)$, ω – угловая частота, будем искать решения системы (1) также в виде гармонических функций с той же угловой частотой вида

$$V_j(t) = \tilde{V}_j(\omega) \exp(i\omega t), \quad P_j(t) = \tilde{P}_j(\omega) \exp(i\omega t), \quad (3)$$

где $\tilde{V}_j(\omega), \tilde{P}_j(\omega)$ – так называемые комплексные амплитуды, для определения которых непосредственно из (1) получается система линейных алгебраических уравнений

$$\begin{aligned} \tilde{V}_1(\omega)(-I_1\omega^2 + i\omega R_1 + C_1^{-1}) &= \tilde{P}_1(\omega) - \tilde{F}(\omega), \\ \tilde{V}_2(\omega)(-I_2\omega^2 + i\omega R_2 + C_2^{-1}) &= \tilde{P}_2(\omega), \\ i\omega R_{1,2}\tilde{V}_1(\omega) &= \tilde{P}_2(\omega) - \tilde{P}_1(\omega); \quad i\omega R_{1,2}\tilde{V}_2(\omega) = \tilde{P}_1(\omega) - \tilde{P}_2(\omega); \end{aligned} \quad (4)$$

В частности, для статического случая ($\omega = 0$) имеем,

$$\begin{aligned} \tilde{P}_2(0) = \tilde{P}_1(0) &=: P_0; \quad \tilde{V}_2(0) = V_0 - \tilde{V}_1(0); \\ P_0 = \tilde{F}(0) + C_1\tilde{V}_1(0) &= C_2\tilde{V}_2(0) \end{aligned} \quad (5)$$

Решение этой системы дается простыми формулами

$$\begin{aligned} P_0 &= \frac{V_0 + C_1\tilde{F}(0)}{C_1 + C_2}, \\ \tilde{V}_1(0) &= \frac{C_1(V_0 - C_2\tilde{F}(0))}{C_1 + C_2}, \quad \tilde{V}_2(0) = \frac{C_2(V_0 - C_1\tilde{F}(0))}{C_1 + C_2} \end{aligned} \quad (6)$$

для гидростатических значений давления в камерах и их объемов.

Далее, при $\omega \neq 0$ решение системы (4) для комплексных амплитуд также несложно вычисляется:

$$\begin{aligned}\tilde{P}_1(\omega) &= \frac{\tilde{F}(\omega)(-I_2\omega^2 + i\omega(R_2 + R_{1,2}) + C_2^{-1})}{-\omega^2(I_1 + I_2) + i\omega(R_1 + R_2 + R_{1,2}) + (C_1^{-1} + C_2^{-1})}; \\ \tilde{P}_2(\omega) &= \frac{-\tilde{F}(\omega)(-I_1\omega^2 + i\omega R_1 + C_1^{-1})}{-\omega^2(I_1 + I_2) + i\omega(R_1 + R_2 + R_{1,2}) + (C_1^{-1} + C_2^{-1})}; \\ \tilde{V}_1(\omega) &= \frac{\tilde{F}(\omega)}{-\omega^2(I_1 + I_2) + i\omega(R_1 + R_2 + R_{1,2}) + (C_1^{-1} + C_2^{-1})}; \\ \tilde{V}_2(\omega) &= -\tilde{V}_1(\omega).\end{aligned}\tag{7}$$

Имея комплексную амплитуду величины $Z(\omega) := A(\omega) + iB(\omega)$, мы подсчитываем ее модуль $|Z(\omega)| := \sqrt{A(\omega)^2 + B^2(\omega)}$, который характеризует максимальное значение, и аргумент $\arg Z(\omega) =: \varphi$, определяемый равенствами $\cos \varphi = A/|Z(\omega)|$, $\sin \varphi = B/|Z(\omega)|$ и указывающий сдвиг по фазе относительно опорной гармоники $\exp(i\omega t)$.

Расчетное задание к § 3.1

По заданным в табл. 3.1 (в условных единицах) параметрам упрощенной модели кровообращения, используя компьютерные программы Maple, Matlab (или какую-либо другую):

1. Вычислить статические $\omega = 0$ значения кровотока, давлений и объемов в камерах.
2. Вычислить пределы амплитуд $\tilde{Q}(\omega)$, $\tilde{P}_{1,2}(\omega)$, $\tilde{V}_{1,2}(\omega)$ при $\omega \rightarrow \infty$.
3. Найти максимальные значения модулей амплитуд и вычислить, при каких значениях частот они достигаются.
4. Изобразить зависимости $\tilde{Q}(\omega)$, $\tilde{P}_{1,2}(\omega)$, $\tilde{V}_{1,2}(\omega)$ в виде параметрических графиков на комплексной плоскости.

**Таблица 3.1. Данные к расчету упрощенной модели
однокамерного сердца**

Параметры	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
V_0	5	30	120	600
I_1	2	4	8	16
R_1	0.2	0.8	4	10
C_1	4	12	30	120
I_2	0.04	0.1	0.2	0.4
R_2	8	35	70	140
C_2	20	100	300	900
$R_{1,2}$	0.5	1	10	40
I_2	0.5	1.2	3	12
$\tilde{F}(\omega)$	$\frac{\omega^2}{2\omega^2+6\omega^4}$	$\frac{\omega}{5\omega+8\omega^3}$	$\frac{\omega^2}{15\omega^2+\omega^4}$	$\frac{\omega^4}{20\omega^4+3\omega^6}$

§ 3.2. Упрощенная модель артериального кровотока

В отличие от камер сердца, инерционными членами в сосудах (за исключением аорты) обычно пренебрегают и описывают артерии как параллельно соединенные сопротивление и емкость, а артериолы (стенки которых мало упруги) – просто как сопротивления.

В укрупненном виде АСС может быть промоделирована простой электрической схемой, где R_a – сопротивление кровотоку аорты и крупных артерий, C – емкость, учитывающая их упругие свойства, R – сопротивление системы мелких артерий, артериол и капилляров (рис 3.2).

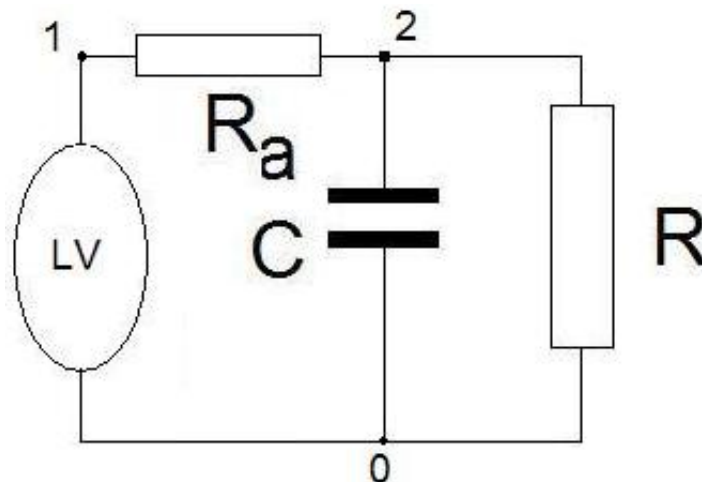


Рис. 3.2. Эквивалентная схема артериальной системы

Кровоток в аорте $Q_a(t)$, давления $P_a(t) = P_1(t)$ и $P(t) = P_2(t)$ на входе и выходе из аорты, токи $Q_C(t)$ и $Q_R(t)$ являются в норме периодическими функциями времени ($P_0(t) \equiv 0$), определяемыми периодическими сокращениями левого желудочка (**LV**), причем среднее за период значение кровотока в емкости должно равняться 0 (иначе происходило бы неограниченное нарастание давления на ней).

Между этими пятью неизвестными функциями имеется четыре соотношения:

$$Q_a = Q_R + Q_C; \quad Q_R = \frac{P}{R}; \quad Q_C = C \frac{dP}{dt}; \quad R_a Q_a + P = P_a, \quad (8)$$

поэтому, задав одну из этих функций, мы можем определить четыре других. Это осуществляется непосредственно из уравнений (8) в тех случаях, когда задается $P(t)$ или $Q_R(t)$.

Если же дана функция $P_a(t)$ периода T , то для определения $P(t)$ имеем линейное дифференциальное уравнение первого порядка с постоянными коэффициентами

$$CP'R_a + \frac{P(t)(R + R_a)}{R} = P_a(t) \quad (9)$$

и, вводя обозначения

$$\tau^* := \frac{CRR_a}{R_a + R}, \quad A^* := P(0) \quad (10)$$

записываем его решение в виде формулы

$$P(t) = e^{-\frac{t}{\tau^*}} \left(A^* + \int_0^t P_a(y) e^{\frac{y}{\tau^*}} dy \right). \quad (11)$$

Неизвестная величина A^* может быть определена единственным образом из условия периодичности $P(T) = P(0) = A^*$:

$$A^* = \frac{\int_0^T P_a(y) e^{\frac{y}{\tau^*}} dy}{1 - e^{-\frac{T}{\tau^*}}}. \quad (12)$$

Аналогично в более простом случае, когда задан кровоток на входе в аорту $Q_a(t) \equiv Q_a(T + t)$, имеем для $P(t)$ дифференциальное уравнение

$$CRP'(t) + P(t) = RQ_a(t), \quad (13)$$

решение которого, имеющее период T , записывается в виде

$$P(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} \left(A + R \int_0^t e^{\frac{y}{\tau}} dy Q_a(y) \right); \quad \tau := RC,$$

$$A := \frac{R \int_0^T e^{\frac{y}{\tau}} Q_a(y) dy}{1 - e^{-\frac{T}{\tau}}}, \quad (14)$$

после чего легко находим $P_a(t) = RQ_a(t) + P(t)$.

Более удобным представляется **метод комплексных амплитуд**, описанный в § 3.1. Считая, что давление в точке k на рис. 3.2 меняется по гармоническому закону $P_k(t) = \tilde{P}_k \exp(i\omega t)$; амплитуды кровотоков в R_a , R и C выражаются формулами

$$\tilde{Q}_a = \frac{\tilde{P}_2 - \tilde{P}_1}{R_a}, \quad \tilde{Q}_R = \frac{\tilde{P}_2}{R}, \quad \tilde{Q}_C = iC\omega\tilde{P}_2, \quad (15)$$

и поэтому между комплексными амплитудами имеют место алгебраические соотношения

$$\tilde{Q}_a = \tilde{P}_1 Z_{0,1}^{-1}; \quad \tilde{P}_2 = \tilde{Q}_a Z_{0,2}, \quad (16)$$

где $Z_{0,2} := (i\omega C + R^{-1})^{-1}$, $Z_{0,1} = Z_{0,2} + R_a$ являются комплексными аналогами сопротивлений, называемые **импедансами** и складывающиеся при **последовательном** соединении элементов, а обратные к ним величины $Z_{0,1}^{-1}$, $Z_{0,1}^{-1}$ — **адмиттансы**, складывающиеся при **параллельном** соединении.

Произвольное входное воздействие $Q_a(t)$ (или $P_1(t)$) периода T , как хорошо известно, может быть разложено в ряд Фурье

$$Q_a(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \tilde{Q}_a(-in\omega_0) \exp(in\omega_0 t); \quad \omega_0 := \frac{2\pi}{T},$$

$$\tilde{Q}_a(-in\omega_0) := \frac{1}{T} \int_0^T Q_a(t) \exp(-in\omega_0 t). \quad (17)$$

Учитывая соотношения (16), в которые входят параметры схемы, вычисляются периодические (с тем же самым периодом T) зависимости $P_1(t)$, $P_2(t)$, $Q_C(t)$ также в виде рядов Фурье

$$P_1(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} Z_{0,1}(-in\omega_0) \tilde{Q}_a(-in\omega_0) \exp(in\omega_0 t). \quad (18)$$

Применяя эти же соотношения, мы можем проводить расчет цепочного соединения.

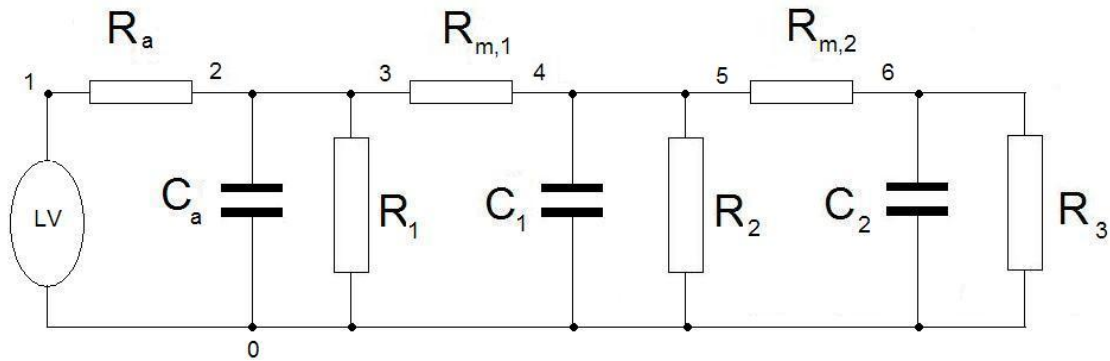


Рис. 3.3. Схема, включающая несколько каскадов упругого демпфирования

Например, адмиттансы и импедансы в приведенной трехкаскадной схеме вычисляются один за другим по формулам

$$Z_{6,0}^{-1} = i\omega C_2 + R_3^{-1}, \quad Z_{5,0} = Z_{6,0} + R_{m,2}, \quad Z_{4,0}^{-1} = Z_{5,0}^{-1} + i\omega C_1 + R_2^{-1},$$

$$Z_{3,0} = Z_{4,0} + R_{m,1}, \quad Z_{2,0}^{-1} = Z_{3,0}^{-1} + i\omega C_a + R_1^{-1}, \quad Z_{1,0} = Z_{2,0} + R_a. \quad (19)$$

Здесь $Z_{k,0}$ означает импеданс схемы, получаемой отбрасыванием всех элементов верхнего ряда, расположенных левее точки k .

Расчетные задачи к § 3.2.

1. Найти давление на выходе из аорты и кровотоки в ней, если ее гидравлическое сопротивление R_a равно 3 ф.е., гидравлическое сопротивление сосудов большого круга $R = 60$ ф.е., а эквивалентная емкость $C = 1.5$ ф.е., если давление на входе в аорту меняется периодически с периодом $T = 0.84$ сек. по закону

$$P_a(t) = \begin{cases} 60 + 500t, & 0 < t < T/6 \\ 200 - 500t, & T/6 < t < T/3 \\ 0, & T/3 < t < T \end{cases} \quad (20)$$

2. Найти давление и кровотоки на выходе из аорты, если ее гидравлическое сопротивление R_a равно 3 ф.е., гидравлическое сопротивление сосудов большого круга $R = 60$ ф.е., а эквивалентная емкость –

$C = 3$ ф.е., если кровотоков на входе в аорту меняется периодически с периодом $T = 1$ сек. по закону

$$Q_a(t) = \begin{cases} 400, & 0 < t < T/4 \\ 0, & T/4 < t < T \end{cases} \quad (21)$$

3. Рассчитать комплексные амплитуды давлений и кровотоков в элементах трехкаскадной схемы, если кровотоков в аорте имеет период T и равен $Q_a(t)$, а параметры схемы имеют следующие значения:

Таблица 3.2. Данные к расчету каскадной схемы АСС

Параметры	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
T , сек	0.6	0.75	0.84	1
R_a	2	3	4	5
C_a	20	30	50	100
R_1	20	40	80	140
$R_{m,1}$	4	13	20	30
C_1	4	6	8	8
R_2	40	60	160	280
$R_{m,2}$	8	26	40	60
C_2	2	3	4	4
R_3	80	120	320	560

§ 3.3. Модель работы четырехкамерного сердца

Одна из гидравлических схем работы сердца с учетом возможных патологий клапанов, дефектов межкамерных перегородок и др. может быть представлена на рис. 3.4.

Состояние каждой из четырех камер описывается двумя параметрами ($j = 1, 2, 3, 4$): $P_j = P_j(t)$ – давление, $V_j = V_j(t)$ – объем, и тремя константами: C_j – растяжимость стенок, R_j – коэффициент сопротивления, I_j – коэффициент инерции. Параметры примыкающих к камерам сердца клапанов (легочного и аортального) и соответствующих участков сосудов $j = (5, 6, 7, 8)$: $p_j(t)$ – давление, $Q_j(t)$ – кровоток (объемная скорость), а константы R_j – коэффициент сопротивления. Параметры межкамерных элементов (атриовентрикулярного и митрального клапанов, а также межкамерных дефектов) ($i, j = 1, 2, 3, 4$): $Q_{i,j}$ – кровоток, а константы $R_{i,j}$ – коэффициент сопротивления.

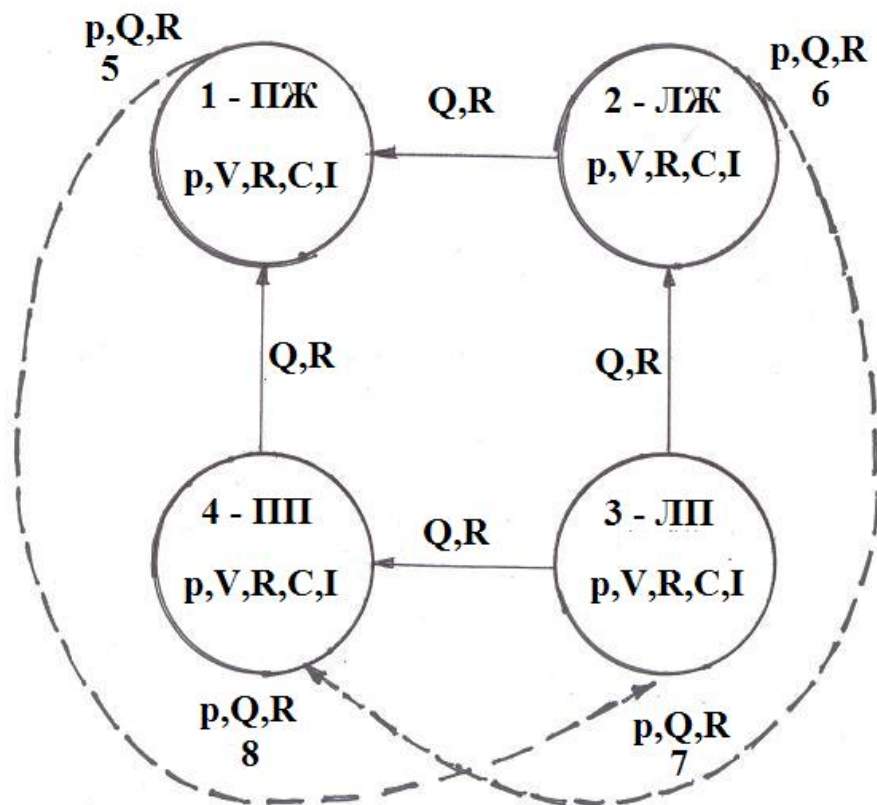


Рис 3.4. Структура кровотоков и давлений в камерах сердца

Двадцать параметров модели $P_j(t)$, $V_j(t)$ ($j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$), $Q_{1,2}(t)$, $Q_{2,3}(t)$, $Q_{3,4}(t)$, $Q_{1,4}(t)$ можно связать 16 уравнениями:

1) осредненными по объему уравнениями движения в каждой из камер

$$I_j \frac{d^2 V_j}{dt^2} + \frac{dV_j(t)}{dt} + \frac{V_j(t)}{c_j} = P_j(t) - P_{j,e}(t), \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad (22)$$

где $P_{j,e}(t)$ – заданные функции времени (внешние давления, вызываемые напряжением стенок миокарда), описывающие сжатие и расслабление желудочков и предсердий.

2) законами сохранения массы

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} &= -Q_5 + Q_{1,2} + Q_{1,4}; & \frac{dV_2}{dt} &= -Q_6 + Q_{2,3} - Q_{1,2}; \\ \frac{dV_3}{dt} &= Q_7 - Q_{2,3} + Q_{3,4}; & \frac{dV_4}{dt} &= Q_8 - Q_{1,4} - Q_{3,4}; \end{aligned} \quad (23)$$

3) формулой Пуазейля, принятой в физиологии, для каждого из имеющих в сердце путей тока крови

$$\begin{aligned}
 Q_5 &= \frac{P_1 - P_5}{R_5} \quad (\text{если легочный клапан открыт,}) \text{ иначе } Q_5 = 0; \\
 Q_6 &= \frac{P_2 - P_6}{R_6} \quad (\text{если аортальный клапан открыт,}) \text{ иначе } Q_6 = 0; \\
 Q_7 &= \frac{P_7 - P_3}{R_7} \quad Q_8 = \frac{P_8 - P_4}{R_8} \\
 Q_{1,4} &= \frac{P_1 - P_4}{R_{1,4}} \quad (\text{если атриовентрикулярный клапан открыт,}) \\
 &\text{иначе } Q_{1,4} = 0; \\
 Q_{2,3} &= \frac{P_2 - P_3}{R_{2,3}} \quad (\text{если митральный клапан открыт,}) \text{ иначе } Q_{2,3} = 0; \\
 Q_{1,2} &= \frac{P_1 - P_2}{R_{1,2}} \quad (\text{если есть дефект межжелудочковой перегородки,}) \\
 &\text{иначе } Q_{1,2} = 0; \\
 Q_{3,4} &= \frac{P_3 - P_4}{R_{3,4}} \quad (\text{если есть дефект межпредсердной перегородки,}) \\
 &\text{иначе } Q_{3,4} = 0.
 \end{aligned} \tag{24}$$

Для замыкания этой системы дифференциальных уравнений к ней следует присоединить еще 4 соотношения. Ими могут быть

- либо задаваемые давления на 4 сосудах, соединяющих камеры сердца с другими частями ССС

$$P_j(t) = f_j(t), \quad (j = 5, 6, 7, 8), \tag{25}$$

- либо (усредненные по сердечному циклу) соотношения между выходами желудочков

$$P_1 - P_7 = R_{1,7}Q_5, \quad Q_5 = Q_7, \tag{26}$$

$$P_2 - P_8 = R_{2,8}Q_6, \quad Q_6 = Q_8.$$

Начальные условия для этой системы ОДУ задавать не требуется, вместо них используются условия периодичности (одинаковости параметров всех камер в начале и в конце сердечного цикла).

Фактически могут быть измерены только давления и кровотоки, тогда как константы модели (их более 20) требуется подобрать для максимального соответствия наблюдаемым данным.

Как видно из приведенного описания, данная модель предполагает, что давления, создаваемые стенками желудочков, являются известными (заданными) функциями времени, т.е. в модели не учитывается ни коронарное кровообращение, ни иннервация различных частей миокарда, приводящая к синхронизированному напряжению, создающему, в свою очередь, волны повышенного давления (систола) и активного его понижения (диастола).

§ 3.4. Квазиодномерная модель гемодинамики

Рассмотрим прямолинейный сосуд с жесткой стенкой, сечение которого, оставаясь по форме круглым, мало меняется вдоль оси x , так что **локально** течение в сосуде можно считать пуазейлевским.

Записывая закон Бернулли с добавлением в него силы тяжести и силы трения (пропорциональной вязкости и скорости и обратно пропорциональной площади поперечного сечения), мы приходим к обыкновенному дифференциальному **уравнению квазиодномерного стационарного приближения**

$$\frac{d}{dx} \left(\frac{Q^2}{2S^2(x)} + \frac{P(x)}{\rho} \right) = g \cos \alpha - \frac{8\pi\nu Q}{S^2(x)}, \quad (27)$$

где постоянными являются кровоток в сосуде Q , ускорение свободного падения g , угол α между положительным направлением (в сторону, куда течет кровь) оси трубки и направлением вертикали, плотность и кинематическая вязкость крови ρ, ν , а меняется только сечение сосуда $S(x) = \pi r^2(x)$.

Из (27) выводится явная аналитическая формула для величины давления в разных сечениях сосуда

$$P(x) = P(0) + \frac{\rho Q^2}{2S^2(L)} - \frac{\rho Q^2}{2S^2(0)} - \rho g x \cos \alpha - 8\pi\mu Q \int_0^x \frac{dy}{S^2(y)}. \quad (28)$$

В частности, при $S(x) = \text{const}$ мы снова приходим к пуазейлевской зависимости линейного уменьшения давления вдоль направления кровотока.

Формула (28) дает начальное приближение ($S(x) = S_0(x)$, $P(x) = P_0(x)$), которое будет использоваться при расчете пульсовых волн, возникающих в стенке, обладающей упругостью.

Для учета упругих свойств стенки, зададим "уравнение состояния" $S = S(P)$, которое нужно добавить к системе нестационарных уравнений Навье – Стокса

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial(SU)}{\partial x} = 0; \quad \frac{\partial U}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{U^2}{2} + \frac{P}{\rho} \right) = g \cos \alpha - \frac{8\pi\nu U}{S}, \quad (29)$$

где давление и скорость будут на этот раз функциями не только продольной координаты x , но и времени t . В простейшем приближении изотропной тонкой оболочки, отклонения сечения $S(x, t)$ от значений стационарного режима $S_0(x)$ пропорциональны отклонению давления $P(x, t)$ от $P_0(x)$:

$$P(x, t) = P_0(x) + p(x, t); \quad S(x, t) = S_0(x) + s(x, t);$$

$$s(x, t) = \theta p(x, t); \quad \theta = \theta(x) := S'_P \big|_{P=P_0(x)}. \quad (30)$$

Подставляя эти соотношения в (27) и оставляя только члены, линейные относительно $p(x, t)$ и $s(x, t)$, приходим к **линеаризованным** уравнениям **гемодинамики с трением** — ЛГДТ

$$\frac{\partial p}{\partial t} + U(x) \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{S_0(x)}{\theta} \frac{\partial u}{\partial x} = 0; \quad (31)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} + U(x) \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + 8\pi\nu \left(\frac{U(x)\theta p(x, t) - u(x, t)S_0(x)}{S_0^2(x)} \right) = 0.$$

Система уравнений (она относится к гиперболическому типу) замыкается начальными условиями $u(x, 0) = \psi(x)$, $p(x, 0) = \varphi(x)$.

Приближенное аналитическое решение удастся получить лишь в случае постоянства кровотока и сосуда **постоянного сечения и постоянной жесткости**: $Q \equiv \text{const}$, $S_0(x) = S_0 \equiv \text{const}$, $\theta(x) = \theta_0 \equiv \text{const}$. При этих условиях непосредственная проверка показывает, что при малой кинематической вязкости решение (в первом приближении) дается формулами:

$$\begin{aligned}
p(x, t) &= \rho c \exp(-\lambda t)(f_+(x - (U + c)t) - f_-(x - (U - c)t)); \\
u(x, t) &= \exp(-\lambda t)(f_+(x - (U + c)t) + f_-(x - (U - c)t)), \quad (32)
\end{aligned}$$

где $f_+(\cdot)$, $f_-(\cdot)$ – две произвольные дифференцируемые функции, а

$$c := \sqrt{\frac{S_0}{\rho\theta_0}}; \quad \lambda := \frac{4\pi\nu}{S_0} \quad (33)$$

соответственно означают скорость распространения пульсовой волны и коэффициент затухания. Функции $f_{\pm}(x \mp (U \pm c)t)$ представляют собой две бегущие волны произвольной формы, распространяющиеся в сосуде со скоростями $U \pm c$.

В случае **переменных** коэффициентов, например, для практически важного случая конусного сужения крупных артерий и меняющейся их жесткости, а также при сложных нелинейных зависимостях $S = S(P, x)$ следует применять **разностные методы** непосредственно к решению исходной системы уравнений Навье – Стокса (3), т.е. не используя процедуры линеаризации.

Опишем общую схему численного решения уравнений гемодинамики. Рассмотрим дискретную сетку

$$\Omega_{h,\tau} := \{(x_j, t_k) : x_j := jh, t_k := k\tau; j \in \{0, \dots, J\}, k \in \{0, \dots, K\}\}, \quad (34)$$

где $Nh = L$, $M\tau = T$, а через L и T , в свою очередь, обозначены длина отрезка сосуда и промежуток времени, на котором ищется решение. Далее, строится разностная схема, т.е. производные по x и по t заменяются разностными отношениями значений искомых величин в узлах сетки. При этом нужно выполнить два требования: во-первых, соответствующая дискретизированная величина должна стремиться к требуемой производной при $h, \tau \rightarrow 0$ с погрешностью $O(h^\alpha + \tau^\beta)$ (свойство **аппроксимации**) и, во-вторых, решение получаемой алгебраической задачи с $N \times M$ переменными должно быть единственным и непрерывно зависящим от начальных данных (свойство **устойчивости**, т.е. при выборе соответствующих норм должна иметь место оценка с постоянной M , **не зависящей от h, τ**):

$$\|y_h\| \leq M\|\varphi_h\| \quad (35)$$

где y_h – решение сеточного уравнения, а φ_h – дискретизация начальных условий.

Согласно классической теореме А.А. Самарского (см. напр. [9, часть III, гл. 1, § 6]), *если исходная дифференциальная задача поставлена корректно, разностная схема аппроксимирует исходную задачу и является устойчивой, то решение разностной задачи сходится к решению дифференциальной задачи и порядок точности решения совпадает с порядком аппроксимации.*

Следует отметить, что далеко не всякая разностная схема обладает свойством устойчивости. Наиболее устойчивыми являются так называемые неявные схемы, когда приближаемые производные вычисляются по неизвестным значениям на $(k + 1)$ -м слое по времени, например, абсолютно устойчивая неявная схема для системы (5) имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{S(P_{j,k+1}) - S(P_{j,k})}{\tau} + \frac{U_{j+1,k+1}S(P_{j+1,k+1}) - U_{j-1,k+1}S(P_{j-1,k+1})}{2h} &= 0; \\ \frac{U_{j,k+1} - U_{j,k}}{\tau} + \frac{U_{j+1,k+1}^2 - U_{j-1,k+1}^2}{4h} + \frac{P_{j+1,k+1} - P_{j-1,k+1}}{2\rho h} &= \\ &= g \cos \alpha - \frac{8\pi\nu U_{j,k+1}}{S(P_{j,k+1})} \end{aligned} \quad (36)$$

Здесь известными являются физические параметры: ρ, ν, g, L, T , количества узлов J и K по переменным x и t , а также функциональная, вообще говоря нелинейная, зависимость площади сечения от давления, $S = S(P)$. Кроме того, заданы значения искомых переменных $P(x, t), U(x, t)$ на нулевом временном слое $P_{j,0}, U_{j,0}$. Для нахождения значений $P_{j,k}, U_{j,k}, k > 0$, представляющих собой приближенные значения искомых давлений и скоростей в узлах сетки, разработаны специальные итерационные методы. В частности, в книге [5] приведено описание системы CVSS, позволяющей рассчитывать не только течения в одиночных сосудах, но и на целостном графе разветвляющихся сосудов при разных условиях сопряжения в узлах графа.

Расчетные задачи к § 3.4

1. Используя квазиодномерное приближение, найти изменение давления $P = P(x)$ вдоль оси суживающегося сосуда $S(x) = S_0(1 - kx/L)$, $0 \leq x \leq L$, $0 \leq k < 1$, направленного под углом α к направлению вертикально вниз, если кровоток в сосуде равен Q . Давление на выходе $P(L)$ считается заданным (в мм рт. ст.). Построить графики зависимости $P(x)$ для следующих вариантов:

N°	Q	S_0	L	k	α	$P(L)$
1	2 л/мин	2 см ²	10 см	0.6	135°	80
2	400 мл/мин	0.5 см ²	20 см	0.4	60°	60
3	20 мл/мин	0.05 см ²	5 см	0.2	90°	40
4	2 мл/мин	0.5 мм ²	3 мм	0.1	45°	30
5	0,3 мл/мин	600 мкм ²	1 мм	0	120°	20
6	0.07 мл/мин	280 мкм ²	300 мкм	0	150°	15
7	0.015 мл/мин	50 мкм ²	100 мкм	0	0°	10

Принять, что плотность и вязкость крови равны $\rho = 1.06$ г/мл, $\mu = 5$ спз, а ускорение свободного падения (напряженность земного гравитационного поля) $g = 9.81$ м/сек².

2. Записать аналитические формулы для пульсовых волн в бесконечном сосуде при заданных постоянных S_0 , U_0 , θ_0 и профилях малых отклонений давления $\varphi(x) := p(x, 0)$ и скорости $\psi(x) := u(x, 0)$ от стационарных величин.

N°	$U_0, \frac{\text{см}}{\text{сек}}$	$S_0, \text{см}^2$	$\theta_0, \frac{\text{см}^2}{\text{мм рт. ст.}}$	$\varphi(x)$	$\psi(x)$
1	120	4	0.04	e^{-x^2}	$-3e^{-x^2}$
2	40	1	0.01	$-2e^{-x^2}$	$4e^{-4x^2}$
3	10	0.3	0.005	$5e^{-4x^2}$	e^{-9x^2}
4	5	0.1	0.002	$8e^{-2x^2}$	$3e^{-16x^2}$
5	3	0.06	0.001	$-3e^{-x^2/4}$	$5e^{-x^2/2}$
6	0.7	0.02	0.0003	$4e^{-8x^2}$	$-e^{-x^2}$
7	0.02	0.005	0.0001	$2e^{-25x^2}$	$-9e^{-16x^2}$

ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

§ 4.1. Основные задачи и алгоритмы теории распознавания, классификации и прогноза

В физиологии, фундаментальной и прикладной медицине повседневно возникают задачи анализа, прогноза и диагностики, выделения скрытых закономерностей и принятия оптимальных решений.

В данной главе будут изложены наиболее известные информационные и алгоритмические подходы (см. [6]) к таким задачам, успешно апробированные в конкретных кардиологических исследованиях ([7], [8], [12], [17]).

Исходной информацией при этом служат лишь наборы описаний (наблюдений) объектов, предметов, ситуаций или процессов, каждое отдельное наблюдение (прецедент) записывается в виде вектора значений его свойств-признаков. Признаки отнюдь не всегда являются вещественными числами, имеются бинарные признаки со значениями 0, 1, многозначные логические признаки со степенями градаций $\{0, 1, \dots, k - 1\}$, функциональные признаки $y = y(t)$ (ЭКГ или записи сигналов какой-то другой природы), изображения, вербальные описания и другие. Ясно, что внутри алгоритма эти признаки получают некоторые численные значения. Выборки признакововых описаний далее используются в качестве первичного материала для решения различных задач:

- распознавание (классификация, диагностика) с обоснованием делаемых выводов;
- прогнозирование по динамическим выборкам данных;
- кластерный анализ и исследование структуры данных;
- выявление существенных признаков и нахождение простых, аналитических и эталонных описаний;
- нахождение эмпирических зависимостей различных видов и уровней сложности;
- нахождение нестандартных и критических случаев.

Сами алгоритмы распознавания можно подразделить на несколько категорий: это, во-первых, алгоритмы, основанные на построении разделяющих функций, во-вторых, статистические алгоритмы, опирающиеся на байесовский подход, в-третьих, методы проверки статистических гипотез. Позднее появились так называемые нейросетевые алгоритмы (перцептроны и т.д.), в какой-то степени моделирующие принципы работы головного мозга, методы потенциальных функций, методы группового учета аргументов, алгоритмы таксономии и анализа знаний, логические методы распознавания, метод комитетов и множество других алгоритмов, каждый из которых подтвердил свою адекватность и успешность в соответствующей предметной области.

Всякий алгоритм распознавания, классификации или прогноза представляет собой определенный вычислительный процесс, преобразующий входную информацию об объекте в совокупность ответов на ряд вопросов об объекте, интересующих **пользователя**. **Разработчик** алгоритма обладает знаниями математического инструментария классификации, но не свойств предметной области (медицина, геология, материаловедение, системы связи, оборот финансов и инвестиции, качество товаров и их цены, исторические источники, почерковедение, политология и многие другие).

Поэтому первым этапом создания алгоритма классификации является формирование пространств объектов $S = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, возможных исходов-классов K_1, K_2, \dots, K_m и конкретных (или типичных) представителей $S_{k,r}$ каждого из возможных классов с их наборами признаков. Данная неформальная процедура проводится путем опроса группы **экспертов** в рассматриваемой предметной области (например, врачей-кардиологов, специалистов по нефтегазовым месторождениям, по свойствам материалов, распознаванию почерков и радиосигналов, по ценам на недвижимость и товары, дегустаторов вин и продуктов питания, знатоков произведений искусства, социологов и т.д.). Совокупность отобранных прецедентов, для которых их принадлежность к одному из классов-образов K_l надежно верифицирована (подтверждена), называется **обучающей выборкой** T , а ее пересечение $T \cap K_r =: T_r$ - **портретом класса** $K_r, r \in \{1, 2, \dots, m\}$.

Нахождение коэффициентов, входящих в вычислительный процесс

классификации, осуществляется путем процедуры **обучения**, которая должна обеспечить безошибочное (или с минимальным числом ошибок) распознавание объектов обучающей выборки (как этого добиться в дальнейшем объясняется на конкретных примерах). Только после достижения этого качества алгоритм можно применять к распознаванию новых объектов.

Вначале мы приведем описание нескольких известных алгоритмов, которые широко применяются и сами по себе и как элементы более сложных диагностических систем.

§ 4.2. Метод дискриминантных функций

В основе этих моделей лежат геометрические представления распознаваемых классов. Предполагается, что множеству объектов каждого класса соответствует некоторая область в n -мерном пространстве признаков. Считается, что эти области имеют достаточно простую форму и их можно разделить "простыми" поверхностями (линейными, кусочно-линейными, квадратичными). Для простоты будем рассматривать лишь случай, когда имеется всего два класса объектов (рис 4.1).

Линейная разделяющая поверхность – это функция, линейная относительно признаков

$$f(x) := a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n. \quad (1)$$

Если два распознаваемых класса K_1, K_2 являются дизъюнктными выпуклыми компактными множествами в пространстве признаков, то по основной теореме выпуклого анализа существует хотя бы одна функция вида (1), строго положительная для всех векторов $X \in K_1$ и строго отрицательная на любом векторе $Y \in K_2$. Однако в практических ситуациях рассматриваемые классы конечны и требование дизъюнктности их выпуклых оболочек является достаточно жестким. Поэтому разработаны специальные численные методы, позволяющие так выбрать коэффициенты $a_0, a_1 \dots a_n$, чтобы число нарушений неравенств в системе

$$f(X_r) > 0, X_r \in K_1; \quad f(Y_s) < 0, Y_s \in K_2, \quad (2)$$

было минимальным.

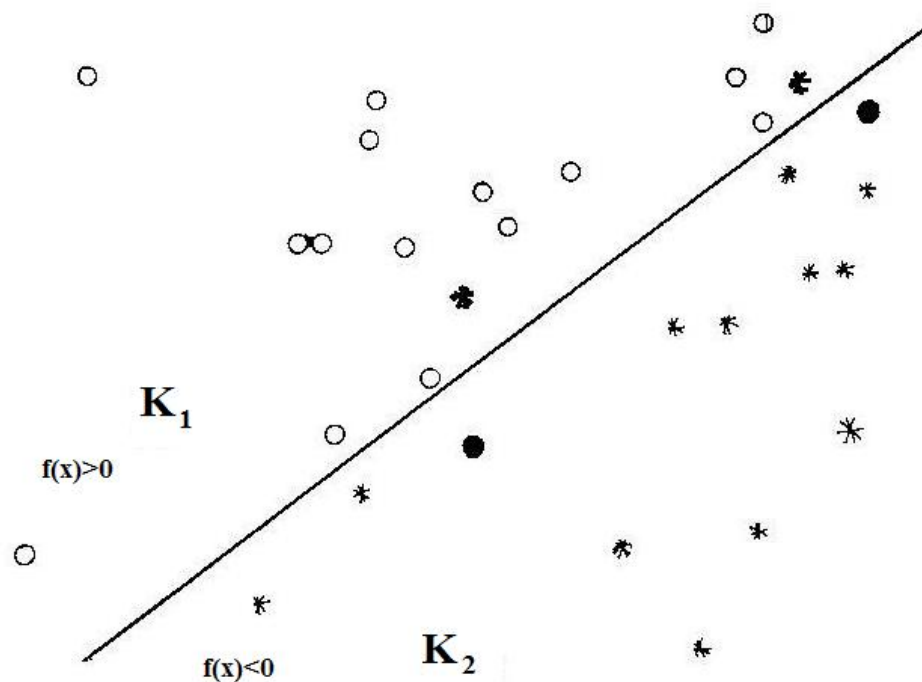


Рис. 4.1. Разделение двух классов гиперплоскостью с минимальным числом ошибок

Можно учесть и разную степень достоверности прецедентов, приписывая каждому объекту Z из $K_1 \cup K_2$ два (обычно неотрицательных) веса $w_1(Z)$ и $w_2(Z)$, указывающие, насколько обоснованы утверждения $Z \in K_j$ (так называемая нечеткая логика, впервые исследованная Заде). При обычном ("четком") подходе значения весов принимают только два значения 0 и 1, причем для любого объекта $w_1(Z) + w_2(Z) = 1$. При таком обобщении требуется отыскать разделяющую функцию (1), для которой

$$\sum_{f(Z)>0} w_1(Z) + \sum_{f(Z)<0} w_2(Z) \rightarrow \max. \quad (3)$$

Прямым обобщением линейных разделяющих функций являются **квадратичные классификаторы**, определяемые дискриминантными функциями

$$f(x) := a_0 + \sum a_j x_j + \sum a_{j,k} x_j x_k \quad (4)$$

и классификаторы 3-го и более высоких порядков.

Гораздо эффективнее этих (громоздких и потому малоупотребительных) классификаторов высших порядков оказался практически удобный **метод потенциальных функций**, который построен на аналогии с электростатикой. Предполагается, что каждый элемент S_j обучающей выборки T_1 первого (из двух) классов имеет положительный "заряд" $+Q_j$, а элемент $S_k \in T_2$ – отрицательный $-Q_k$. Объекты первого класса создают в любой точке S признакового пространства потенциал $+Q_j\varphi(S, S_j)$, а второго класса $-Q_k\varphi(S, S_k)$. Тогда значения потенциальной функции (суммарного потенциала) определяются как

$$g(S) := \sum_{S_j \in T_1} Q_j \varphi(S, S_j) - \sum_{S_k \in T_2} Q_k \varphi(S, S_k). \quad (5)$$

Классификация произвольно выбранного объекта S осуществляется по обычному правилу:

$$g(S) > \Delta \Rightarrow S \in K_1; \quad g(S) < -\Delta \Rightarrow S \in K_2, \quad (6)$$

где $\Delta \geq 0$ – заранее выбираемый порог, причем в случае $|g(S)| \leq \Delta$ принимается решение об отказе от распознавания.

Базисные потенциальные функции должны удовлетворять естественному условию:

$$\|S - S_j\| < \|\tilde{S} - S_j\| \Rightarrow \varphi(S, S_j) > \varphi(\tilde{S}, S_j), \quad (7)$$

т.е. при удалении S от S_j потенциал φ должен уменьшаться.

В качестве базисных потенциалов, удовлетворяющих требованию (7), часто выбирают функции

$$\varphi(S, S_j) := \frac{\sigma^2}{\sigma^2 + \|S - S_j\|^2}; \quad \varphi(S, S_j) := \exp\left(-\frac{\|S - S_j\|^2}{2\sigma^2}\right), \quad (8)$$

где $\sigma > 0$ – числовой параметр. Таким образом, для классификации нужно выбрать какую-то конкретную базовую функцию (8), а затем определить значения зарядов Q_1, Q_2, \dots, Q_m таким образом, чтобы число ошибок при использовании правила (6) было бы минимальным. Подстройка значений зарядов Q_r (при выбранном σ) производится в процессе **обучения** по правилу **коррекции**, которое можно пояснить следующим образом.

Пусть на некотором шаге имеется потенциальная функция $g(S)$ вида (5). Для классификации предъявляется некоторый объект S_j из обучающей выборки T (напомним, что для объектов из T принадлежность классу K_1 или K_2 известна заранее – априори). Если применение правила (6) с функцией $g(S)$ дает правильный результат, то на классификацию поступает следующий объект S_k из обучающей выборки T . Если же результат классификации окажется ошибочным, то функция $g(S)$ корректируется по правилу (рис. 4.2.).

$$g^*(S) := \begin{cases} g(S) + \varphi(S, S_k); & g(S_k) \leq \Delta, \quad S_k \in T_1, \\ g(S) - \varphi(S, S_k); & g(S_k) \geq -\Delta, \quad S_k \in T_2. \end{cases} \quad (9)$$

т.е. заряд Q_k объекта S_k из T_1 увеличивается на 1, если классификатор не относит S_k к T_1 и, наоборот, Q_k уменьшается на 1, если $S_k \in T_2$, а классификатор, соответствующий нескорректированной функции $g(S)$ не может распознать этого факта. Естественно, что вместо изменений Q_k на ± 1 для удобства и при необходимости могут проводиться изменения на $\pm q$.

Объекты обучающей выборки предъявляются циклически или в случайном порядке. Процесс обучения (состоящий в последовательной корректировке зарядов при появлении ошибок) продолжается до достижения безошибочного распознавания всех объектов из T или до наступления стабилизации, когда среднее число ошибок перестает уменьшаться. Затем вся процедура повторяется снова с другим значением параметра σ , например, 2σ или $\sigma/2$.

Настройка всего алгоритма заканчивается, когда число ошибок снизится до приемлемого уровня. После этого можно проводить классификацию новых объектов, которые не были включены в обучающую выборку.

Большой объем арифметических вычислений, необходимых для реализации и обучения алгоритма, в настоящее время не представляет проблемы в связи с резким ростом производительности компьютеров.

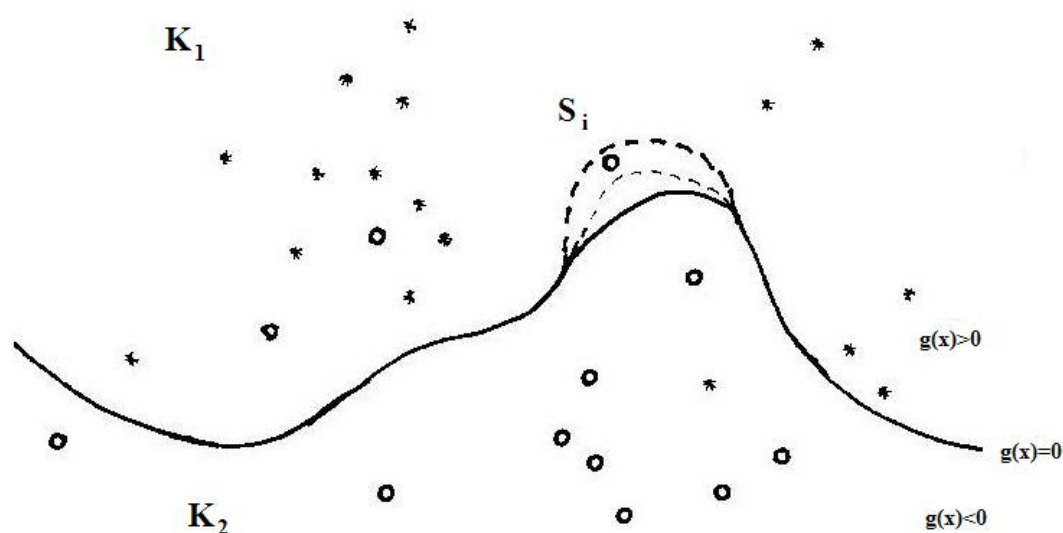


Рис. 4.2. Пример улучшения классификации за счет коррекции потенциальной функции $g(x)$ в случае $g(S_i) > 0$, $S_i \in K_2$

§ 4.3. Нейронные сети как метод построения классификаций

Биологический мозг (человека или животного) состоит из множества отдельных элементарных клеток – нейронов, соединенных между собой многочисленными связями. В качестве математической модели рассматриваются так называемые искусственные нейроны, которые в реальности представляют собой фрагменты готовых программных продуктов – искусственных нейронных сетей, включенных в многие вычислительные комплексы.

Каждый нейрон имеет несколько входных связей (синапсов), каждая из которых имеет вес w_j и одну выходящую связь (аксон). При поступлении на вход нейрона сигналов x_1, x_2, \dots, x_n они "усиливаются" с соответствующими весами w_j и суммируются и нейрон переходит в состояние, характеризуемое числом $Z := \sum w_j x_j$. Выходной сигнал на аксоне нейрона является некоторой функцией $y = f(Z)$, которая называется активационной. В физиологии установлено, что величина возбуждения нейрона монотонно зависит от его состояния, ограничена сверху и снизу и "быстро" меняется в узком диапазоне изменения Z (рис 4.3.).

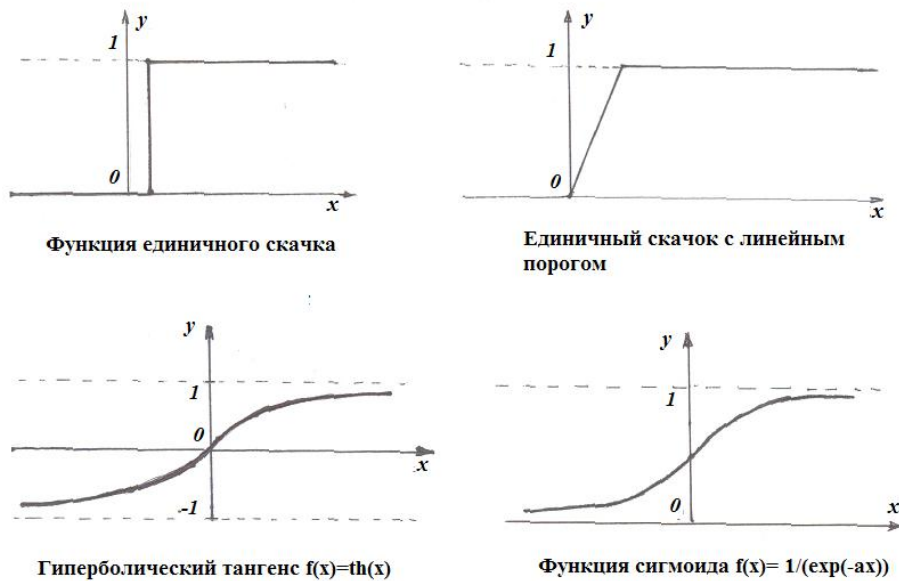


Рис. 4.3. Примеры активационных функций

Нейроны соединяются в сеть из N слоев, в которой каждый нейрон j -го уровня присоединен ко входам всех нейронов $(j + 1)$ -го уровня. Фиктивный нулевой слой состоит из n нейронов, на которые поступают значения признаков x_1, x_2, \dots, x_n распознаваемого объекта S , затем в соответствии с выбранной активационной функцией и весовыми коэффициентами вырабатываются входные сигналы второго слоя и т.д., а выходные сигналы суть выходы $y_r = y_r(S)$, $r \in \{1, 2, \dots, m\}$ нейронов последнего уровня.

Правило классификации такое же, как и в методе потенциальных функций (ср. (6)):

$$y_r(S) > \Delta \Rightarrow S \in K_r; \quad y_r(S) < -\Delta \Rightarrow S \notin K_r, \quad (10)$$

а при $|y_r(S)| \leq \Delta$ происходит отказ от включения или исключения объекта S в класс K_r .

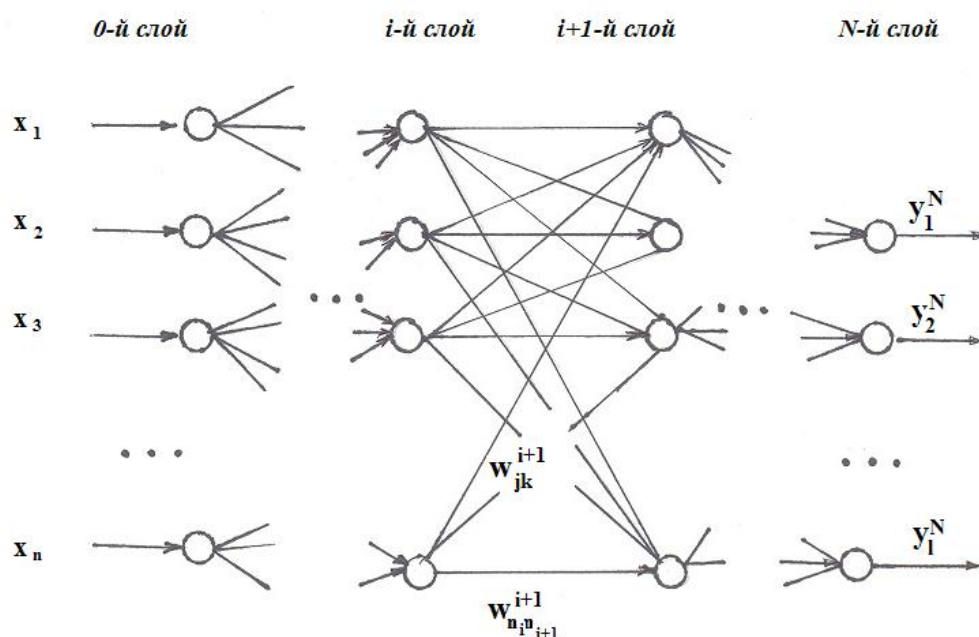


Рис. 4.4. Структурная схема нейронной классифицирующей сети

Первоначально весовые коэффициенты выбираются произвольно, а дальнейшая настройка нейронной сети проводится в процессе обучения коррекцией коэффициентов усиления при ошибочной классификации предъявляемых объектов обучающей выборки, примерно так же, как это описано для МПФ (см. (9)).

Заметим еще раз, что в современных компьютерах имеются **эмуляторы** нейронных сетей, в которых **уже заложены** опции режимов **обучение** и **классификация**, поэтому требуется только выбрать тип активационной функции и затем провести загрузку (циклическую или в случайном порядке) объектов обучающей совокупности. Именно поэтому в последние годы НС стали особенно популярны в практической кардиодиагностике в зарубежных странах.

§ 4.4. Математическая задача кластерного анализа (обучение без учителя)

Кластеризацией называется задача группировки в классы объектов признакового пространства таким образом, чтобы в внутри каждого отдельного кластера (класса, таксона) объекты обладали некоей схожестью, тогда как объекты из разных кластеров должны в определенных

отношениях существенно отличаться. При этом предполагается, что никакой исходной классификации, построенной по мнениям экспертов или исторически сложившейся, не существует. Различают два вида кластеризации, реализуемых разными типами алгоритмов: с заранее заданным (известным) числом кластеров и с незадаанным (неизвестным) числом кластеров. Вырожденными вариантами второго случая могут служить отнесение всех объектов к одному кластеру или объявление каждого объекта отдельным кластером. Разумеется, интересны случаи, когда само число кластеров выбирается в некотором смысле оптимально.

Рассмотрим задачу разбиения на m кластеров. Переменные признакового пространства будем обозначать через x_1, x_2, \dots, x_n , исходные объекты - через $S_k := (x_{k,1}, x_{k,2}, \dots, x_{k,n})$, $k \in \{1, 2, \dots, N\}$, а совокупность всех объектов - через $\Phi := \{S_1, S_2, \dots, S_N\}$. Ищется разбиение $K := (K_1, K_2, \dots, K_m)$ множества Φ на m непустых непересекающихся классов (дизъюнктное разбиение)

$$\Phi = K_1 \cup K_2 \cup \dots \cup K_m; \quad K_r \neq \emptyset, \quad K_r \cap K_s = \emptyset, \quad r \neq s. \quad (11)$$

Если задан некоторый **критерий качества** разбиения $F(K)$, то задача сводится к нахождению такого разбиения K^* вида (11), для которого $F(K^*) = \text{extr } F(K)$.

В качестве критериев качества используются, например:

1) **Сумма внутриклассовых дисперсий** (сумма квадратов ошибок)

$$F(K) := \sum_{r=1}^m \sum_{S_j \in K_r} \|S_j - C_r\|^2, \quad \text{где } C_r := \frac{1}{\#K_r} \sum_{S_j \in K_r} S_j - \quad (12)$$

центр r -го кластера. Отыскивается разбиение K^* , доставляющее минимум критерию (12).

2) **Критерии на базе матриц рассеяния.**

Матрицы рассеяния для каждого из классов K_r определяются как

$$\Sigma_r := \sum_{S_j \in K_r} \sum_{j=1}^{\#K_r} \sum_{l=1}^{\#K_r} (S_l - C_r, S_j - C_r) \quad (13)$$

(здесь (A, B) - скалярное произведение векторов $A, B \in \mathbb{R}^n$), а общая матрица рассеяния $\Sigma := \sum_{r=1}^m \Sigma_r$.

В качестве одного из критериев можно рассматривать, например, определитель $F(K) := \det(\Sigma) \rightarrow \min$.

Для указанных критериев разработаны эффективные (хотя и достаточно громоздкие) итерационные методы нахождения оптимальных разбиений.

Приведем еще три простых эвристических алгоритма, позволяющих просто получать удовлетворительные (хотя и не оптимальные в каком-то строгом смысле) разбиения на кластеры.

Метод внутригрупповых средних. Пусть начальное разбиение $K^1 := (K_1^1, K_2^1, \dots, K_m^1)$ выбрано случайно. Для каждой группы K_r^1 находится ее центр $C_r^1 := (\#K_r^1)^{-1} \sum_{j \in K_r^1} S_j$. На следующем шаге итерации в группу K_1^{i+1} зачисляются все объекты S_j , отстоящие от C_1^i меньше, чем от других центров C_r^i , $r > 1$. Следующая группа K_2^{i+1} строится аналогично, но уже для множества объектов $\Phi \setminus K_1^{i+1}$, и т.д. Когда новое разбиение K_r^{i+1} полностью построено, пересчитываются центры групп C_r^{i+1} и затем процесс снова повторяется.

Метод "Форель" базируется на алгоритме перемещения гипершаров в сторону мест сгущения объектов. Зафиксируем некоторое число $R > 0$ и некоторую метрику $\rho(S_j, S_k)$ на признаковом пространстве. Выбираем случайный объект $S_1^t \in \Phi$ и определяем предварительный класс $K_1^t := \{S_j : \rho(S_j, S_1^t) < R\}$. Далее вычисляем его центр (как в предыдущем алгоритме) C_1^t и строим уточненный кластер $K_1^{t+1} := \{S_j : \rho(S_j, C_1^t) < R\}$. Этот процесс корректировки заканчивается тогда, когда $K_1^t = K_1^{t+1}$ и итоговый кластер K_1^{t+1} объявляется первым окончательным кластером K_1 . Он исключается из общей совокупности Φ , и затем с помощью той же процедуры производится построение кластеров K_2, K_3, \dots, K_m до тех пор, пока остаются неклассифицированные объекты. Число получаемых кластеров m зависит от исходно выбранного радиуса R гипершаров (при уменьшении R число m , вообще говоря, увеличивается), и за счет варьирования R можно придать m требуемое значение.

Кластеризация как **поиск оптимального покрытия гипершарами**. Во многих практических задачах условие дизъюнктивности кластеров представляется весьма искусственным, поскольку часто существуют объекты, которые можно вполне правомерно зачислять сразу в несколько

различных кластеров, например, по одним параметрам у пациента есть явные признаки ишемической болезни и одновременно имеются гипертонические синдромы.

Рассматривая эту ситуацию математически, мы предполагаем уже построенными (например, с помощью одного из предыдущих алгоритмов) центры C_k , $k \in \{1, 2, \dots, m\}$ некоторых исходных кластеров. Для каждого k рассматриваем расстояния $\rho_{k,j}$ от C_k до всех объектов $S_j \in \Phi$ и располагаем их в порядке возрастания, получаем монотонно возрастающие последовательности $\rho_{k,1} < \rho_{k,2} < \dots < \rho_{k,m_k}$; $m_k \leq m$. По построению, для каждого k система гипершаров $B_{k,i} := \{S_j \in \Phi : \rho(C_k, S_j) \leq \rho_{k,i}\}$, $i \in \{1, 2, \dots, m_k\}$, содержит все объекты $S \in \Phi$.

Теперь введем обозначение $n(k, i) := \#(B_{k,i} \cap \Phi)$ для числа объектов, попадающих в гипершар $B_{k,i}$ и поставим следующую задачу: найти такую систему гипершаров B_{k,i_k} , $k \in \{1, 2, \dots, m\}$, в которую попадают все объекты из Φ и при этом число перекрытий является наименьшим, т.е. другими словами

$$\bigcup_{k=1}^m B_{k,i_k} = \Phi, \quad \sum_{k=1}^m n(k, i_k) \rightarrow \min. \quad (14)$$

Вводя булевские переменные $a_{k,i}^j := 1 \iff S_j \in B_{k,i}$ и $z_{k,i} := 1$ тогда и только тогда, когда гипершар $B_{k,i}$ включается в искомую систему, мы переформулируем вопрос в терминах задачи целочисленного программирования

$$\sum_{k=1}^m \sum_{i=1}^{m_k} a_{k,i}^j z_{k,i} \geq 1 \quad \forall j \in \{1, 2, \dots, N\}; \quad (15)$$

$$\sum_{i=1}^{m_k} z_{k,i} \geq 1 \quad \forall k \in \{1, 2, \dots, m\}; \quad \sum_{k=1}^m \sum_{i=1}^{m_k} n_{k,i} z_{k,i} \rightarrow \min,$$

алгоритмы решения которой известны. Но тогда те значения индексов i_k , для которых $z_{k,i_k} = 1$, будут давать номера членов последовательностей радиусов, которые составляют оптимальное покрытие гипершарами B_{k,i_k} , $k \in \{1, 2, \dots, m\}$ (рис. 4.5.).

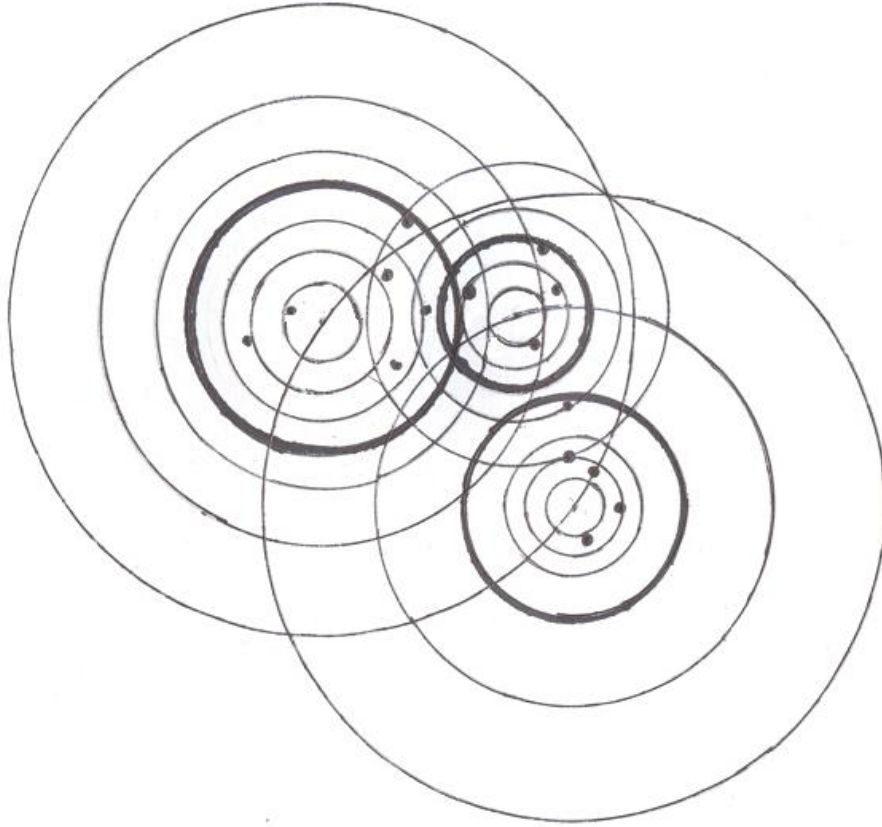


Рис. 4.5. Оптимальное покрытие тремя гипершарами

§ 4.5. Статистические методы в теории распознавания

Следует сразу же отметить, что детально разработанные теория вероятностей и математическая статистика не вполне адекватны задачам распознавания. Дело в том, что при классическом подходе считается, что вероятностное распределение задано (чаще всего в качестве такового принимается нормальное распределение) и требуется найти некоторые характеристики статистических выборок или, наоборот, оценить какие-то параметры вероятностного распределения по достаточно большой выборке, полученной случайным образом. Все эти гипотетические предположения практически никогда не выполняются при исследовании весьма малых выборок или даже индивидуальных объектов (в задачах диагностики). Несмотря на эти недостатки, многие теоретико-вероятностные и статистические понятия при определенной (альтернативной) их интерпретации весьма полезны в задачах классификации.

Пусть некоторый конкретный класс K объектов задан системой своих представителей S_1, S_2, \dots, S_N в признаковом пространстве \mathbb{R}^n . Очень

часто между признаками объектов имеются скрытые зависимости. Для выявления этих скрытых связей применяются классические статистические процедуры. Например, можно подсчитать **среднее значение** каждого признака x_j по заданным объектам:

$$\mu_j = \bar{x}_j := \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_j(S_k), \quad j \in \{1, 2, \dots, n\}; \quad (16)$$

и **ковариацию** по каждой паре признаков x_i, x_j , $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$:

$$\sigma_{i,j} = \text{cov}(x_i, x_j) := \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (x_i(S_k) - \bar{x}_i)(x_j(S_k) - \bar{x}_j). \quad (17)$$

В частности, если номера признаков i и j равны, $i = j = m$, то величина $\sigma_{m,m} =: \sigma_m^2$ есть **дисперсия** признака x_m .

Коэффициенты корреляции признаков x_i и x_j определяются как

$$r_{i,j} := \frac{\sigma_{i,j}}{\sigma_i \sigma_j}; \quad -1 \leq r_{i,j} \leq 1, \quad i, j \in \{1, 2, \dots, n\}. \quad (18)$$

Близость $r_{i,j}$ к ± 1 говорит о наличии между признаками x_i и x_j сильной линейной статистической зависимости. Наоборот, если $r_{i,j}$ мало, $|r_{i,j}| < \delta := 0.1 \div 0.2$, то признаки практически независимы. Поэтому целесообразно отбрасывать малые значения $r_{i,j}$, поскольку они, скорее всего, являются результатом ошибок, вызванных малым числом классов N по сравнению с n^2 . Достоверное определение малого коэффициента корреляции возможно лишь при условии $N/n^2 \gg 1$, что в задачах распознавания фактически никогда не выполнено.

Для математически корректного отбрасывания ложных (кажущихся) линейных связей следует провести пересчет элементов ковариационной матрицы по формулам

$$|r_{i,j}| < \delta \Rightarrow r_{i,j} \mapsto 0, \quad \sigma_{i,j} \mapsto 0, \quad \sigma_{i,i} \mapsto \sigma_{i,i} \prod_{|r_{i,j}| < \delta} (1 + |r_{i,j}|). \quad (19)$$

С помощью (скорректированной) матрицы ковариаций $\Sigma = \|\sigma_{i,j}\|$ плотность многомерного нормального распределения в пространстве признаков $(x_1, x_2, \dots, x_n) =: x$ записывается в виде

$$f(x) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} |\Sigma|^{1/2}} \exp \left(-\frac{1}{2} (\Sigma^{-1}(x - \mu), (x - \mu)) \right), \quad (20)$$

где $|\Sigma|$ — определитель ковариационной матрицы Σ , $\Sigma^{-1} =: \Xi := \|\xi_{i,j}\|$ — матрица, обратная к Σ , а $\mu := (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n)$ — вектор средних значений (16) по классу K .

Отметим, что квадратный корень из положительно определенной квадратичной формы $(\Xi(x - \mu), (x - \mu))$ представляет собой так называемое **расстояние Махаланобиса** $\rho_{\Xi}(x, \mu)$, которое учитывает линейные корреляционные связи между парами различных признаков x_j и само по себе указывает на близость диагностируемого вектора x к вектору μ .

В качестве оценки $g(x, K)$ принадлежности вектора x классу K удобнее принять натуральный логарифм плотности вероятности (20), т.е.

$$\begin{aligned} g(x, K) &:= \frac{n}{2} \ln 2\pi - \frac{1}{2} \ln |\Sigma| - \frac{1}{2} (\Xi(x - \mu), (x - \mu)) = & (21) \\ &= -\frac{1}{2} (\Xi x, x) + (\Xi \mu, x) - \frac{1}{2} \ln |\Sigma|, \end{aligned}$$

где первое слагаемое во второй строке есть квадратичная форма от переменных (x_1, x_2, \dots, x_n) , второе — линейная форма (w, x) , $w = w_K := \Xi \mu$, третье — постоянная, зависящая от матрицы ковариаций Σ (здесь мы опустили еще одно слагаемое $\frac{n}{2} \ln 2\pi$, зависящее только от размерности n пространства признаков).

Если рассматривается случай нескольких классов K_1, K_2, \dots, K_m , каждый из которых представлен N_1, K_2, \dots, N_m объектами, то подсчитываются средние значения $\mu_r := \bar{x}_{j,K_r}$ признаков x_j по классам K_r , ковариационные матрицы Σ_r и обратные к ним Ξ_r , с помощью которых может быть описан классический **байесовский классификатор**, вычисляющий условные вероятности $\mathbb{P}(K_r|x)$ принадлежности некоторого наблюдаемого вектора x классу K_r :

$$\mathbb{P}(K_r|x) := \frac{f_r(x) \mathbb{P}(K_r)}{\sum_{r=1}^m f_r(x) \mathbb{P}(K_r)}. \quad (22)$$

В терминах функций (21) упорядоченность степени принадлежности вектора x классам K_r , порождаемая условными вероятностями (22), эквивалентна упорядоченности величин

$$g_r(x) := -\frac{1}{2} (\Xi_r x, x) + (\Xi_r \mu_r, x) - \frac{1}{2} \ln |\Sigma_r| + \ln N_r. \quad (23)$$

Отметим, что данное приближение байесовского метода является **квадратичным** по признакам. Если же ковариационные матрицы классов

совпадают (или мало отличаются), то квадратичные члены могут быть отброшены и мы получаем **линейные** разделяющие правила.

Линейный дискриминант Фишера, предложенный в 1936 г., представляет собой популярную, более удобную и простую разновидность вышеописанного байесовского подхода.

Пусть рассматривается задача о распознавании принадлежности двум классам K_1 и K_2 . Идея состоит в нахождении такого вектора w в n -мерном пространстве, чтобы проекции объектов из разных классов на прямую, задаваемую этим вектором, были бы максимально разделены. Тем самым задача сводится к гораздо более простой одномерной ситуации.

Пусть w — направляющий вектор искомой прямой. Проекция произвольного вектора $x \in \mathbb{R}^n$ на направление w равна $(x, w)/|w|$, где $|w|$ есть длина вектора w . В качестве меры различий проекций двух классов на направление w было предложено использовать функционал

$$J(w) := \frac{(\mu_1(w) - \mu_2(w))^2}{d_1(w) + d_2(w)}, \quad (24)$$

где $\mu_r(w)$, $d_r(w)$; $r \in \{1, 2\}$ соответственно обозначают средние значения и выборочные дисперсии проекций векторов описаний объектов классов K_1 и K_2 , т.е.

$$\begin{aligned} \mu_r(w) &:= \frac{1}{N_r} \sum_{S_k \in K_r} \frac{(w, x(S_k))}{|w|}; \\ d_r(w) &:= \frac{1}{(N_r - 1)} \sum_{S_k \in K_r} \left(\frac{(w, x(S_k))}{|w|} - \mu_r(w) \right)^2. \end{aligned} \quad (25)$$

Можно показать, что максимальное значение функционала $J(w)$ достигается при $w^* := D^{-1}(\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2)$, где $\hat{\mu}_r$ — выборочные центры классов, D — матрица суммарной дисперсии:

$$\begin{aligned} \hat{\mu}_r &:= N_r^{-1} \sum_{S_k \in K_r} x(S_k), & D &:= D_1 + D_2, \\ D_r &:= (N_r - 1)^{-1} \sum_{S_k \in K_r} |x(S_k) - \hat{\mu}_r|^2. \end{aligned} \quad (26)$$

В этих обозначениях уравнение гиперплоскости, разделяющей классы K_1 и K_2 , записывается в виде $(w^*, x) = h$, где пороговая переменная h

выбирается таким образом, чтобы число нарушений системы $N_1 + N_2$ линейных неравенств

$$(w^*, x(S_k)) > h, S_k \in K_1; \quad (w^*, x(S_k)) < h, S_k \in K_2, \quad (27)$$

было бы минимально возможным.

Аналогичным способом можно построить разделяющие плоскости в случае трех и более классов (так называемая **линейная машина**, (рис. 4.6.)). С каждым классом K_m связывается линейная функция $f_m(x) := (w_m, x) - h_m$, и решающее правило имеет вид

$$x \in K_l \iff f_l(x) > f_m(x), \quad \forall m, m \neq l. \quad (28)$$

Нахождение $r(n + 1)$ неизвестных коэффициентов $w_{j,m}, h_m, j \in \{1, 2, \dots, n\}, m \in \{1, 2, \dots, r\}$, осуществляется на основе максимизации доли правильно распознанных объектов.

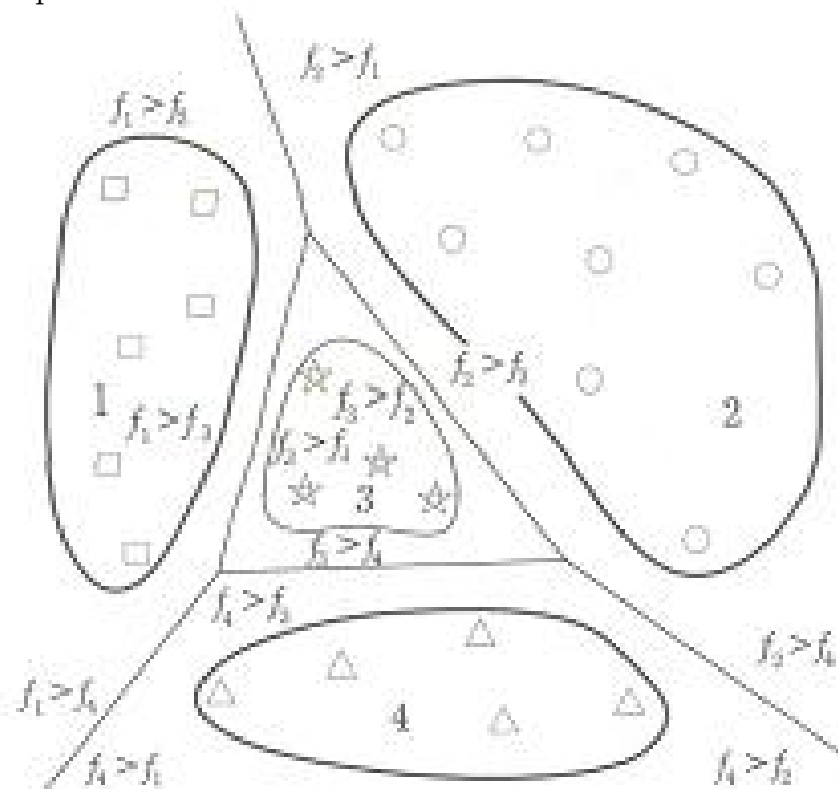


Рис. 4.6. Границы областей решений, полученные с помощью линейной машины для задачи из четырех классов

§ 4.6. Факторный анализ: метод главных компонент

Вернемся к расстоянию Махаланобиса, порождаемому матрицей Ξ , обратной к матрице ковариаций Σ (см. (20)), и выражающему удаленность вектора x от центра класса μ с учетом дисперсий и коэффициентов корреляции между признаками:

$$\rho_{\Xi}(x, \mu) = \sqrt{(\Xi(x - \mu), (x - \mu))} = \left(\sum_{i,j=1}^n \xi_{i,j} (x_i - \mu_i)(x_j - \mu_j) \right)^{1/2}. \quad (29)$$

Если матрица Ξ близка к единичной, то все признаки x_j становятся более или менее равноправными. Если же (как часто бывает) матрица Ξ близка к диагональной, то малые диагональные элементы вносят лишь небольшой вклад в расстояние и поэтому соответствующими им признаками можно пренебречь и оставить только несколько признаков (главных компонент), дающих наибольший вклад в расстояние.

В общем случае матрица Ξ недиагональна, но, поскольку она симметрична и положительно определена, ее всегда можно привести к диагональному виду (с положительными диагональными и нулевыми недиагональными элементами), для чего надо найти ее собственные значения λ_j и собственные векторы $y^j \neq 0$

$$\Xi y^j = \lambda_j y^j; \quad \det(\Xi - \lambda_j E_n) = 0; \quad j \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad (30)$$

где E_n обозначает единичную матрицу порядка n .

Хорошо известно, что для различных собственных значений собственные векторы обязательно ортогональны друг другу, $(y^i, y^j) = 0$, если же одному собственному значению соответствуют несколько линейно независимых векторов, то их всегда можно ортогонализировать, выбрать их подходящие линейные комбинации. Затем можно провести нормировку собственных векторов, полагая $\tilde{y}^j := y^j / \|y^j\|$. По ортонормированному базису из собственных векторов \tilde{y}^j , которые и называются **факторами**, произвольный вектор пространства признаков может быть однозначно разложен, в частности

$$x - \mu = \sum_{j=1}^n \alpha_j \tilde{y}^j : \quad \alpha_j := (x - \mu, \tilde{y}^j). \quad (31)$$

Коэффициенты этого разложения называются **факторными компонентами**, через них расстояние Махаланобиса записывается в простой форме:

$$\rho_{\Xi}(x, \mu) = \sqrt{\sum_{j=1}^n \lambda_j \alpha_j^2}. \quad (32)$$

Теперь, если расположить собственные числа в (30), которые обычно именуется **факторными нагрузками**, в порядке невозрастания $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \lambda_n$, то наибольший вклад в $\rho_{\Xi}(x, \mu)$ будут давать несколько первых (главных) компонент $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_p, p \ll n$. Тем самым размерность признакового пространства существенно снижается. На практике часто достаточно двух (максимум трех) главных факторов для того, чтобы приблизить ρ_{Ξ} с вполне достаточной точностью 20-30%.

Отметим в заключение, что метод не будет эффективным в случае, если все собственные значения λ_j являются близкими, например, если $\lambda_{\max} < 3\lambda_{\min}$.

§ 4.7. Алгебраический синтез распознающих алгоритмов

К середине 1970-х гг. в мире было разработано много **эвристических** (не строго обоснованных) алгоритмов, каждый из которых имел свою область достаточно успешного практического применения, но ни один не был универсальным. Принципиально важным достижением стало создание Ю.И. Журавлевым в 1976-78 гг. нового широкого класса распознающих процедур и затем общей алгебраической теории распознавания. Данный метод позволил конструировать **синтетические** алгоритмы, сочетающие достоинства разнородных эвристических методов. Стало возможным соединить несколько (в принципе любое число) не вполне надежных алгоритмов в гораздо более достоверные (но, конечно, существенно более сложные) процедуры распознавания, успешно работающие при разнородных исходных данных невысокой точности и достоверности (и даже частично противоречивых). За счет специальной настройки синтезированных алгоритмов удается повысить достоверность прогноза заболеваний с 60-70% до 85-95%, что фактически приводит к радикальному повышению качества диагностики.

Кратко опишем этот современный подход. Предположим, что имеется (конечное) множество допустимых объектов $\{S\}$, являющееся объединением классов K_1, K_2, \dots, K_m , и пусть $P_j(S)$ есть предикат " $S \in K_j$ ".

Для любого подмножества S_1, S_2, \dots, S_q матрица инцидентности $\|\alpha\|_{q \times m}$, $\alpha_{i,j} = P_j(S_i)$ называется информационной матрицей набора S_1, S_2, \dots, S_q по системе P_1, P_2, \dots, P_m . В частности, для отдельного объекта S_i строка $(\alpha_{i,1}, \alpha_{i,2}, \dots, \alpha_{i,m})$ есть информационный вектор этого объекта.

Каждый из классов K_l задается некоторой начальной информацией I , в качестве которой может служить, например, таблица описаний признаков свойств эталонных объектов данного класса вместе с их информационной матрицей. Эталонные объекты образуют обучающую выборку, которая должна отличаться от распознаваемой.

Задачей Z назовем построение информационной матрицы $\|\alpha_{i,j}\|$ по заданной начальной информации о классах и описаниям объектов распознаваемой выборки S_1, S_2, \dots, S_q . Рассмотрим алгоритм A , переводящий исходную информацию $(I, S_1, S_2, \dots, S_q)$ в матрицу $\|\beta_{i,j}\|$, с элементами в трехзначной логике $\{0, 1, \Delta\}$, где значение $\beta_{i,j} = 1$ интерпретируется как $S_i \in K_j$, $\beta_{i,j} = 0$ – как $S_i \notin K_j$, а третья возможность $\beta_{i,j} = \Delta$ означает, что алгоритм A не смог вычислить значение $P_j(S_i)$.

Алгоритм A называется корректным для задачи Z , если выполняется равенство $A(I, S_1, S_2, \dots, S_q) = \|\alpha_{i,j}\|$. Разумеется, отнюдь не всегда алгоритмы будут корректными, поскольку могут быть как ошибки распознавания $S_i \in K_j$, так и отказ от распознавания $\beta_{i,j} = \Delta$.

Теорема 1. Каждый алгоритм A описанного вида может быть представлен как последовательное выполнение двух алгоритмов B и C , где первый алгоритм B по информации строит матрицу действительных чисел $\|b_{i,j}\|$ (матрицу оценок), а второй алгоритм C (решающее правило) перерабатывает матрицу оценок в логическую трехзначную матрицу результата $\|\beta_{i,j}\|$ (рис. 4.7).

Решающее правило C должно быть корректным для задачи Z , т.е. для любой информационной (двузначной) матрицы $\|\alpha_{i,j}\|$ существует хотя бы одна числовая матрица $\|b_{i,j}\|$ такая, что $C(\|b_{i,j}\|) = \|\alpha_{i,j}\|$.

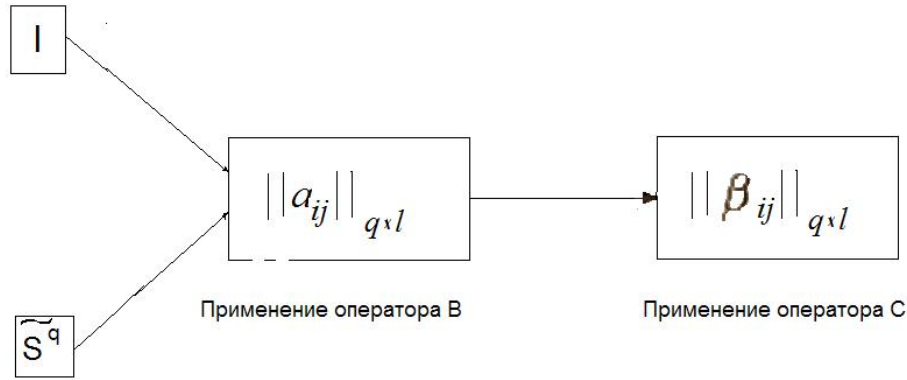


Рис. 4.7. Представление произвольного алгоритма распознавания A в виде композиции алгоритма B вычисления оценок B и решающего правила C

В множестве матриц оценок $B := \| \| b_{i,j} \| \|$ вводятся поэлементные операции умножения на скаляр, сложения и умножения двух числовых матриц

$$\begin{aligned}
 \text{(i)} \quad \lambda B &:= \| \| \lambda b_{i,j} \| \|; & \text{(ii)} \quad B' + B'' &:= \| \| b'_{i,j} + b''_{i,j} \| \|; \\
 \text{(iii)} \quad B' \bullet B'' &:= \| \| b'_{i,j} \cdot b''_{i,j} \| \|. & & \text{(33)}
 \end{aligned}$$

Для некоторой (конечной) совокупности $\{B\}$ матриц оценок введем ее линейное $\mathbb{L}(\{B\})$ и алгебраическое $\mathbb{U}(\{B\})$ замыкание как множества тех матриц, которые могут быть получены из матриц совокупности с помощью операций (33)(i-ii), (33)(i-iii).

Другими словами, алгебраическое замыкание $\mathbb{U}(\{B\})$ есть совокупность всех многочленов вида

$$B' = \sum b_i B_{i1} \bullet B_{i2} \bullet \dots \bullet B_{ik}. \quad (34)$$

Теорема 2. Если задача Z полна относительно системы распознающих алгоритмов $\{B\}$, т.е. алгебраическое замыкание множества матриц оценок $\mathbb{U}(\{B(I, S_1, \dots, S_q)\})$ совпадает с пространством всех вещественных матриц $R^{q \times m}$, то для произвольного фиксированного корректного решающего правила C^* семейство композиций $\mathbb{U}(\{B(I, S_1, \dots, S_q)\})C^*$ является корректным относительно Z .

Смысл данной фундаментальной теоремы Ю.И. Журавлева состоит в том, что если каждый объект S_i правильно распознается каким-то алгоритмом $A = BC^*$, то существует такой многочлен Q в пространстве матриц оценок $\{B\}$, что QC^* адекватно распознает все объекты совокупности $\{S\}$.



Рис. 4.8. Алгебраический синтез совокупности алгоритмов распознавания

§ 4.8. Лабораторная работа по теме

МЕТОДЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБРАЗОВ

Предлагаемая работа рассчитана на выполнение в течение всего семестра. При этом учащиеся осваивают современные программные продукты и приобретают навык проведения распознавания и классификации различными методами.

Исходные данные:

Массив из объектов S_k , $k \in \{1, \dots, N\}$, $N = 105$ – векторов в трехмерном пространстве признаков.

Задание 1

Используя программу Excel, Statistica, SYSTAT, Maple, Matlab, Распознавание или какую-либо другую:

- 1) вычислить вектор средних значений $X_{\text{ср}}$ по всей выборке;
- 2) вычислить дисперсию и СКО каждого признака;
- 3) вычислить матрицу ковариаций;
- 4) вычислить коэффициенты корреляции всех пар признаков;
- 5) выписать расстояние Махалобиса $\rho(Y, X_{\text{ср}})$ от вектора средних и составить таблицу распределения его возможных значений, т.е. найти максимальное значение этого расстояние и выписать % объектов, для которых расстояние находится в указанном интервале, как это показано в табл. 4.1.

Табл 4.1

$\alpha := \frac{\rho_M(S_k, X_{\text{ср}})}{\rho_{\text{max}}}$	[0; 0.2)	[0.2; 0.4)	[0.4; 0.6)	[0.6; 0.8)	[0.8; 1.0]
Процент Y	20	40	15	10	5

Задание 2

- 1) Применяя один из алгоритмов Форель, Краб, Pattern, Delphi, разделить заданную выборку на **оптимальное** число кластеров по критерию минимальности суммарной матрицы дисперсий.
- 2) В каждом из кластеров проделать пункт 5 задания 1.
- 3) Определить коэффициенты наименьшего числа линейных функций, позволяющих проводить уверенную классификацию объектов по принадлежности найденным кластерам.

Задание 3

- 1) Разделить выборку на **два** непересекающихся класса по тому же критерию.
- 2) Найти средние значения в каждом из двух кластеров.
- 3) Вычислить матрицы ковариаций и коэффициенты корреляции признаков в каждом классе.
- 4) Выписать расстояния Махаланобиса в каждом из построенных классов и составить таблицы распределения их возможных значений по классам (как в задании 1).
- 5) С помощью линейного дискриминанта Фишера построить плоскость, разделяющую эти два кластера с наименьшим числом ошибок.

Задание 4

- 1) Применить факторный анализ в построенных классах.
- 2) Найти собственные значения матрицы ковариаций и соответствующие собственные векторы.
- 3) Записать наиболее информативные комбинации признаков в каждом из классов.

Задание 5

- 1) Случайным образом в одном из классов отнести 65 % объектов в обучающую выборку, а остальные – в контрольную.
- 2) Построить оптимальную (по обучающей выборке) потенциальную функцию.
- 3) Проверить ее результативность на контрольной выборке.

Признаки объектов S_k брать из нижеприводимых таблиц.

Данные к лабораторной работе

Вариант 1

S_1	84, 48, 40	S_{36}	86, 41, 32	S_{71}	90, 53, 18
S_2	95, 41, 32	S_{37}	88, 45, 25	S_{72}	91, 47, 22
S_3	88, 47, 33	S_{38}	86, 50, 27	S_{73}	80, 47, 31
S_4	96, 39, 27	S_{39}	88, 42, 27	S_{74}	90, 59, 22
S_5	88, 49, 28	S_{40}	93, 44, 26	S_{75}	91, 39, 29
S_6	11, 46, 50	S_{41}	36, 61, 110	S_{76}	30, 55, 96
S_7	51, 53, 17	S_{42}	70, 54, 27	S_{77}	58, 31, 75
S_8	18, 26, -2.5	S_{43}	54, 49, 48	S_{78}	45, 40, 44
S_9	76, 54, 27	S_{44}	69, 49, 23	S_{79}	85, 35, 28
S_{10}	23, 44, 23	S_{45}	12, 33, 31	S_{80}	80, 46, 27
S_{11}	74, 71, 30	S_{46}	64, 35, 18	S_{81}	61, 58, 26
S_{12}	45, 31, 50	S_{47}	34, 29, 30	S_{82}	58, 23, 87
S_{13}	33, 35, 27	S_{48}	45, 25, 56	S_{83}	72, 51, 87
S_{14}	46, 35, 49	S_{49}	54, 38, 64	S_{84}	36, 44, 17
S_{15}	34, 34, 26	S_{50}	51, 27, 66	S_{85}	44, 21, 60
S_{16}	11, 38, 41	S_{51}	17, 33, 16	S_{86}	33, 76, 58
S_{17}	30, 49, 78	S_{52}	22, 48, 69	S_{87}	40, 44, 82
S_{18}	39, 50, 88	S_{53}	69, 38, 19	S_{88}	75, 31, 21
S_{19}	22, 52, 81	S_{54}	30, 46, 73	S_{89}	49, 62, 130
S_{20}	31, 52, 88	S_{55}	36, 54, 100	S_{90}	24, 58, 87
S_{21}	12, 57, 79	S_{56}	21, 49, 35	S_{91}	17, 49, 49
S_{22}	23, 51, 77	S_{57}	35, 47, 80	S_{92}	30, 43, 68
S_{23}	28, 35, 12	S_{58}	36, 31, 34	S_{93}	5.8, 31, -26
S_{24}	11, 61, 91	S_{59}	16, 53, 58	S_{94}	8, 49, 53
S_{25}	28, 54, 83	S_{60}	17, 44, 59	S_{95}	14, 51, 72
S_{26}	34, 24, 35	S_{61}	63, 21, 97	S_{96}	42, 47, 26
S_{27}	12, 46, 58	S_{62}	16, 54, 63	S_{97}	7.4, 71, 120
S_{28}	22, 45, 63	S_{63}	43, 43, 80	S_{98}	28, 60, 96
S_{29}	83, 43, 16	S_{64}	93, 60, 23	S_{99}	91, 54, 38
S_{30}	18, 52, 74	S_{65}	24, 49, 76	S_{100}	2.1, 49, 54
S_{31}	11, 58, 89	S_{66}	94, 47, 25	S_{101}	25, 59, 44
S_{32}	74, 90, 38	S_{67}	88, 31, 26	S_{102}	65, 64, 26
S_{33}	91, 50, 33	S_{68}	93, 52, 39	S_{103}	88, 57, 20
S_{34}	42, 38, 34	S_{69}	27, 23, 24	S_{104}	22, 33, 5.9
S_{35}	88, 50, 38	S_{70}	91, 42, 29	S_{105}	99, 62, 38

Данные к лабораторной работе

Вариант 2

S_1	68, 62, 31	S_{36}	76, 40, 24	S_{71}	93, 99, 55
S_2	76, 62, 33	S_{37}	81, 70, 40	S_{72}	70, 83, 33
S_3	27, 71, 58	S_{38}	38, 56, 64	S_{73}	33, 41, 41
S_4	34, 72, 75	S_{39}	39, 80, 94	S_{74}	28, 93, 79
S_5	16, 53, 15	S_{40}	39, 100, 110	S_{75}	34, 84, 87
S_6	16, 71, 41	S_{41}	28, 56, 38	S_{76}	5.1, 71, 39
S_7	58, 43, 13	S_{42}	81, 94, 43	S_{77}	76, 74, 38
S_8	69, 61, 28	S_{43}	27, 54, 38	S_{78}	38, 76, 51
S_9	84, 54, 32	S_{44}	33, 67, 46	S_{79}	27, 53, 38
S_{10}	26, 53, 39	S_{45}	34, 67, 46	S_{80}	51, 100, 69
S_{11}	91, 39, 29	S_{46}	88, 42, 27	S_{81}	96, 39, 27
S_{12}	23, 46, 33	S_{47}	28, 56, 40	S_{82}	8.7, 17, 17
S_{13}	32, 64, 43	S_{48}	22, 45, 33	S_{83}	19, 38, 30
S_{14}	32, 81, 74	S_{49}	22, 45, 24	S_{84}	19, 68, 43
S_{15}	43, 85, 58	S_{50}	46, 91, 61	S_{85}	32, 63, 43
S_{16}	26, 72, 61	S_{51}	34, 50, 51	S_{86}	51, 110, 150
S_{17}	24, 71, 29	S_{52}	9.3, 69, 17	S_{87}	22, 80, 26
S_{18}	26, 66, 32	S_{53}	18, 79, 26	S_{88}	13, 73, 32
S_{19}	23, 74, 52	S_{54}	28, 64, 54	S_{89}	8.7, 63, 14
S_{20}	91, 47, 22	S_{55}	88, 45, 25	S_{90}	95, 41, 32
S_{21}	90, 59, 22	S_{56}	86, 50, 27	S_{91}	88, 47, 33
S_{22}	27, 48, 33	S_{57}	46, 41, 65	S_{92}	32, 100, 95
S_{23}	42, 64, 80	S_{58}	19, 71, 26	S_{93}	15, 70, 29
S_{24}	19, 75, 48	S_{59}	19, 73, 41	S_{94}	22, 74, 49
S_{25}	94, 47, 25	S_{60}	83, 43, 16	S_{95}	93, 60, 23
S_{26}	24, 67, 40	S_{61}	86, 41, 32	S_{96}	84, 48, 40
S_{27}	34, 64, 63	S_{62}	27, 59, 45	S_{97}	43, 45, 64
S_{28}	27, 54, 38	S_{63}	80, 47, 31	S_{98}	90, 53, 18
S_{29}	91, 54, 38	S_{64}	91, 50, 33	S_{99}	93, 52, 39
S_{30}	99, 62, 38	S_{65}	88, 49, 28	S_{100}	93, 44, 26
S_{31}	88, 57, 20	S_{66}	88, 50, 38	S_{101}	91, 42, 29
S_{32}	21, 69, 31	S_{67}	19, 66, 34	S_{102}	15, 67, 32
S_{33}	34, 68, 46	S_{68}	29, 81, 48	S_{103}	15, 73, 34
S_{34}	16, 77, 22	S_{69}	15, 73, 48	S_{104}	19, 68, 34
S_{35}	18, 75, 20	S_{70}	13, 67, 40	S_{105}	11, 72, 51

Данные к лабораторной работе

Вариант 3

S_1	15, 41, 45	S_{36}	15, 42, 46	S_{71}	16, 46, 54
S_2	61, 33, 19	S_{37}	57, 36, 14	S_{72}	66, 26, 28
S_3	42, 84, 56	S_{38}	16, 33, 24	S_{73}	39, 79, 52
S_4	8.7, 110, -23	S_{39}	32, 89, 42	S_{74}	22, 95, 18
S_5	63, 30, 23	S_{40}	61, 31, 20	S_{75}	57, 35, 14
S_6	60, 38, 17	S_{41}	34, 67, 48	S_{76}	39, 79, 55
S_7	32, 91, 43	S_{42}	23, 97, 18	S_{77}	28, 91, 35
S_8	68, 24, 29	S_{43}	79, 85, 49	S_{78}	86, 76, 79
S_9	64, 32, 28	S_{44}	58, 39, 13	S_{79}	34, 69, 48
S_{10}	60, 36, 16	S_{45}	55, 37, 12	S_{80}	53, 42, 12
S_{11}	51, 73, 110	S_{46}	27, 93, 31	S_{81}	38, 80, 63
S_{12}	71, 93, 18	S_{47}	81, 85, 56	S_{82}	77, 85, 43
S_{13}	33, 83, 50	S_{48}	27, 91, 29	S_{83}	46, 71, 87
S_{14}	90, 79, 96	S_{49}	79, 86, 50	S_{84}	84, 79, 69
S_{15}	61, 32, 20	S_{50}	71, 28, 36	S_{85}	57, 37, 15
S_{16}	28, 94, 31	S_{51}	26, 93, 32	S_{86}	34, 84, 51
S_{17}	82, 80, 61	S_{52}	79, 84, 49	S_{87}	87, 74, 83
S_{18}	14, 37, 43	S_{53}	12, 34, 33	S_{88}	19, 46, 59
S_{19}	64, 34, 23	S_{54}	61, 35, 23	S_{89}	61, 34, 22
S_{20}	34, 88, 54	S_{55}	34, 86, 54	S_{90}	39, 81, 71
S_{21}	81, 87, 57	S_{56}	77, 88, 42	S_{91}	79, 85, 53
S_{22}	20, 57, 69	S_{57}	12, 37, 34	S_{92}	16, 42, 48
S_{23}	79, 88, 49	S_{58}	79, 86, 52	S_{93}	82, 81, 62
S_{24}	6.2, 23, 11	S_{59}	14, 41, 38	S_{94}	11, 30, 29
S_{25}	9.7, 31, 27	S_{60}	15, 40, 42	S_{95}	12, 35, 33
S_{26}	82, 84, 65	S_{61}	82, 83, 64	S_{96}	84, 81, 75
S_{27}	19, 100, 10	S_{62}	34, 85, 50	S_{97}	27, 92, 30
S_{28}	13, 40, 33	S_{63}	12, 36, 36	S_{98}	15, 39, 43
S_{29}	42, 77, 75	S_{64}	16, 100, -4.7	S_{99}	39, 84, 67
S_{30}	17, 46, 53	S_{65}	16, 48, 49	S_{100}	8.8, 27, 16
S_{31}	85, 79, 76	S_{66}	74, 89, 27	S_{101}	84, 84, 70
S_{32}	14, 43, 39	S_{67}	11, 34, 28	S_{102}	13, 36, 37
S_{33}	55, 40, 11	S_{68}	58, 36, 17	S_{103}	47, 47, 1.6
S_{34}	18, 44, 56	S_{69}	75, 89, 39	S_{104}	82, 82, 61
S_{35}	43, 74, 79	S_{70}	66, 28, 26	S_{105}	51, 41, 3.1

Данные к лабораторной работе

Вариант 4

S_1	46, 40, -51	S_{36}	37, 23 -58	S_{71}	42, 16, -85
S_2	4.7, 35, 81	S_{37}	9.7, 33, 56	S_{72}	7.3, 32, 59
S_3	7.7, 45, 52	S_{38}	7.2, 37, 78	S_{73}	9.6, 28, 64
S_4	26, 17, 77	S_{39}	25, 13, 95	S_{74}	29, 8.0, 86
S_5	68, 26, 28	S_{40}	59, 15, 31	S_{75}	64, 11, 35
S_6	56, 16, -130	S_{41}	30, 8.6, -70	S_{76}	53, 43, -68
S_7	1.2, 33, 69	S_{42}	8.9, 40, 50	S_{77}	5.8, 26, 70
S_8	48, 29, -74	S_{43}	48, 22, -92	S_{78}	53, 26, -97
S_9	42, 35, -50	S_{44}	40, 21, -68	S_{79}	48, 6.9, -120
S_{10}	29, 5.9, 86	S_{45}	25, 7.4, 84	S_{80}	36, 5.8, 84
S_{11}	65, 46, -93	S_{46}	41, 21, -74	S_{81}	52, 11, -130
S_{12}	45, 11, 33	S_{47}	68, 18, 26	S_{82}	58, 4.2, 34
S_{13}	9.6, 41, 78	S_{48}	9.8, 37, 71	S_{83}	11, 40, 79
S_{14}	47, 68, -130	S_{49}	41, 5.1, -100	S_{84}	60, 53, -170
S_{15}	39, 21, 95	S_{50}	25, 13, 85	S_{85}	31, 9.2, 83
S_{16}	12, 34, 59	S_{51}	3.8, 29, 47	S_{86}	11, 49, 56
S_{17}	28, 19, 79	S_{52}	23, 13, 84	S_{87}	26, 11, 90
S_{18}	9.5, 25 64	S_{53}	7.2, 27, 62	S_{88}	14, 24, 62
S_{19}	8.9, 48, 56	S_{54}	6.0, 37, 62	S_{89}	7.7, 33, 71
S_{20}	29, 15, 95	S_{55}	29, 13, 90	S_{90}	32, 14, 96
S_{21}	87, 29, 37	S_{56}	63, 14, 31	S_{91}	74, 8.4, 30
S_{22}	69, 2.6, 32	S_{57}	63, 5.1, 31	S_{92}	82, 2.5, 31
S_{23}	15, 51, 78	S_{58}	7.4, 36, 64	S_{93}	11, 30, 61
S_{24}	55, 13, 38	S_{59}	70, 11, 28	S_{94}	63, 9.5, 29
S_{25}	27, 23, 24	S_{60}	25, 9.9, 82	S_{95}	34, 6.8, 89
S_{26}	34, 11, 82	S_{61}	19, 8.5, 73	S_{96}	32, 20, 80
S_{27}	64, 23, 27	S_{62}	62, 15, 37	S_{97}	70, 6.2, 32
S_{28}	15, 11, 88	S_{63}	28, 15, 75	S_{98}	23, 6.9, 89
S_{29}	33, 19, -50	S_{64}	21, 12, 97	S_{99}	29, 11, 79
S_{30}	23, 15, -29	S_{65}	46, 27, -78	S_{100}	36, 3.6, -93
S_{31}	70, 19, 37	S_{66}	70, 15, 34	S_{101}	75, 18, 38
S_{32}	48, 16, -110	S_{67}	41, 13, -91	S_{102}	57, 3.3, -150
S_{33}	13,26,70	S_{68}	45, 31, 50	S_{103}	22, 33, 5.9
S_{34}	79, 4.1, 34	S_{69}	34, 29, 30	S_{104}	58, 23, 87
S_{35}	78, 12, 29	S_{70}	75, 7.2, 25	S_{105}	27, 28 52,

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИШЕМИИ И РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА

§ 5.1 Общие клинические представления об инфаркте миокарда и процессах его репарации

До конца 19 века инфаркт миокарда (ИМ) не диагностировался. Первые описания данного заболевания были даны Образцовым и Стражеско (1909) и Херриком (1911). С 1930-х гг. частота возникновения инфаркта миокарда неуклонно возрастала, что отчасти объясняется увеличением лиц пожилого возраста, улучшением диагностики и совершенствованием статистики. Так, в США в 1930 частота "коронарных смертей" составляла менее 8 на 100 000 чел., в 1940 – около 75, а в 1968 – 336, после чего благодаря совершенствованию методов лечения этот показатель начал снижаться. Однако и сейчас около трети всех случаев инфаркта заканчивается летально, половина из которых – в первый час заболевания.

Почти всегда инфаркт миокарда связан с атеросклерозом коронарных артерий, к которому в большинстве случаев присоединяется и коронаротромбоз. Развитие атеросклероза обуславливается в основном двумя процессами: разрастанием клеток стенки сосудов с образованием соединительной ткани и накоплением липидов на стенках (холестериновые бляшки).

Наиболее существенными факторами риска при атеросклерозе (и инфаркте) являются избыточное содержание холестерина, курение и артериальная гипертония. Сочетание этих факторов в 3 и более раз увеличивает вероятность возникновения инфаркта миокарда. У мужчин ИМ происходит в среднем вдвое чаще, чем у женщин.

Тромбоз коронарных артерий обнаруживается у 95% погибших от инфаркта, тогда как атеросклероз часто отсутствует у умерших от инфаркта в возрасте до 35 лет.

Практически всегда инфаркт является лишь острым периодом в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), при которой ухудшение кровоснабжения миокарда компенсируется увеличением его массы (до 30%).

ИМ характеризуется возникновением зоны некроза (омертвения), масса которой является одним из важнейших прогностических показателей.

Масса инфаркта может составлять от 24 г (мелкоочаговый) до 120 г. Размеры площади зоны некроза могут превышать 20 кв. см., диаметр - 5 см. Указанные повреждения миокарда сопровождаются снижением его сократительной функции - сердечного выброса, минутного объема, скорости нарастания внутрижелудочкового давления, максимального - систолического артериального давления. В то же время конечное диастолическое давление возрастает, что служит наиболее существенным неблагоприятным прогностическим признаком. Гемодинамика ухудшается часто и из-за парадоксальной пульсации - перемещения части крови в взбухающий пораженный отдел левого желудочка (острая аневризма сердца).

При закупорке (окклюзии) коронарной артерии возникают резкие боли в области сердца или за грудиной, появляются заметные нарушения ЭКГ, быстро возрастает число лейкоцитов (до 15 000 в мкл), что продолжается 3 - 7 суток. СОЭ повышается медленнее, достигает пика в первую неделю и часто остается высокой в течение 1-2 недель. В остром периоде из поврежденных клеток миокарда выходят в кровь многие специфические белки, регистрация активности которых служит наиболее диагностически точным, и притом количественным, показателем развития омертвления в миокарде.

На первом этапе под действием лимфоцитов, тромбоцитов и других клеток крови происходит процесс локализации области инфаркта. Очень важно суметь быстро восстановить кровоснабжение (перфузию) миокарда, для чего применяются различные тромболитики. К 8 - 10-му дню миокард в зоне инфаркта истончается, и по ее окружности появляется и продвигается в глубь области некроза розоватая, богатая тонкостенными сосудами соединительная ткань, замещающая в течение 3-4 недель погибший миокард. Некротические остатки удаляются в среднем через 4-6 недель. В последующие 2-3 месяца увеличивается количество коллагена, формируется (от периферии к центру) плотный белесоватый рубец, по мере уплотнения которого пораженная зона несколько стягивается и утолщается.

§ 5.2 Уравнения динамики развития ишемии и некроза

В качестве основных величин, определяющих развитие ишемии в ткани миокарда, рассматриваются концентрации $\vec{u}(x, y, z, t)$ кислорода, а также других веществ, необходимых для функционирования миокарда и, кроме того, концентрации $\vec{f}(x, y, z, t)$ продуктов распада (метаболитов). Состояние ишемии будем описывать некоторой функцией $I = I(\vec{u}, \vec{f})$, монотонно возрастающей при увеличении концентраций «вредных» веществ \vec{f} и монотонно убывающей при росте концентрации кислорода и других «полезных» веществ \vec{u} . Пусть I_0 — порог, при котором начинается процесс некроза клеток. Динамика развития некроза может быть приближенно описана системой уравнений диффузионного типа

$$\begin{aligned}
 I &= I(\vec{u}, \vec{f}) = I(u_1, u_2, \dots, u_n, f_1, f_2, \dots, f_m); \\
 \frac{\partial u_i}{\partial t} &= \operatorname{div} \left(D_1^i(\vec{u}, \vec{f}) \operatorname{grad} u_i \right) + \tilde{Q}_1^i(\vec{u}, \vec{f}); \\
 \frac{\partial f_j}{\partial t} &= \operatorname{div} \left(D_2^j(\vec{u}, \vec{f}) \operatorname{grad} f_j \right) + \tilde{Q}_2^j(\vec{u}, \vec{f}); \\
 \tilde{Q}_1^i(\vec{u}, \vec{f}) &= \begin{cases} Q_1^i, & I < I_0; \\ 0, & I \geq I_0, \end{cases} & \tilde{Q}_2^j(\vec{u}, \vec{f}) &= \begin{cases} Q_2^j, & I < I_0; \\ Q_0^j, & I \geq I_0, \end{cases} \\
 u_i(x, y, z, 0) &= u_i^{(0)}(x, y, z), & f_j(x, y, z, 0) &= u_j^{(0)}(x, y, z), \\
 \left. \frac{\partial u_i}{\partial \vec{n}} \right|_S &= \varphi_i(x, y, z, t), & \left. \frac{\partial f_j}{\partial \vec{n}} \right|_S &= \psi_j(x, y, z, t), \\
 i &\in \{1, 2, \dots, n\}, & j &\in \{1, 2, \dots, m\},
 \end{aligned} \tag{1}$$

где I — функция ишемии (угнетения) миокарда, I_0 — пороговое значение ишемии, u_i — концентрация i -го полезного вещества, поступающего из крови, f_j — концентрация j -го метаболита, D_1^i, D_2^j — коэффициенты диффузии полезных веществ и метаболитов, Q_1^i — функции потребления i -го вещества клетками, Q_2^j и Q_0^j — функции выделения метаболитов живыми и омертвевшими клетками, S — поверхность, окружающая ишемизированную область Ω ткани, с вектором внешней нормали \vec{n} . Последние два уравнения (1) описывают подвод кровотоком полезных веществ и удаление вредных из области Ω .

Приведенная сложная система (в которой требуется еще конкретизировать вид функции ишемии) может быть исследована лишь с использованием численных расчетов на компьютерах.

Анализ данной модели при достаточно естественных упрощающих предположениях относительно введенных функций позволяет заключить, что процесс развития ишемии имеет лавинообразный (триггерный) характер. Для качественного понимания эффекта возникновения ишемических волн рассмотрим одномерный случай, когда все величины зависят только от времени t и одной пространственной переменной $x \in (0, L)$, а зависимостью от y, z пренебрегаем. В реальности распространение ишемии и некроза происходит во всех направлениях, и было бы интересно рассмотреть (по существу тоже одномерные) случаи цилиндрической и сферической симметрии.

Кроме того, считаем все коэффициенты диффузии постоянными и тем самым не учитываем взаимодействие концентраций отдельных веществ. При сделанных предположениях уравнения диффузии полезных веществ системы (1) принимают однотипный вид:

$$\begin{aligned} u_t^i &= D_1^i u_{xx}^i - Q^i; & u^i(x, 0) &= u_0^i(x); \\ u_x^i(0, t) &= -\varphi_0(t), & u_x^i(L, t) &= \varphi_1(t), \end{aligned} \quad (2)$$

где первое соотношение описывает диффузию i -го полезного вещества, второе задает начальное распределение концентраций, а два последних – скорость поступления вещества через граничные поверхности $x = 0$, $x = L$.

Полагая, что скорости потребления полезных веществ Q_1^i пропорциональны их концентрациям $Q^i = k^i u^i$ в данной точке в данный момент времени, мы при достаточном кровоснабжении будем иметь (индекс i опускаем): $u_t = Du_{xx} - ku$. При $\varphi_0(t) \equiv \varphi_0$, $\varphi_1(t) \equiv \varphi_1$ существуют стационарные, т.е. не зависящие от времени, решения вида

$$u(x) = u(x; \varphi_0, \varphi_1) = \frac{\varphi_0 \operatorname{ch} \alpha(L-x) + \varphi_1 \operatorname{ch} \alpha x}{\alpha \operatorname{sh} \alpha L}; \quad \alpha := \sqrt{\frac{k}{D}}. \quad (3)$$

Используя классический метод разделения переменных, получаем решение, описывающее процесс перехода от доинфарктного стационарного состояния ($t < 0$, $\varphi_0 = \varphi_1 = \varphi^-$) к послеинфарктному ($t > 0$, $\varphi_0 = \varphi_1 = \varphi^+$, $0 \leq \varphi^+ < \varphi^-$), в виде суммы ряда по собственным функциям $v_n(x) := \cos \pi n/L$ оператора $Dv_{xx} - kv$ с граничными условиями $v_x(0) = v_x(L) = 0$, соответствующим собственным значениям

$\lambda_n = k + \pi^2 n^2 D / L^2$ (графики зависимости u_t от $x \in (0, L)$ при различных значениях t представлены на рис 5.1):

$$u(x, t; \varphi^+, \varphi^-) = u(x; \varphi^-, \varphi^-) + (\varphi^+ - \varphi^-) \sum_{n=0}^{\infty} c_n \exp(-\lambda_n t) \cos b_n x,$$

$$c_0 = \frac{1}{L} \int_0^L u(x; 1, 1) dx = \frac{2D}{kL}, \quad c_n = \frac{2}{L} \int_0^L u(x; 1, 1) \cos b_n x dx$$

$$= \frac{4}{L} \frac{\alpha \operatorname{sh} \alpha L \cos b_n L + b_n \operatorname{ch} \alpha L \sin b_n L}{\alpha^2 + b_n^2}; \quad b_n := \frac{\pi n}{L}, \quad (4)$$

где $u(x; 1, 1)$ – стационарное решение (3), соответствующее единичным граничным значениям.

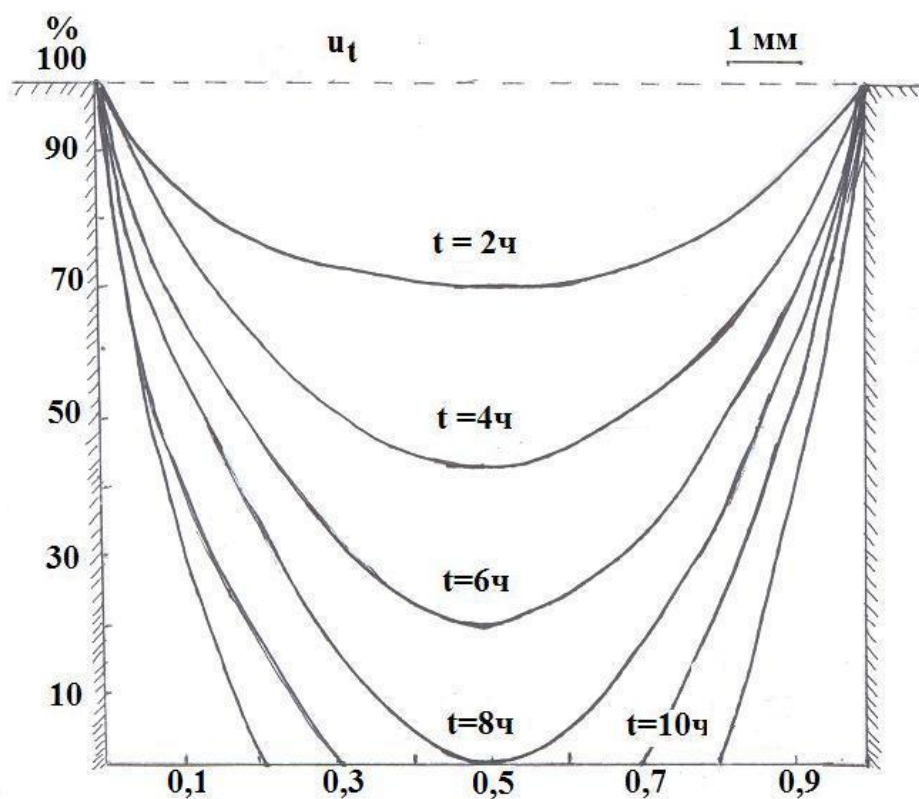
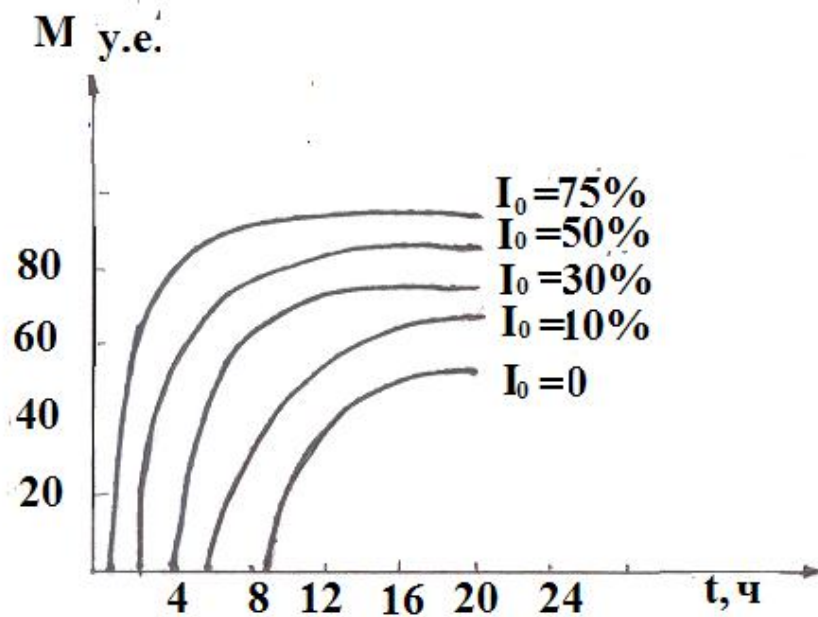


Рис. 5.1. Снижение процентного содержания кислорода в ишемизированном участке миокарда

$$L = 1 \text{ см}, \quad D = 0.5 \cdot 10^{-3} \text{ см}^2/\text{сек.}, \quad k/D = 8 \text{ сек.}^{-1}$$



§ 5.2. Нарастание условной массы инфаркта во времени при различных допустимых порогах ишемии

Расчетное задание к § 5.2

1. Рассмотреть цилиндрически симметричное распространение ишемической волны (дефицит кислорода) в окрестности одиночного капилляра радиуса $R = 8$ мкм, если процесс описывается уравнением

$$u_t = D(u_{xx} + u_{yy}) - ku, \quad \left. \frac{\partial u}{\partial n} \right|_{x^2+y^2=R^2} = \psi(t); \quad u \Big|_{x^2+y^2 \rightarrow \infty} = 0. \quad (5)$$

Принять, что до окклюзии $t < 0$, $\psi(t) \equiv 1$, а после окклюзии $t > 0$ $\psi(t) \equiv 0$.

Вычислить время $\tau = \tau(\alpha, R_1)$, $R_1 > R$, $\alpha \in (0, 1)$, за которое решение $u(r, t)$ на границе цилиндра $r = R_1$ опустится до уровня $\alpha u(R, 0)$.

2. Та же задача для распространения волны вредного метаболита, описываемого уравнениями

$$u_t = D(u_{xx} + u_{yy}) + g, \quad g \equiv \text{const}. \quad (6)$$

§ 5.3 Обработка биохимических показателей в остром периоде инфаркта миокарда

Основным биохимическим индикатором процесса некротизации является миоглобиновая фракция креатинфосфат-киназы, сокращенно МВ КФК - изоэнзим, содержащийся преимущественно в мышечных клетках миокарда (кардиомиоцитов), поступающий в кровь при их гибели и забираемый через постоянный катетер, устанавливаемый в подключичной вене. Определение активности осуществляется по известному методу Оливера, основанному на непрерывной регистрации оптической плотности специальных реагентных растворов. Кроме МВ-КФК в последнее время для диагностики используются также тропонины, которые дольше сохраняются в крови (до 14 дней после начала ИМ).

Процесс некротизации миокарда составляет в среднем 30-50 часов от момента кардиотромбоза и может быть подразделен на три стадии: 0-8 часов – умеренная скорость некротизации, 8-14 часов – высокая скорость некротизации, 14-30 часов – вновь умеренная скорость. Большая часть массы некроза (до 95 %) образуется в первые 25-30 часов с начала болезни.

Динамика активности изоэнзима может быть описана [8] с помощью обыкновенного дифференциального уравнения

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(t) - \beta E(t), \quad E(0) = 0, \quad (7)$$

где t – время, $E(t)$ – измеряемая активность изоэнзима в крови, $f(t)$ – интенсивность поступления изоэнзима в кровь из пораженных участков миокарда, β – скорость распада данного изоэнзима. Экспериментально доказано, что величину коэффициента β у данного человека можно считать постоянной, однако возможен индивидуальный разброс этого параметра в диапазоне $0.04 \text{ час}^{-1} - 0.08 \text{ час}^{-1}$. В среднем величина β составляет около 0.06 час^{-1} .

Из уравнения (7) вытекают равенства для скорости $f(t)$ поступления в кровь исследуемого изоэнзима и интеграла $I(T)$ от нее:

$$\begin{aligned} f(t) &= \frac{dE(t)}{dt} + \beta E(t), \quad I(T) := \int_0^T f(t) dt = \\ &= E(T) - E(0) + \beta \int_0^T E(t) dt \end{aligned} \quad (8)$$

Патологоанатомически установлено, что масса некроза M_ν пропорциональна массе тела M и интегралу $I(T)$, выражающему суммарное количество выделившегося изоэнзима

$$M_\nu = k \cdot M \cdot I(T) = kM(E(T) - E(0) + \beta \int_0^T E(t) dt), \quad (9)$$

где k – экспериментально определенный нормирующий множитель, учитывающий активность МВ КФК и численно равный 0.036 г/мг·кг.

На практике замеры $E(t)$ происходят не непрерывно, а в определенные моменты времени, обычно каждые $\tau = 4$ часа. Тогда применение квадратурной формулы трапеций с равноотстоящими отсчетами $t = 0, \tau, 2\tau, \dots, n\tau =: T$,

$$I(n\tau) \approx \tilde{I}(n\tau) = \frac{1}{2}\tau(E(0) + E(n\tau)) + \tau \sum_{j=1}^{n-1} E(j\tau), \quad (10)$$

заменяющей интеграл конечной суммой, дает хорошее приближение.

Имеется еще одна проблема: в связи с тем, что первый замер осуществляется уже в стационаре, куда больной поступает иногда через 10 часов после фактического начала инфаркта, которое может пройти незамеченным, часть информации теряется. Если момент начала приступа $-T_0$ хотя бы приближенно известен, то к $\tilde{I}(n\tau)$ нужно добавить еще одно слагаемое $0.25T_0E(0)$, учитывающее тот факт, что на начальном отрезке $[-T_0, 0]$ $E(t)$ нарастает медленно (по кубическому закону).

Сравнение анатомической массы некроза G с его биохимическим эквивалентом M_ν обнаруживает высокую положительную корреляционную связь между этими параметрами ($r = 0.76 - 0.87$), за исключением самых крупных инфарктов – обычно всегда летальных – массой свыше 80 г. В диапазоне 5-70 г зависимость фактической массы некроза G от биохимического эквивалента M_ν хорошо аппроксимируется (погрешность не более 7 %) простой формулой

$$G = \frac{M_\nu(M_\nu + 40) + 1000}{80} \quad (11)$$

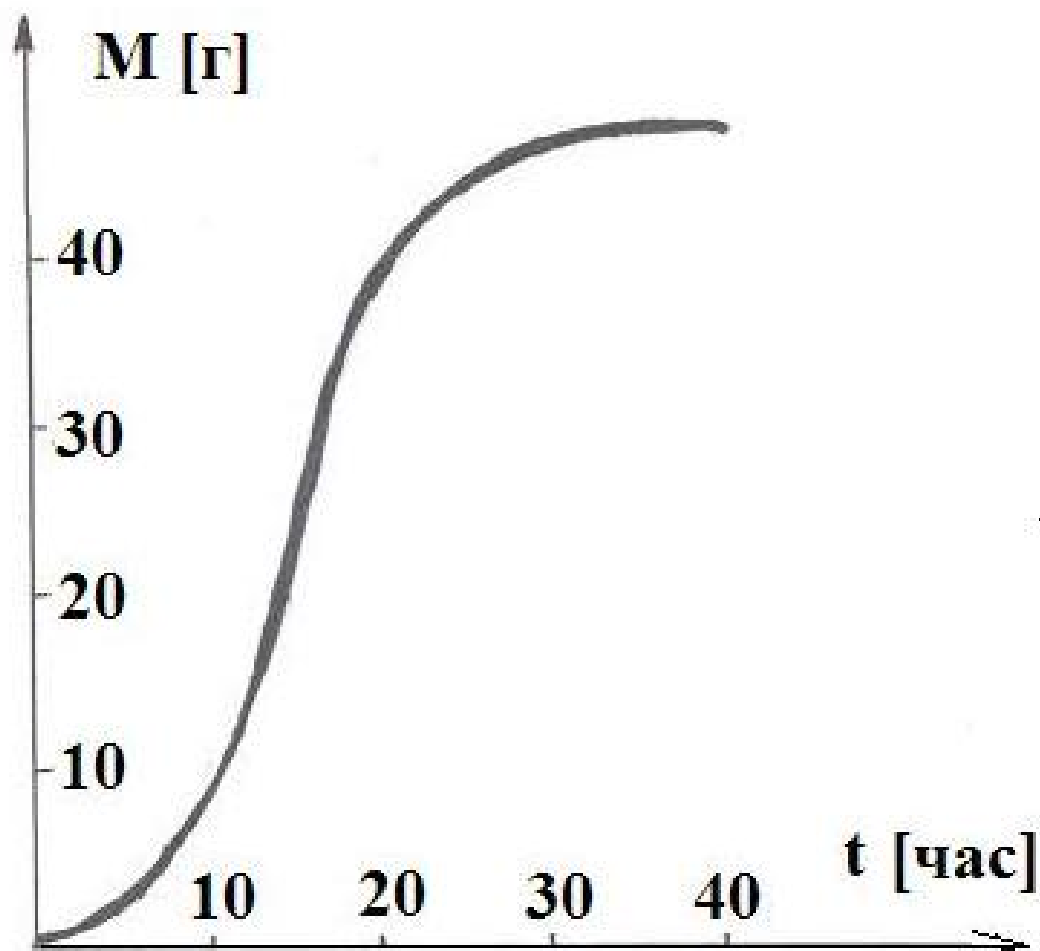


Рис. 5.3. Зависимость биохимического эквивалента массы некроза M_v (в граммах) от времени (в часах)

Важное прогностическое значение имеют максимальная скорость v_{\max} , а также максимальное ускорение w_{\max} некротизации, которые также могут быть рассчитаны по результатам замеров в моменты $0, \tau, 2\tau, \dots, n\tau$ с учетом соотношений (7) и (8):

$$v(k\tau) = f(k\tau) = E(k\tau) - E(0) + \beta\tau(0.5(E(0) + E(k\tau)) + \sum_{j=1}^{k-1} E(j\tau)),$$

$$w(k\tau) = f'(k\tau) \approx \frac{f((k+1)\tau) - f((k-1)\tau)}{2\tau} = \quad (12)$$

$$= \left(\frac{1}{2\tau} + \frac{\beta}{4}\right) (E((k+1)\tau) - E((k-1)\tau)) + \frac{\beta}{2} E(k\tau).$$

После этого легко находятся величины $v_{\max} = \max_{1 < k < n} v(k\tau)$, $w_{\max} = \max_{1 < k < n} w(k\tau)$. Существенное значение для прогноза имеют и моменты времени $\tilde{k}\tau$ и $\hat{k}\tau$, при которых достигаются максимальные значения $v(k\tau)$ и $w(k\tau)$.

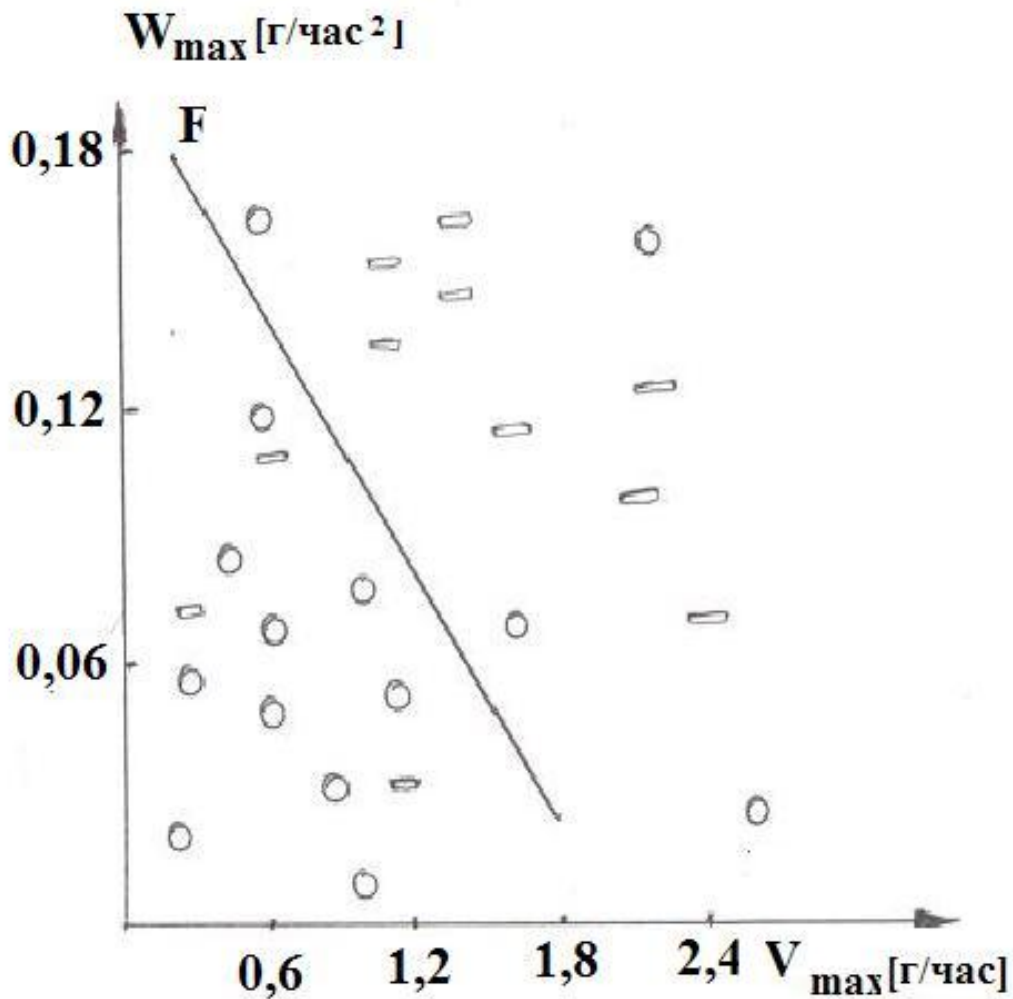


Рис. 5.4. Распознавание благополучных и летальных исходов инфаркта с помощью линейного решающего правила в пространстве признаков v_{\max} , w_{\max} (кружочки – благополучный исход, прямоугольники – летальный)

Простейшее линейное решающее правило, использующее **только два признака** v_{\max} и w_{\max} , описывает благополучный исход с помощью неравенства

$$10w_{\max} + v_{\max} < 2. \quad (13)$$

Разумеется, что совместный учет расчетной массы инфаркта G , показателей v_{\max} и w_{\max} , а также моментов времени $\tilde{k}\tau$ и $\hat{k}\tau$, мог бы дать более качественный прогноз исхода инфаркта.

Приведем также таблицу средних значений (и среднеквадратичных отклонений) упомянутых показателей по группам выживших и умерших больных.

Таблица 5.1

Группа	G (г)	v_{\max} г/час	$\tilde{k}\tau$ час	w_{\max} г/час ²	$\hat{k}\tau$ час
выжившие	56 ± 17	0.85 ± 0.29	8.6 ± 3.7	0.1 ± 0.04	1.27 ± 0.56
умершие	83 ± 20	1.27 ± 0.34	12.8 ± 4	0.16 ± 0.04	2.85 ± 0.74

Расчетное задание к § 5.3

У 8 пациентов с ОИМ каждые 4 часа проводился анализ концентрации $E(t)$ фракции МВ-КФК в плазме крови.

В таблицах указаны произведения концентраций МВ-КФК на массу пациентов 1–8.

По приведенным данным определить массу инфаркта, максимальные скорость и ускорение выделения изофермента из поврежденного участка миокарда (v_{\max} , w_{\max}) и моменты времени, когда эти максимальные значения достигаются.

Сделать вывод о характере исхода каждой из историй болезней, на основании правила (13).

Табл. 5.2

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст	78	84	58	65	48	34	86	54
Масса	83	72	67	81	69	75	68	91
4 час	1.84	8.05	1.75	0.902	0.267	0.354	0.482	0.861
8 час	7.66	23.4	7.75	4.19	1.27	1.67	2.28	4.00
12 час	14.4	31.1	16.4	10.1	3.33	4.25	5.88	9.63
16 час	18.5	32.5	23.3	16.8	6.48	7.77	11.1	16.1
20 час	19.9	30.9	26.9	22.2	10.4	11.4	21.9	21.2
24 час	19.6	28.1	27.7	25.3	14.4	14.2	16.8	24.1
28 час	18.4	24.9	26.9	26.4	17.9	16.0	25.5	25.2
32 час	16.8	21.7	25.1	26.0	20.4	16.7	27.5	24.8
36 час	15.0	18.8	23.0	24.8	21.8	16.7	28.1	23.6
40 час	13.3	16.1	20.7	23.0	22.3	16.1	27.6	22.0

§ 5.4 Математические методы обработки ЭКГ-информации у больных ИМ

Следует сразу же отметить, что диагноз инфаркта на основе только одной зарегистрированной у больного ЭКГ поставлен быть не может (особенно если отсутствуют кардиограммы, снятые до приступа), поскольку значительно измененные кардиограммы могут быть при многих других заболеваниях и даже у практически здоровых людей.

Однако ЭКГ-изменения (или, как говорят, динамика зубцов), сопровождающие фазу некроза, имеют существенное значение для раннего прогноза и коррекции медикаментозных воздействий.

Как уже говорилось, электрокардиограмма представляет собой функцию, локальные экстремумы которой называются зубцами, обозначаемыми буквами $P - Q - R - S - T$. Информация о состоянии и процессах в миокарде содержится в значениях амплитуды, ширины и качественных (логических) характеристиках зубцов.

В работе [17] описывается прекардиальное картирование, проводившееся каждые 4 часа с помощью отведений $V_1 - V_7$, использующих электроды, размещаемые в области груди.

Были выявлены следующие типы изменений зубцов ЭКГ:

Табл. 5.3

№	Типы изменения зубцов	Летальность при медленной динамике (> 25 часов)	Летальность при быстрой динамике (< 25 часов)
1	уменьшение высоты зубца Q	14%	100 %
2	уменьшение высоты зубца R	20 %	100 %
3	возрастание числа патологических комплексов QS	20%	100 %
4	сдвиг сегмента ST с изолинии	23%	100 %

Согласно клиническим представлениям, любые изменения зубцов свидетельствуют о протекании компенсаторных реакций организма, направленных на уменьшение последствий некротизации, и их быстрота указывает на тяжесть физиологического состояния миокарда.

Проведя обработку более 180 историй болезни, авторы работы [6] вывели линейное решающее правило, по которому благополучному исходу соответствует неравенство

$$T_Q + T_R + T_{nQS} > 60 + 0.4A, \quad (14)$$

где A — возраст больного (в годах), T_Q, T_R, T_{nQS} — моменты прекращения соответствующих нарушений на ЭКГ, которые можно определить по снижению относительных приращений показателя на заданном промежутке времени τ до уровня $\alpha = 10\%$.

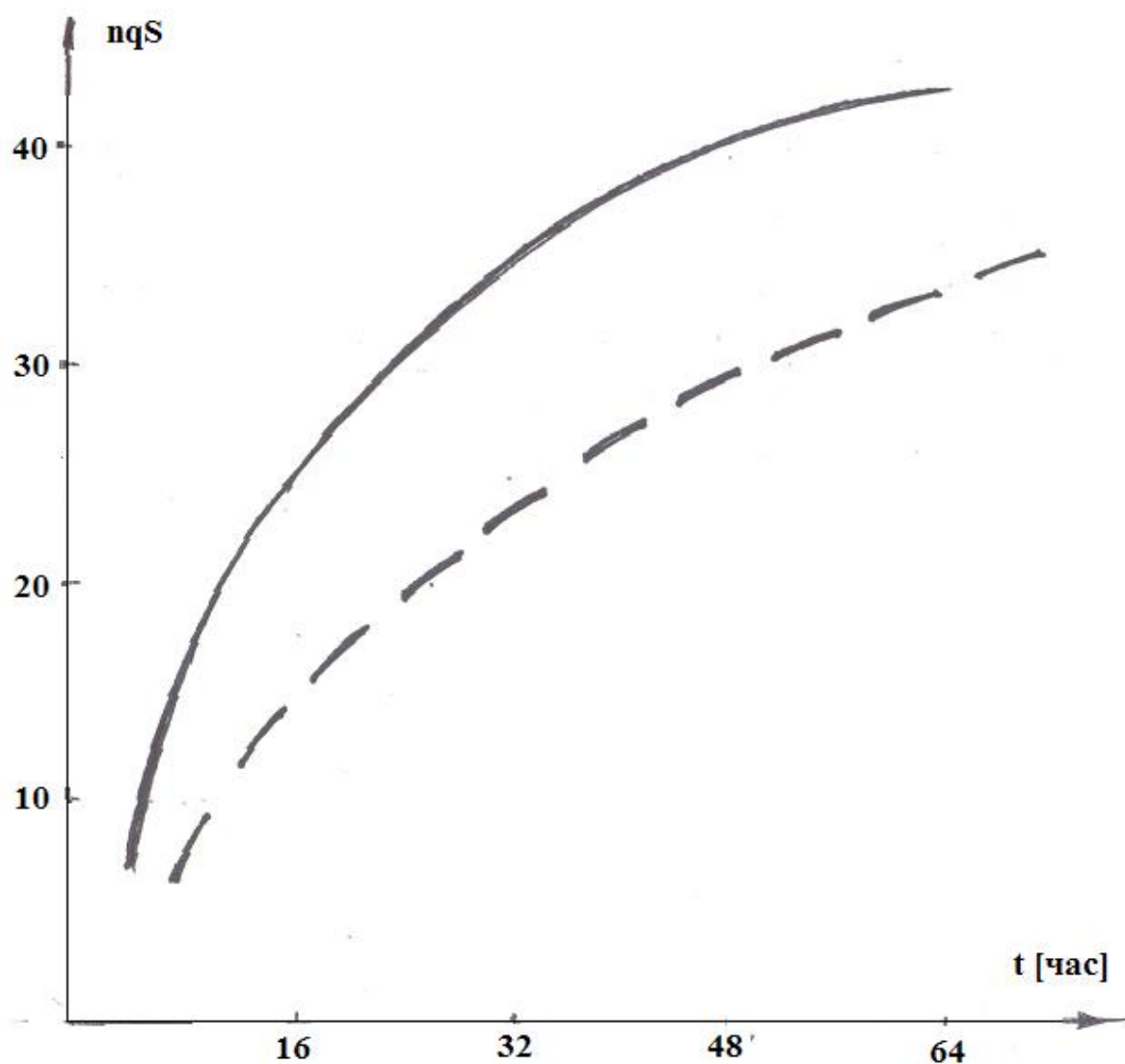


Рис. 5.5. Динамика количества комплексов qS .
Кривая благополучного исхода (пунктир) нарастает более плавно, чем сплошная линия летального.

С другой стороны, вычисляя суммарные площади Σ зубцов Q, R, QS до 30-го часа болезни, был выведен электрофизиологический безразмерный критерий массы некроза:

$$\gamma := \frac{\Sigma(Q) + \Sigma(QS)}{\Sigma(R)}, \quad (15)$$

который сильно коррелирует ($r = 0.85$) с физиологической массой некроза G (в граммах), и по γ с точностью 10 % величина G может быть вычислена по формуле линейной регрессии

$$G = 0.85\gamma + 35. \quad (16)$$

Расчетное задание к § 5.4

По приведенным данным ЭКГ-наблюдений шести пациентов с указанным возрастом определить моменты прекращения динамики зубцов Q, R, nQS и сделать возможно более ранний прогноз исхода заболевания, используя решающее правило (14).

Табл. 5.4.1

П. 1, В. 84	Q	R	nQS	П. 2, В. 64	Q	R	nQS
4 ч	13	40	7	4 ч	12	25	5
8 ч	11	35	13	8 ч	10	19	7
12 ч	14	30	19	12 ч	13	17	11
16 ч	16	25	25	16 ч	15	15	14
20 ч	18	20	28	20 ч	17	17	16
24 ч	16	20	32	24 ч	15	15	18
28 ч	13	20	36	28 ч	11	17	20
32 ч	12	20	37	32 ч	12	19	22
36 ч	12	20	37	36 ч	12	16	22
40 ч	12	20	37	40 ч	12	14	22
44 ч	12	20	37	44 ч	12	14	22
48 ч	12	20	37	48 ч	12	14	22

Табл. 5.4.2

П. 3, В. 59	Q	R	nQS	П. 4, В. 75	Q	R	nQS
4 ч	28	35	3	4 ч	10	22	2
8 ч	20	29	9	8 ч	8	16	5
12 ч	13	23	15	12 ч	11	14	5
16 ч	11	17	21	16 ч	13	12	8
20 ч	10	16	24	20 ч	15	14	11
24 ч	10	16	24	24 ч	13	16	14
28 ч	10	16	24	28 ч	9	13	16
32 ч	10	16	24	32 ч	9	13	18
36 ч	10	16	24	36 ч	9	13	20
40 ч	10	16	24	40 ч	9	13	21
44 ч	10	16	24	44 ч	9	13	21
48 ч	10	16	24	48 ч	9	13	21

Табл. 5.4.3

П. 5, В. 79	Q	R	nQS	П. 6, В. 55	Q	R	nQS
4 ч	24	38	5	4 ч	14	25	4
8 ч	18	33	11	8 ч	12	19	6
12 ч	16	28	13	12 ч	14	16	8
16 ч	13	25	15	16 ч	15	14	10
20 ч	11	19	17	20 ч	17	12	12
24 ч	9	16	19	24 ч	15	10	14
28 ч	10	18	21	28 ч	13	13	16
32 ч	9	16	24	32 ч	11	11	18
36 ч	10	16	24	36 ч	11	11	18
40 ч	10	16	24	40 ч	11	11	18
44 ч	10	16	24	44 ч	9	13	21
48 ч	10	16	24	48 ч	9	13	21

§ 5.5 Анализ процессов воспаления и рубцевания ИМ

С общебиологических позиций заживление ИМ является частным случаем репаративной регенерации и укладывается в схему: омертвление, воспалительная реакция, рубцевание. Важное значение для клинки имеет поиск прижизненных маркеров воспаления и рубцевания, поскольку ЭКГ не дает достоверной информации о рубцевании. В работе [13] были выявлены такие биохимические показатели, которые наиболее информативны в плане суждения о ходе воспаления и рубцевания. Была обследована 360 больных, у которых на 1, 3, 5, 10-й дни и далее с интервалом в 5 дней до выписки определялись хлорнорастворимый мукопротеин (ХМП), сывороточные гексозы (СГ) и их фракции – гексозы гликозамингликазов (Г-ГАГ) и гексозы гликопротеинов (Г-ГП), свободный оксипролин сыворотки крови (O_C), оксипролин, связанный с коллагеноподобным белком плазмы ($O_{Пл}$) и общий оксипролин мочи (O_M).

Для аппроксимации табличного материала оказалась удобной рациональная функция второй степени вида

$$f(t) = B + \frac{A}{1 + \left(\frac{t-T_0}{T}\right)^2}, \quad (17)$$

где B – минимальное значение показателя, A – разница между максимальным и минимальным значениями (размах), T_0 – момент достижения показателем максимума, T – время достижения показателя половины размаха при отсчете от T_0 .

Найденные временные и амплитудные характеристики в различных группах больных представлены в табл. 5.5, 5.6 и 5.7.

Среди больных с трансмуральным ИМ по найденным характеристикам можно выделить два варианта заживления ИМ: быстрое и умеренными темпами. Во второй группе характеристики A и T_0 – у ХМП, СГ, Г-ГАГ достоверно повышены.

Обсуждая полученные результаты, целесообразно выделить факторы, влияющие на темп репарации ИМ. Во-первых, мы видим достоверно большее значение ХМП и Г-ГАГ при трансмуральном ИМ по сравнению с нетрансмуральным. Вполне понятно выявленное увеличение сроков заживления при увеличении возраста, наличии аневризмы сердца, сердечной недостаточности IIa степени, сахарного диабета, повторных ИМ.

Табл. 5.5. Биохимические характеристики в общей группе больных с трансмуральным ИМ

Биохим. субстанция	В	А	T_0	T
ХМП, г/л	1.3±0.6	1.2±0.1	5	20
СГ, ммоль/л	7±0.4	5.3±0.7	7	14
Г-ГАГ, ммоль/л	3±0.3	3.4±0.4	10	14
Г-ГП, ммоль/л	4±0.3	1±0.1	12	7
О _с , мкмоль/л	1±0.2	17±0.6	30	18
О _{пл} , мкмоль/л	10±3	90±3	35	20
О _м , мкмоль/сут	50±7	630±16	25	12

Табл. 5.6. Биохимические характеристики в группах больных с быстро и медленно заживающим трансмуральным ИМ

Темп заживления	Быстрый				Умеренный			
	В	А	T_0	T	В	А	T_0	T
Биохим. субстанция								
ХМП, г/л	1.3	0.8	4	15	1.3	1.8	8	30
СГ, ммоль/л	7	3	5	10	7	7	10	15
Г-ГАГ, ммоль/л	3	5	5	10	3	7	10	15
Г-ГП, ммоль/л	4	1	12	7	4	1	12	7
О _с , мкмоль/л	1	17	24	18	1	17	24	18
О _{пл} , мкмоль/л	10	90	29	18	10	90	29	18
О _м , мкмоль/сут	50	630	19	10	50	630	19	10

Табл. 5.7. Биохимические характеристики в группе больных с нетрансмуральным ИМ

Биохим. субстанция	В	А	T_0	T
ХМП, г/л	1.3±0.8	0.9±0.1	5	20
СГ, ммоль/л	7.2±0.4	3.5±0.3	7	20
Г-ГАГ, ммоль/л	3.2±0.3	2.2±0.4	10	10
Г-ГП, ммоль/л	4±0.2	0.9±0.2	12	12
О _с , мкмоль/л	2±0.3	15±0.4	25	15
О _{пл} , мкмоль/л	6±0.7	73±2	25	15
О _м , мкмоль/сут.	44±6	490±14	25	15

Неожиданным оказалось малое различие по показателям $T_0 + T$ в группах с трансмуральным и нетрансмуральным ИМ при одинаковых

темпах заживления по O_C , $O_{ПЛ}$, O_M и бóльшие значения этих величин по $T_0 + T$ при медленно заживающем нетрансмуральном ИМ, чем при быстро заживающем трансмуральном ИМ.

Расчетное задание к § 5.5

По заданным значениям биохимических показателей ХМП, Г-ГАГ, $O_{ПЛ}$, O_M в указанные моменты времени t от начала ИМ вычислить характеристики процессов воспаления и рубцевания (A, B, T_0, T)

Вариант 1

t , сут.	1	3	5	10	15	20	25	30	35
ХМП, г/л	2.07	2.10	2.10	1.99	1.82	1.67	1.57	1.50	1.45
Г-ГАГ, ммоль/л	7.68	8.20	8.4	7.36	5.80	4.80	4.24	3.92	3.72
$O_{ПЛ}$, мкмоль/л	35.0	37.7	40.7	50.3	63.1	78.8	93.6	100	93.6
O_M , мкмоль/сут.	187	212	244	365	554	680	554	365	244

Вариант 2

t , сут.	1	3	5	10	15	20	25	30	35
ХМП, г/л	3.01	3.05	3.08	3.09	3.01	2.85	2.62	2.47	2.29
Г-ГАГ, ммоль/л	8.49	9.11	9.68	10.4	9.68	8.18	6.80	5.79	5.11
$O_{ПЛ}$, мкмоль/л	34.2	36.9	40.0	50.2	64.8	82.8	96.5	94.7	79.2
O_M , мкмоль/сут.	187	212	244	365	554	680	554	365	244

Вариант 3

t , сут.	1	3	5	10	15	20	25	30	35
ХМП, г/л	2.37	2.39	2.4	2.35	2.22	2.08	1.95	1.85	1.78
Г-ГАГ, ммоль/л	4.42	4.68	4.96	5.4	4.96	4.30	3.88	3.64	3.50
$O_{ПЛ}$, мкмоль/л	35.0	37.7	40.7	50.3	63.1	78.8	93.6	100	93.6
O_M , мкмоль/сут.	208	233	265	386	575	701	575	386	265

Вариант 4

t , сут.	1	3	5	10	15	20	25	30	35
ХМП, г/л	2.327	2.35	2.35	2.24	2.07	1.92	1.82	1.75	1.70
Г-ГАГ, ммоль/л	7.13	7.65	7.84	6.81	5.25	4.25	4.00	3.37	3.17
$O_{ПЛ}$, мкмоль/л	36.2	38.9	42.1	52.3	66.8	84.9	98.6	96.7	81.6
O_M , мкмоль/сут.	172	197	229	350	539	665	539	350	229

§ 5.6. Математические методы прогноза осложнений ИМ

В качестве примера использования методов распознавания образов, описанных в главе 4, изложим результаты работы [12].

Клиническая картина **неосложненного ИМ** включает восемь признаков:

- 1) нетрансмуральный тип поражения миокарда;
- 2) величина общей фракции выброса (ОФВ) в первые сутки после ИМ больше 40 % от нормы;
- 3) частота сердечных сокращений (ЧСС) перед ТЛТ менее 78 в мин.;
- 4) признаки восстановления кровоснабжения миокарда (реперфузии) после проведенного тромболитического лечения (ТЛТ);
- 5) подъем сегмента ST после ТЛТ менее 4 мм;
- 6) прирост общей фракции выброса (ОФВ) при выписке на 40 % по сравнению с окончанием острого периода;
- 7) возраст менее 58 лет;
- 8) отсутствие предынфарктной стенокардии (ПрС), появлявшейся не менее чем за месяц до развития приступа ИМ.

В случаях, когда у больного определяются все 8 признаков, вероятность появления осложнений составляет менее 5 %.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является одним из самых грозных осложнений ИМ, часто приводящих к летальному исходу. Различают 4 класса ОСН (по Киллипу) в порядке нарастания ее тяжести.

Наиболее информативными для диагностики степени тяжести по шкале Киллипа (от 0 до 4) оказались следующие признаки: x_1 – ОФВ в первые сутки после ИМ, x_2 – подъем сегмента ST через 24 часа после начала ИМ, x_3 – степень одышки перед ТЛТ, $x_3 := (\text{ЧДД}/5) - 3$, где ЧДД – частота дыхательных движений в мин, x_4 – активность аспартатами-нотрансферазы (АСТ) перед ТЛТ, x_5 – возраст больного в годах, x_6 – активность МВ-КФК через 6 ч после ТЛТ, x_7 – уровень диастолического АД перед ТЛТ.

После регрессионного анализа показателей более 200 больных было получено следующее линейное решающее правило оценки Y тяжести

ОСН по промежуточной 10-балльной шкале:

$$Y = -0.145x_1 + 0.439x_2 + 0.705x_3 - 0.027x_4 + 0.037x_5 - 0.027x_6 + 0.014x_7 + 11.9. \quad (18)$$

Данная формула показывает, что утяжеляющими факторами прогноза ОСН являются x_2, x_3, x_5, x_7 , а облегчающими – x_1, x_4, x_6 . Процент объясненной дисперсии по правилу (1) составил около 70 %, что в 3 раза выше, чем у любого отдельного признака.

Для перехода непосредственно к классам Киллипа K применяется квадратичная формула пересчета:

$$K = 0.045Y^2 - 0.16Y + 0.89. \quad (19)$$

Проверка показала, что вычисления по формулам (18), (19) подтверждаются в 95 % случаев.

Можно дать и более наглядное табличное представление указанному методу расчета, где под номером каждого признака приводится весовой коэффициент, с которым данный признак входит в балльную оценку Y , а в нижней строке записано дополнительное постоянное слагаемое.

Во второй табличке приведены диапазоны изменения Y , соответствующие разным классам тяжести ОСН.

Табл. 5.8

Признак	1	2	3	4	5	6	7
Вес	- 0.145	0.439	0.705	- 0.027	0.037	- 0.027	0.014
Константа	11.9						

Табл. 5.9

Класс ОСН по Киллипу	1	2	3	4
Диапазон Y	4.2 ± 0.2	7.1 ± 0.2	8.9 ± 0.6	> 9.5

Наиболее частым осложнением ИМ являются нарушения сердечного ритма и проводимости, из которых самыми опасными являются желудочковые тахикардии (ЖТА).

Для их прогнозирования отобраны 5 диагностических признаков и составлены таблицы весовых коэффициентов и констант

Табл. 5.10

Признаки	Веса за прогноз наличия ЖТА	Веса за отсутствие ЖТА	Разности
ОФВ в первые сутки ИМ	-0.08	0.4	-0.48
Аритмия в анамнезе (1 - есть, 0 - нет)	8.1	-0.4	8.5
Подъем сегмента ST до ТЛТ	1.3	2.5	-1.2
Подъем сегмента ST через 24 часа после начала ИМ	-0.7	-1.8	1.1
МВ-КФК через 12 часов после ТЛТ	0.02	0.001	-0.019
Константы	-10.1	-23.4	13.3

Вычислив (аналогично (18)) с помощью весов и констант оценки Y_1 и Y_2 за наличие и отсутствие ЖТА, с вероятностью 90 % можно сделать прогноз о наличии в будущем ЖТА при условии $Y_1 > Y_2$ и о его отсутствии при обратном неравенстве. Разумеется, разность оценок можно также подсчитать через разности весов и констант (последний столбец таблицы). Однако для проведения некоторых других прогнозов используются обе оценки Y_1 и Y_2 .

Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения (РРКК) можно прогнозировать по той же схеме с помощью таблицы весов и констант

Табл. 5.11

Признаки	Веса в оценку Y
Наличие ПрС (1 - есть, 0 - нет)	1.424
ЧСС перед ТЛТ	- 0.017
Глубина ИМ (1 - трансмуральный, 2 - нетрансмуральный)	0.829
Активность АСТ через 12 ч после ТЛТ	0.03
Локализация ИМ (1 - передний, 2 - задний)	- 0.646
ОФВ в первые сутки ИМ	0.058
Оценка болевого синдрома перед ТЛТ (рецидивирующий характер болей (1 - да, 0 - нет) + продолжительность приступа (0 - менее 2 ч, 1 - более 2 ч) + купирование болей после введения анальгетиков (0 - полное, 1 - остаточные боли)	0.683
Константа	- 0.875

В зависимости от полученной оценки Y прогноз РРКК проводится по таблице (ПС – постинфарктная стенокардия).

Табл. 5.12

РРКК	Отсутствуют	Развитие ПС	Рецидив ИМ
Диапазон Y	4 ± 1.5	6.3 ± 0.5	9.4 ± 0.4

Приведем также линейное правило вычисления оценки Y , положительность которой с вероятностью 75 % характеризует благополучный исход.

Табл. 5.13

Признаки	Веса в оценку Y
Артериальная гипотония перед ТЛТ (1 - есть, 0 - нет)	- 3.9
Инсульт в анамнезе (1 - есть, 0 - нет)	- 10.5
Одышка в первые сутки ИМ (1 - ЧДД менее 20, 2 - ЧДД 20 – 26, 3 – более 26)	-7.5
Развитие полной АВ-блокады в первые сутки ИМ (1 - есть, 0 - нет)	- 3.2
Развитие внутрижелудочковой блокады в первые сутки ИМ (1 - есть, 0 - нет)	- 3.1
Подъем сегмента ST после ТЛТ	- 0.7
Константа	21.6

Эта модель позволяет уже в первые сутки ИМ выделять больных с высоким риском летального исхода ($Y < 0$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основной список

- [1] *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Питер, 2000. – 250 с.
- [2] *Сыркин А.Л.* Инфаркт миокарда. – М.: МИА, 2006. – 466 с.
- [3] *Чазов Е.И. (ред).* Руководство по кардиологии. – Т. 1. – М.: Медицина, 1983. – 604 с.
- [4] *Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У.* Механика кровообращения. – М.: Мир, 1981, – 624 с.
- [5] *Белоцерковский О.М. (ред).* Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001, – 392 с.
- [6] *Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В.* Распознавание. Математические методы. Программная система. Практические применения – М.: Фазис, 2006. – 196 с.
- [7] *Белоцерковский О.М., Виноградов А.В., Глазунов А.С.* Математическое моделирование динамики развития инфаркта миокарда. – Биомединформатика и ее приложения. – М.: 1988. – С. 3 – 23.
- [8] *Виноградов А.В., Глазунов А.С., Гельфанд И.М., Арутюнов Г.П., Алоев Р.С. и др.* Математическая обработка результатов исследований параметров поражения сердечной мышцы в остром периоде инфаркта миокарда: Препринт. – М.: Научный Совет по комплексной проблеме "Кибернетика" , 1986. – 43 с.
- [9] *Самарский А.А., Гулин А.В.* Численные методы. – М.: Наука, 1989. – 432 с.

Дополнительный список

- [10] *Итжин Г.П.* Биофизика кровообращения
– М.: Изд. МАИ, 2002. – 92 с.
- [11] *Корнелик С.Е., Бубенчиков А.М.* Вычислительная гемодинамика. – Томск: Изд. Томского гос. ун-та, 2003. – 256 с.
- [12] *Гельфанд И.М., Старкова М.Н., Сыркин А.Л.*
Классификация больных и прогноз осложнений при инфаркте миокарда: Препринт. – М.: Научный Совет по комплексной проблеме "Кибернетика" , 1982. – 31 с.
- [13] *Мовшович Б.Л., Калябин Г.А.* Клинические закономерности репарации инфаркта миокарда.
// Терапевтический архив. – 1989. – **61**(4) – С. 39 – 42.
- [14] *Абакумов М.В., Гаврилюк К.В., Есикова Н.Б., Кошелев В.Б., Лукилин А.В. и др.* Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы.
// Дифференциальные уравнения. – 1997. – **33**(7) – С. 1564 – 1583.
- [15] *Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П.*
Исследование влияния вязкого трения на пульсовую волну // Дифференциальные уравнения. – 2006. – **42**(4) – С. 892 – 898.
- [16] *Абакумов М.В., Ашметков И.В., Есикова Н.Б., Кошелев В.Б., Мухин С.И. и др.* Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы. – М.: МГУ, 1998. – 48 с.
- [17] *Белоцерковский О.М., Арутюнов Г.П., Виноградов А.В., Глазунов А.С., Журавлев Ю.И.* Прогнозирование исхода состояния при инфаркте миокарда // ДАН. – 1981. – Т. 261, № 6 – С. 1307 – 1310.

ОПИСАНИЕ КУРСА И ПРОГРАММА

Название курса

Применение математического анализа к описанию процессов репарации инфаркта миокарда и прогнозирование кардиологических заболеваний

Цели и задачи курса

- в настоящее время наблюдается существенный разрыв между уровнем математической и программистской подготовки медицинских работников и современными возможностями математического и компьютерного моделирования
- с другой стороны, профессиональные математики и специалисты по информационным технологиям недостаточно представляют потребности врачей и медиков-исследователей
- предлагаемый спецкурс, предназначенный для магистрантов-математиков и прикладных математиков, аспирантов и ординаторов медицинских специальностей, имеет целью заполнить имеющиеся пробелы между математическим и медицинским знанием
- на частных примерах из физиологии и кардиологии делается попытка изложить общие подходы к медицинским приложениям математических и компьютерных наук
- слушатели данного курса по выбору, помимо усвоения теоретического лекционного материала, выполняют серию лабораторных работ по ознакомлению с современными программными продуктами, а также пишут курсовую работу по выбранной тематике
- курс может быть предложен также для дополнительного образования медиков, выполняющих диссертационные работы с большой математической и вычислительной частью

Инновационность курса

- излагаются современные подходы к использованию методов **математического и компьютерного моделирования** к медицинским задачам. – описываются разнообразные алгоритмы (и их реализации) аппроксимации, статистической обработки медицинской информации
- основное внимание при этом уделяется **краткому разъяснению содержательной сущности** различных моделей и алгоритмов, а математические и программистские подробности, а также справочный материал собраны в обширной хрестоматии, являющейся основной особенностью УМК.
- важной частью курса является разработанный **цикл из 4-х лабораторных работ**, практически закрепляющих теоретический материал
- учащиеся выполняют **курсовую работу** по индивидуально выбираемым темам, в которых более детально описываются отдельные вопросы применения математики и информатики к биологии и медицине
- на **итоговом экзамене** студенты проходят компьютерное тестирование, отчитываются по лабораторным работам и защищают курсовые работы.
- в качестве источников, кроме обычной литературы используются современные **программные продукты**

Структура курса

Вступление. Историко-методологические аспекты использования математики в медицине

Тема 1. Аппроксимация экспериментальных данных в кардиологии и физиологии

Задача приближения массивов неточных наблюдений. Меры погрешности аппроксимации. Общие принципы а выбора числа параметров и агрегатов аппроксимации – многочлены, рациональные функции, сплайны, экспоненциальные, тригонометрические функции. Требование робастности метода. Особенности компьютерных реализаций алгоритмов аппроксимации. Пример практического использования рациональной аппроксимации в задаче приближения биохимических показателей в разных постинфарктных периодах

Тема 2. Статистическая обработка результатов медицинских наблюдений и измерений

Понятие вероятности в математике и естественных науках. Способы задания вероятностей. Вычисление вероятностей случайных событий. Случайные величины. Законы распределения. Функция и ряд распределения. Типы статистических задач, использующихся в биологии и медицине. Выборки. Квантильные точки распределения. Отбраковка ошибочных наблюдений. Методы нахождения параметров законов распределения статистически заданных величин (математическое ожидание, дисперсия, моменты высших порядков). Доверительные интервалы. Статистическая значимость. Критерии Стьюдента, хи-квадрат.

Принцип максимального правдоподобия. Непараметрические статистики. Критерии Колмогорова-Смирнова, Фишера, Вилкоксона, Краскела, Данна. Меры достоверности, понятие о нечетких множествах.

Зависимые случайные величины. Общие алгоритмы выявления статистических зависимостей. Типичные ошибки построения и анализа регрессионных моделей. Коэффициенты корреляции и линейной регрессии – их «физический» смысл и алгоритмы вычисления. Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Множественная линейная регрессия. Методы нелинейной регрессии.

Модели регрессионного типа, реализованные в пакетах SAS, STADIA, SYSTAT, Statistica for Windows и других компьютерных программах статистического анализа.

Тема 3. Факторный анализ и выработка диагностических критериев.

Детерминированные и вероятностные факторные системы. Преобразования факторных систем (удлинение, расширение, сокращение и др.) Методы Дельфи и Паттерн. Выявление информативных признаков в линейной и общей постановке. Мера информативности по Фишеру. Формирование пространства параметров и построение эллипсоидов, описывающих кластеры. Метрика Маханолобиса. Приведение к главным осям. Метод потенциалов для выработки признаков при наличии обучающих выборок. Кластерный анализ с самообучением. Алгоритмы Журавлева. Методы, использующие нейронные сети разных уровней. Способы верификации построенной системы факторов.

Различение двух образов в пространстве признаков. Построение дискриминантных функций. Таксономия. Алгоритмы «Форель» и «Краб». Агломеративные иерархические алгоритмы. Автоматическая классификация на основе метода потенциалов. Задача о распознавании

принадлежности к разным диагностическим классам с учетом медицинской значимости. Методы формирования обобщающих показателей и диагностических решений.

Программные продукты для проведения факторного анализа

Тема 4. Анализ квазипериодических физиологических кривых

Поиск характеристических точек на кардиограммах. Разложения в ряды Фурье, по системам всплесков и других специальных функций. Определение временных характеристик внутри одного сердечного цикла и их изменений в связи с дыхательным циклом, под нагрузкой, суточных и более долгопериодических вариаций. Распознавание кардосигнала плода на фоне более мощной ЭКГ матери (Калакутский). Оценка физиологического состояния обследуемых по параметрам кардиоцикла и его вариациям.

Тема 5. Математическое моделирование медицинских объектов и процессов

Математическое моделирование различных периодов инфаркта (острый, некроз, воспаление, рубцевание). Методы распознавания трансмурального или нетрансмурального инфаркта миокарда (Мовшович). Кардиоанализаторы прединфарктных, постинфарктных состояний и острого периода инфаркта миокарда (Белоцерковский). Выявление скрытой угрозы внезапной смерти (Глазунов).

Математические модели биомеханики сердечного цикла (Фатенков), динамики артериальной, венозной и коронарной частей сосудистой системы, (Чазов), микроциркуляции и тромбообразования (Лобанов).

Создание моделей прогноза исхода инфаркта миокарда, течения восстановительного периода, оценка функциональных возможностей после перенесенного инфаркта.

Темы семинарских и практических занятий

1. Основные меры погрешности и функции, используемые для аппроксимации экспериментальных данных
2. Построение кубических сплайнов, Понятие о всплесках (вейвлетах).
3. Приближение рациональными функциями на примере обработки биохимических показателей в разных стадиях постинфарктного периода.
4. Основные понятия теории вероятностей применительно к задачам биологии и медицины.
5. Использование параметрических и непараметрических статистических критериев.
6. Нахождение характеристик распределения по принципу максимального правдоподобия
7. Построение линейных дискриминантных функций при разбиении пространства признаков на два класса.
8. Алгоритмы построения квадратичных разделителей и универсального кластерного анализа.
9. Виды потенциальных функций, используемых в задачах распознавания и таксономии.
10. Типы математических моделей медицинских объектов.
11. Модели функционирования сердечной мышцы и расшифровка кардиограмм.
12. Оценка функционального состояния миокарда и прогнозирование течения инфаркта.

Темы лабораторных работ

1. Ознакомление и освоение пакетов программ аппроксимации (Maple, Mathematica, Matlab и другие) в среде Windows (6 часов)

- ввод исходных данных с различных носителей
- приближение алгебраическими многочленами и сплайнами
- приближении посредством рациональных функций
- использование тезаурусов аппроксимирующих агрегатов
- разложение по системе вейвлетов (всплесков)

2. Программы статистической обработки (Excel, Statistica, SYS) медицинских наблюдений (6 часов)

- составление и выравнивание статистических рядов
- построение квантильных точек
- вычисление средних ожиданий, дисперсии и моментов высшего порядка
- определение доверительных интервалов
- проверка однородности выборки по критерию Уилкоксона
- отбраковка недостоверных отсчетов
- составление таблиц сопряженности
- использование критерия хи-квадрат и точного метода Фишера
- определение коэффициента простой линейной регрессии
- вычисление коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена
- алгоритмы графического представления результатов статистического и регрессионного анализа

3. Компьютерная обработка кардиосигналов (электрокардиограммы, магнитокардиограммы, реограммы и другие) (6 часов).

- ознакомление с основными типами кардиограмм
- алгоритмы выделения характерных точек (комплекс QRS, зубцы S и T)

- вычисление временных и амплитудных характеристик
- выявление медленных вариаций кардиографических параметров

4. Программы распознавания образов (Паттерн, Делфи, алгоритмы Васильева, Журавлева и другие) в задачах медицинской диагностики (6 часов)

- линейные распознающие правила
- построение квадратичных разделителей с помощью обращения ковариационной матрицы (расстояние Махаланобиса)
- метод потенциалов и общие дискриминантные функции
- адаптивные алгоритмы распознавания
- использование различных алгоритмов распознавания в диагностике функционального состояния сердечно-сосудистой системы
- нахождение информативности различных систем признаков (факторов)
- кластерный анализ многомерных образов
- алгоритмы таксономии (Форель, Краб, иерархические алгоритмы)

Тематика курсовых работ

1. Сравнение различных методов аппроксимации
2. Построение приближенных зависимостей в биологии и медицине
3. Первичная математическая обработка результатов медицинских наблюдений
4. Нахождение доверительных интервалов и уровней значимости
5. Методы регрессионного анализа
6. Непараметрические статистические алгоритмы
7. Основные понятия теории нечетких множеств и ее применение в медицине

8. Разновидности методов распознавания
9. Линейные и квадратичные дискриминантные функции
10. Алгоритмы кластерного анализа
11. Построение потенциальных функций для описания функционального состояния и диагностики заболеваний.
12. Определение информативности факторов в медицине
13. Модели сердечного сокращения и кровообращения
14. Определение функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе обработки кардиометрических данных
15. Медленные вариации сердечного цикла и их диагностическое значение
16. Моделирование процессов репарации миокарда

Система контроля знаний

включает

- промежуточный контроль в форме выступлений обучающихся на семинарах
- написание курсовых работ по выбранной теме
- итоговый контроль в форме письменной итоговой работы

Написание курсовой работы по выбранной теме является самостоятельной неаудиторной формой работы студента в семестре. Распределение тем курсовых работ происходит в течение первой недели, а представление курсовых работ – не позднее, чем за неделю до проведения итогового контроля. Целью написания работы является более глубокое освоение студентом изучаемого предмета, включая связи с другими областями, а также выработка навыков самостоятельной работы с современной математической и медицинской литературой. При оценке курсовой работы учитываются стиль и последовательность

изложения, соответствие написанного заданной теме, умение выделить главные моменты.

При подготовке курсовых работ недопустимо включать в свою работу выдержки из работ других авторов без указания на это, пересказывать чужую работу близко к тексту без отсылки к ней, использовать чужие идеи без указания первоисточников (это касается и источников, найденных в Интернете). Все случаи плагиата должны быть исключены. В конце работы даётся исчерпывающий список всех использованных источников.

В конце обучения проводится итоговая работа, охватывающая весь материал курса. Во время работ итоговой работы проводится окончательный отчет по курсовым и лабораторным работам и задаются два теоретических вопроса. Один из вопросов должен отражать темы 1-3, а другой вопрос и задача должны отражать темы 4-5. Перечень вопросов, выносимых на итоговую работу, даются за неделю до неё. Каждый студент выполняет итоговую работу в аудитории, письменно отвечая по памяти, «своими словами». Время, выделяемое на написание итоговой работы – не более двух академических часов. В ходе итогового контроля проверяются способность свободно ориентироваться в пройденном материале и наличие практических навыков по его применению.

Для оценки работы студента применяется балльная система. Наилучшему результату соответствуют 100 баллов, которые распределяются по видам контроля следующим образом:

- отчеты по лабораторным работам – от 0 до 40 баллов (суммарно);
- курсовая работа – от 0 до 30 баллов;
- итоговая работа – от 0 до 30 баллов.

Соответствие суммарного количества набранных баллов итоговой оценке (по пятибалльной шкале и европейскому стандарту) показано в таблицах.

Баллы	0-50	51-68	69-85	86-100
Оценка	неуд.	удовл.	хорошо	Отлично

Баллы	0-30	31-50	51-62	63-73	74-83	84-92	93-100
Оценка	F	FX	E	D	B	C	A

Методика выставления и шкала итоговых оценок отвечают принятым в РУДН для теоретических дисциплин.

Программа курса

Аннотированное содержание курса

Раздел 1.

Темы: 1

Трудоёмкость: 1 кредит, 18 аудиторных часов, из них

- лекции – 6 часов,
- практические занятия – 6 часов,
- лабораторные работы – 6 часов.
- Самостоятельная работа – 18 часов.

В курсе изучаются математические методы обработки медицинской информации. Вначале рассматриваются алгоритмы аппроксимации экспериментальных зависимостей с помощью разнообразных приближающих агрегатов. Исторически самой первой возникла аппроксимация с помощью алгебраических многочленов (интерполяционные многочлены Ньютона и Лагранжа, наилучшие приближения в ряд по многочленам Лежандра, многочлены наилучшего равномерного приближения по Чебышеву). Для периодически повторяющихся сигналов широкое распространение получили тригонометрические ряды Фурье. Теоретически исследовано поведение скорости уменьшения погрешности аппроксимации при неограниченном возрастании числа коэффициентов приближающих агрегатов. На практике, однако, гораздо чаще встречается задача об аппроксимации с помощью функций, содержащих малое число (2-4) подбираемых параметров, причем тип приближающих агрегатов не обязан ограничиваться многочленами. Успешно применяется аппроксимация рациональными функциями (Паде), кусочными многочленами (сплайнами), экспоненциальными и логарифмическими функциями и др. В последнее время получила

распространение аппроксимация с помощью специальных финитных функций – всплесков (вейвлетов). Независимо от способа аппроксимации важное значение имеет величина погрешности, которую можно вычислять с помощью разнообразных метрик – среднеквадратичной, средней, максимальной, по Хаусдорфу. Также следует учитывать наличие погрешностей в самих исходных данных, в силу чего становится некорректной задача поиска высокоточных приближающих агрегатов. Кроме того, следует принимать во внимание недостоверность отдельных групп данных, вызываемую человеческим фактором и сбоями в измерительной аппаратуре. Это обстоятельство требует специальных алгоритмов для отбраковки явно ошибочных фрагментов входной информации и ранжирования достоверности тех ее частей, которые в дальнейшем будут анализироваться. С этим связано и требование робастности (надежности, устойчивости) применяемых алгоритмов, которые не должны давать далеко отстоящие результаты при небольших отклонениях входных данных или при аннулировании части информации. Методы, которые включают в себя слишком много подбираемых коэффициентов, показывают недостаточную проработку вопроса о выборе оптимальной структуры приближающего аппарата. При адекватном выборе метода аппроксимации коэффициенты должны иметь понятную интерпретации в биологических и медицинских терминах. В качестве примера дается аппроксимация кривых биохимических показателей в течение постинфарктного периода посредством рациональной функции с 4 клинически значимыми параметрами.

Раздел 2.

Темы: 2

Трудоёмкость: 1 кредит, 18 аудиторных часов, из них

- лекции – 6 часов,
- практические занятия – 6 часов,
- лабораторные работы – 6 часов.
- Самостоятельная работа – 18 часов.

В этом разделе подробно рассматривается другая группа математических вопросов, активно применяемых в медицинской практике, а именно – теория вероятностей и статистические методы. Действительно, многие события происходят по случайным (или пока неизвестным) причинам, и поэтому необходимо уметь выявлять закономерности, маскируемые индивидуальной непредсказуемостью различных исходов. Основы математической теории вероятности были заложены Паскалем в середине 17 века, и затем была детально разработана в работах Бернулли, Муавра, Лапласа, Пуассона, Чебышева, Маркова и других математиков. На рубеже 19-20 веков имел место идейный кризис, связанный с отсутствием строгого подхода к понятию вероятности, который был преодолен Колмогоровым, чье аксиоматическое построение считается сейчас общепризнанным. Следует сразу отметить, что многие результаты теории вероятностей носят предельный характер, т.е. работают в случае неограниченного (стремящегося к бесконечности) числа испытаний. Этот подход вполне адекватен для исследования гигантских совокупностей (движение частиц жидкости и газа, демографические процессы в разных странах, глобального загрязнения окружающей среды и т.п.), но не всегда применим к прогнозированию хода болезни конкретного пациента. В настоящий момент, кроме классических статистических методов, связанных с теоретически исследованными законами распределения

случайных величин (равномерный, полиномиальный, нормальный, пуассоновский и многие другие), начинают все шире применяться непараметрические статистики, статистическое моделирование, бутстреппы, использование которых требует огромной вычислительной работы. По этой причине некоторые новые аспекты медицинской статистики могут развиваться только на базе современной компьютерной техники. Наблюдается недостаток теоретически обоснованных методик, поэтому широкое распространение получают эвристические подходы и алгоритмы. С помощью современных программных продуктов становится возможным не только реализовать известные статистические процедуры (дисперсионный и регрессионный анализ, нахождение доверительных интервалов и уровней достоверности, алгоритмы выявления неоднородностей и фильтрации), но и создавать комплексные системы статистического моделирования, позволяющие проводить полную обработку больших массивов данных с вычислением гарантированных границ для всех определяемых величин. Программная реализация всего многообразия статистических алгоритмов осуществляют такие известные пакеты как Statistica for Windows, SYSTAT, MINITAB, STADIA и другие.

Раздел 3.

Темы: 3

Трудоёмкость: 1 кредит, 18 аудиторных часов, из них

лекции – 6 часов,

- практические занятия – 6 часов,

- лабораторные работы – 6 часов.

-- Самостоятельная работа – 18 часов.

Этот раздел посвящен факторному анализу - новому направлению прикладной математики, используемому (в числе прочего) и в задачах

медицинской диагностики. При этом требуется по многомерным наборам имеющихся данных построить несколько главных определяющих характеристик, на базе которых специалист может квалифицированно определить функциональное состояние пациента и предложить медицинские методы его корректировки и восстановления. Основным математическим аппаратом служит метод дискриминантных функций. В простейшем случае линейных функций задача геометрически эквивалентна проведению гиперплоскости в признаковом пространстве, отделяющей две области, описывающие два клинически различных состояния. Более эффективными (но и более сложными), оказываются квадратичные дискриминантные функции, которые можно построить с помощью так называемого расстояния Махаланобиса и матричных операций. Для случая большого числа образов хорошие результаты получаются с помощью метода потенциальных функций, в качестве которых часто используются рациональные. Если отсутствует исходная классификация состояний, то можно применить универсальный кластерный анализ, настройку и опробование которого исследователь может проводить в интерактивном режиме. Алгоритм Журавлева позволяет учитывать признаки, запрещающие принадлежность точек некоторого образа определенным областям признакового пространства. Верификация разработанных методов распознавания и диагностики, т.е. проверка адекватности и высокого качества прогноза, является необходимым элементом создания реальных систем, в этом плане хорошо себя зарекомендовали такие программные продукты, как системы «Дельфи» и «Пэттерн», таксономические алгоритмы «Форель» и «Краб».

Раздел 4.

Темы: 4, 5

Трудоёмкость: 1 кредит, 18 аудиторных часов, из них

лекции – 6 часов,

- практические занятия – 6 часов,

- лабораторные работы – 6 часов.

- Самостоятельная работа – 18 часов.

В последнем разделе курса дается обзор нескольких (из большого числа) существующих математических моделей различных частей сердечно-сосудистой системы. Предлагаются алгоритмы анализа небольших изменений сердечного ритма, связанных с дыханием, физической и психической нагрузкой, дающие возможность выявить скрытые формы патологии. Изложена модель Фатенкова основных фаз кардиоцикла, раскрывающая значимость не только систолической, но и диастолической фазы. Кратко описан созданный Калакутским алгоритм слабых сигналов сердца плода на фоне гораздо более мощной ЭКГ матери. Приведены основные модели сердечной мышцы, динамики крупных сосудов, микроциркуляции в капиллярах, а также коронарного кровообращения, разработанные в школе Белоцерковского. Подробно рассмотрены изменения нескольких существенных биохимических показателей в различных стадиях инфаркта миокарда (некроз, воспаление, рубцевание – модель Мовшовича).

Список литературы

Обязательная литература

1. *Феллер В.* Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1984.
2. *Кудрина В.Г.* Медицинская информатика. Учебное пособие. – М. 1999.
3. *Аганов А.И.* Задачник по теории вероятностей, М.: Высшая школа, 1994
4. *Афифи А., Эйзен С.* Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. – М.: Мир, 1988.
5. *Вентцель Е.С.* Теория вероятностей. М.: Высшая школа, 1998.
6. *Боровиков В.П.* Популярное введение в систему STATISTICA, - Компьютер Пресс 1998.
7. *Вейр Б.* Анализ генетических данных.- М.: Мир, 1995, 400 стр.
8. *Медик В.А., Толмачев М.С., Фишман Б.Б.* Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под ред. Ю.М. Комарова. Т.1. Теоретическая статистика. - Медицина, 2000, - 412 с.
9. *Медик В.А., Толмачев М.С., Фишман Б.Б.* Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под ред. Ю.М. Комарова. Т.2. Прикладная статистика здоровья. - Медицина, 2001, - 352 с.

Дополнительная литература

1. *Компьютерные исследования и прогресс медицины (Сборник статей под редакцией О.М. Белоцерковского)* М.: Наука. 2001. – 302 с..
2. *Вараксин А.Н.* О Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине / Под редакцией В.Н. Чуканова. – Екатеринбург: Изд-во «Гощицкий», 2006. – 256 с.

3. *Мовшович Б.Л., Калябин Г.А.* Клинические особенности репарации инфаркта миокарда. / Терапевтический архив. № 4. 1989, с. 235-242.
4. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика.- М.: Практика, 1999.
5. *Алексеевский А.В., Гельфанд И.М., Извекова М.Л., Шифрин М.А.* О роли формальных методов в клинической медицине: от цели к постановке задачи//М.: Наука, 1997, с. 5-36.
6. *Белоцерковский О.М., Виноградов А.В., Глазунов А.С.* Метод раннего прогнозирования течения острого инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза// Информатика и медицина, М.:Наука, 1997, с. 72-119.
7. *Гельфанд И.М., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А.* Очерки о совместной работе математиков и врачей. М. УРСС, 2004.
8. *Журавлев Ю.И.* Избранные научные труды. М.: Магистр, 1998.
9. *Журавлев Ю.И., Гуревич И.Б.* Распознавание образов и анализ изображений/Искусственный интелеклект / Справочник. М.: Радио и связь, 1990.
10. *Тюрин Ю.Н., Макаров А.А.* Анализ данных на компьютере. -М.: ИНФРА-М, 1997.
11. *Котов Ю.Б.* Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. – М.: Едиториал УРСС, 2004. – 328 с.
12. *Дюк В., Эманюэль В.* Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. – СПб.: Питер. 2003. – 528 с.

Учебный тематический план курса

№	Название разделов и тем	Всего аудит часов	В том числе			Самост. работа
			Лек- ции	Прак занят.	Лабор. работа	
1.	Аппроксимация эксперименталь-ных данных в кардиологии и физиологии	18	6	6	6	18
1.1	Классические мето-ды приближения многочленами	6	2	2	2	6
1.2	Приближение алгебраическими и трансцендентными функциями	6	2	2	2	6
1.3	Приближение сплайнами и всплесками	6	2	2	2	6
2.	Статистическая обработка резуль-татов медицинских наблюдений и измерений	18	6	6	6	18
2.1	Основы теории вероятностей	6		2	2	6
2.2	Нахождение статистических характеристик	6		2	2	6

№	Название разделов и тем	Всего аудит часов	В том числе			Самост. работа
			Лек- ции	Прак занят.	Лабор. работа	
2.3	Регрессионный анализ	6	2	2	2	6
3.	Факторный анализ и выработка диагностических критериев	18	6	6	6	18
3.1	Дискриминантные функции	6	2	2	2	6
3.2	Кластерный анализ	6	2	2	2	6
3.3	Распознавание образов методом потенциалов	6	2	2	2	6
4.	Анализ квази- периодических физиологических кривых	8	4	2	2	8
4.1	Компьютерная обработка кардиограмм	4	2	2	-	4
4.2	Исследование вариаций сердечного цикла	4	2	-	2	4
5.	Математическое моделирование медицинских объектов и процессов	10	6	2	2	10
5.1	Модели функциони- рования сердечной мышцы и сосудов	4	2	-	2	4

№	Название разделов и тем	Всего аудит часов	В том числе			Самост. работа
			Лек- ции	Прак занят.	Лабор. работа	
5.2	Модели течения инфаркта миокарда	2	2	-	-	2
5.3	Прогнозирование кардиологических заболеваний	4	2	-	2	2
Итого		72	24	24	24	72

Предметный указатель

- Аорта - 16, 17
Адмиттанс - 58
Алгебраический синтез - 86 – 88
Алгоритмы вычисления оценок - 87
Аритмии - 31
Артериальная система - 26
Артериальное давление - 17
Байесовский классификатор - 82
Биохимический эквивалент массы инфаркта - 102
Большой круг кровообращения - 12
Венозная система - 14, 26
Вязкость жидкостей и суспензий - 33 – 35,
Гематокрит - 12, 35
Гидравлическое сопротивление сосудов - 41
Генеральная совокупность - 76
Гидростатические силы - 32,
Давление в жидкостях - 32,
Деполяризация клетки - 21
Диастола - 16
Дисперсия - 80
Закон
 Бернулли - 36
 Гаука - 47
 Лапласа - 48
 Франка-Старлинга - 51 – 52
Жесткость сосуда - 64
Инфаркт миокарда - 29, 95
Информационные матрицы - 88
Импеданс - 58
Ишемия - 30, 97 – 99
Капилляры - 27
Касательное напряжение в жидкости - 32
Клапаны сердца - 14
Кластеры - 76
Критерии качества алгоритмов - 76 – 77
Ковариационная матрица - 80 – 81
Контрольная выборка - 70
Коронарные сосуды - 27
Коэффициенты корреляции - 80
Кровоток - 37
Ламинарное течение - 38
Линейная разделяющая гиперплоскость - 70
Линейный классификатор Фишера - 82
Малый круг кровообращения - 12
Метод комплексных амплитуд - 54
Метод потенциальных функций - 71 – 73
Минутный объем - 12
Миокард - 13
Модуль Юнга - 47
Монетные столбики - 34
Напряжение в сплошной среде - 32, 47
Ньютоновские жидкости - 34
Обучающая выборка - 69
Оптимальное покрытие гиперша-

- рами - 78
- Плазма крови - 11
- Признаковые пространства - 76
- Проводящая система сердца - 20
– 21
- Пульсовая волна - 64 – 65
- Прогнозирование исхода ИМ - 101,
105, 117
- Разностные методы гемодинами-
ки - 65 – 66
- Расстояние Махаланобиса - 81, 89
- Реполаризация клетки - 21
- Решающие правила - 87, 104, 106
- Сердце - 13
камеры - 14
клапаны - 14
проводящая система - 20
работа за удар - 19
- Сердечный цикл - 15 – 18
- Синоатриальный нервный узел -
20
- Систола - 16 – 17
- Среднее значение - 80
- Течение Пуазейля - 37
- Трансмембранные потенциалы - 22
- Турбулентность - 38
- Уравнение
гемодинамики, линеаризован-
ное - 64
- квазиодномерное приближение - 63
Навье – Стокса - 36
неразрывности - 36
- Физиологическая система единиц
гемодинамики - 40
- Формула Пуазейля - 40
- Число Рейнольдса - 38
- Факторные компоненты
и нагрузки - 85
- Фонограмма - 17
- Эвристические алгоритмы
распознавания - 76
- Электрокардиограмма - 22
стандартные отведения
- Эйнтховена - 23
грудные отведения Вильсона -
23, 107
- Электрофизиологический критерий
массы некроза - 108
- Эталонные объекты - 69