Застосування диференціальних рівнянь в моделюванні медико-біологічних процесів у підготовці лікаря

Заріцька Е.М.
Вінницький національний медичний університет

Як відомо, не зважаючи на досягнення науково-технічного прогресу, сучасна медицина ще далеко не досконала, а лікарі, на жаль, допускають помилки в своїй роботі. На всіх етапах розвитку суспільство ставить перед лікарем високі вимоги, які не допускають в його діяльності професійних помилок, особливо тих, що несуть за собою важкі та невиправні наслідки. Лікарські помилки були, є і, на жаль, будуть, проте ставлення до них не може бути однозначним. До них не можна відноситись як до неминучих супутників лікарської діяльності. Нагадаємо, що у вітчизняній медицині вивченню причин лікарських помилок традиційно приділялося багато уваги. Розбирання діагностичних і лікарських помилок, пошук шляхів їхнього подолання вважалось обов’язковим, якщо не головним компонентом самовдосконалення лікаря [4]. Висловлювання Гіпократа про те, що помилка повинна стати джерелом знань, говорить про необхідність удосконалення професійної підготовки майбутніх лікарів.

Медицина – одна з тих наук, що мають справу з великими і складними системами [9]. В цих системах всі живі організми і середовище їхнього існування об’єднані в єдиний комплекс взаємопов’язаних, взаємозалежних, взаємодіючих елементів. Від стану цієї системи й окремих її частин залежить здоров’я людини, рівень захворювання, смертності й народження в людських популяціях. Про тісний взаємозв’язок у такій системі дуже добре сказав один із засновників вчення про ноосферу П. Тейяр де Шарден в книзі “Феномен людини”: “Чим дальше і глибше ми проникаємо в матерію, тим більше нас вражують взаємозв’язки всіх її частин... Неможливо розірвати цю сітку і видалити з неї будь-яку комірку без того, щоб ця комірка не розпустилась з усіх сторін і не розпалась” [3].

Для вивчення таких складних систем виникла потреба створення потужного та ефективного теоретичного апарату. В залежності від задачі, поставленої перед медиком, є різновиди даного апарату. Наведемо приклади таких задач:

- Яка існує залежність між зміною в навколишньому середовищі та зміною стану людини?
- Як змінюється рівень смертності із збільшенням віку людини і в чому полягає дана закономірність?
- Як описати закономірності зміни і взаємозв’язку показників захворювання, виліковності і смертності під впливом змін в навколишньому середовищі?

Застосування математики в медицині та біології має свою історію. Ще в другій половині сімнадцятого століття італійський біолог Д. Бореллі застосував математику в дослідженнях руху тварин. Через 30 років французький біолог Р. Реомюр зацікавився причиною шестигранної будови бджолиних сотів і намагався дати пояснення цьому за допомогою математики. Вже в середині вісімнадцятого століття починає швидко розвиватися практика вимірювань різних біологічних об'єктів [8]. Нині накопичено значний матеріал спостережень за перебігом різних захворювань і на основі аналізу цього матеріалу одержані фундаментальні результати. Ці результати дозволили підійти до побудови математичних моделей, наприклад, імунних процесів [5, с. 6]. Однією з перших в цьому напрямку слід вважати роботу Хиджа і Коуєла (Hege, Cole) [11], які побудували рівняння, що описує зміну кількості циркулюючих антитіл у залежності від числа плазмоклітин тієї самої специфіки. Ця робота була написана в 1966 році. Потім, у 1970 році, Йілек (Jilek) [12] запропонував ряд ймовірнісних моделей взаємодії антигена з імунокомпетентною В-клітиною, а також промоделював методом Монте-Карло процес утворення клону, який вийшов із однієї В-клітини. Відома ціла низка наукових робіт багатьох вчених щодо розробки математичних моделей тих чи інших процесів.

Важливою умовою успішної самостійної наукової та практичної роботи лікарів є знання та розуміння основ математичних методів, оскільки часи чисто "описової" біології і медицини пройшли безповоротно. Нині лікарі та біологи повинні математично обгрунтовувати свої висновки, доповнювати дослідження математичними моделями, оскільки вони дозволяють швидко перевірити справедливість різного роду гіпотез, не застосовуючи складні, довготривалі та вартісні експерименти; прогнозувати можливість явищ, які не виникають в звичайних умовах.

Світ моделей відображає реальний світ речей і явищ, наприклад, зірок, атомів, життя організмів, хвороб. Людина, аналізуючи ці моделі, може прогнозувати властивості чи подальшу поведінку реального об'єкта. Що ж таке модель? Модель – це об'єкт будь-якої природи, який штучно створений людиною, і замінює або відтворює досліджуваний об'єкт так, що вивчення моделі здатне давати нову інформацію про об'єкт [1]. Проте слід зауважити, що модель завжди бідніша за реальний об'єкт, вона завжди відображає лише деякі його риси, причому в різних випадках – різні, все залежить від задачі, для вирішення якої створюється модель.

У медицині і біології об'єктом дослідження є живий організм, який є досить складною системою. Тому дослідник неминуче обирає спрощену точку зору, що підходить для вирішення конкретно поставленої задачі. Згідно цілей дослідження відбувається вибір моделі. Можна виділити чотири види моделей, які використовуються в медицині і біології [10]:

1. ***Біологічні предметні моделі***. Призначені для вивчення загальних біологічних закономірностей, дії різних препаратів, методів лікування. Прикладом цього виду моделей є лабораторні тварини, модельовані органи, культури клітин. Цей вид моделювання найдавніший і має суттєве значення в сучасній науці (перші польоти в космос, випробування нових ліків тощо).

2. ***Фізичні (аналогові) моделі*** – це фізичні системи або пристрої, яким притаманна подібна з модельованим об’єктом поведінка. Фізичну модель можна реалізувати у вигляді механічного пристрою чи електричного кола. Наприклад, процес руху крові великими судинами можна змоделювати електричним колом з конденсаторів і опорів. До фізичних моделей належать технічні пристрої, що замінюють органи і системи живого організму (апарати штучного дихання, що моделюють легені; апарати штучного кровообігу, що моделюють серце тощо). Фізичний метод є традиційним для медицини і досить широко використовується як в лікувальній практиці, так і в дослідних цілях.

3. ***Кібернетичні моделі*** – це різні пристрої, найчастіше електронні, за допомогою яких моделюють інформаційні процеси в живому організмі. Серед інформаційних процесів один із найпоширеніших – це управління. Наприклад, управління рухом руки, всього тіла чи управління величиною зіниці. Припускається, що розвиток обчислювальних машин дасть можливість вирішити проблему “штучного інтелекту”, тобто буде кібернетичною моделлю роботи мозку людини.

4. ***Математична модель*** – це система формул, функцій, рівнянь, що описує ті або інші властивості об’єкта, явища чи процесу, які вивчаються. Прикладом математичної моделі реальних фізичних явищ можна вважати закон всесвітнього тяжіння, закон Ома тощо. Коли ж вивчаються динамічні процеси, то математичною моделлю є система диференціальних рівнянь. Дані рівняння містять похідні, які відображають зміни величин, що нас цікавлять, в досліджуваній системі.

Математичне моделювання має певні недоліки та переваги. Недоліки вбачаються в тому, що математичне моделювання будь-якого процесу можливе, коли досить добре вивчені його фізичні і біологічні закономірності, але перелік таких процесів в живому організмі поки що невеликий. Правда, впровадження обчислювальної техніки розширило можливості математичного моделювання в медицині, оскільки стало можливим моделювання більш складних систем. Щодо переваг, то можна виділити такі:

- математичне моделювання дає змогу досліджувати поведінку біологічної системи в таких умовах, які важко створити в експерименті чи клініці, причому без суттєвих матеріальних затрат;
- зменшується тривалість дослідження, оскільки на обчислювальній машині можна за короткий час розглянути величезну кількість варіантів досліду;
- математична модель полегшує вирішення задач з лікування хвороб, тому що можна дуже швидко, за лічені секунди, відповісти на запитання, що виникають в процесі лікування.

Можна виділити три етапи вивчення будь-якого процесу за допомогою математичного моделювання [10]:

I етап – створення основи математичної моделі. Для цього потрібно:

- накопичити експериментальні дані про процеси в системі, що вивчається;
- скласти рівняння чи систему рівнянь, що описують відомі факти.

II етап – перевірка і коректування моделі. Для цього потрібно:

- визначити числові значення коефіцієнтів і задати початкові умови;
- розв'язати систему рівнянь;
- порівняти одержаний розв'язок з даними експерименту, виявити невідповідність, вияснити причини;
- ввести поправки в математичну модель.

III етап – дослідження математичної моделі, тобто використання її в практичних цілях. Кінцевою метою цього етапу є одержання нової інформації про досліджуваний об'єкт.

Лікар і біолог повинні добре розуміти змістовну частину своєї проблеми. Маючи належну професійну підготовку, вони безперечно зроблять перший і дуже важливий крок – сформулюють ту математичну задачу, яку їм необхідно розв'язати.

Наступні три кроки також не вимагають ніяких математичних знань – необхідно знову проявити добре розуміння задачі, яку сам же і поставив. Отже, другий крок: виділити всі відомі умови, від яких залежить рішення задачі, всі характеристики і параметри об'єкту дослідження, які відомі і можуть виявитись корисними під час рішення або в процесі вибору методу розв'язання. Третій крок: знайти, обміркувати і обгрунтувати обмеження умов, при яких очікуване рішення буде вірним. Цей крок є необхідним, тому що розв'язання практичних задач ніколи не буває вірним для любих умов, в яких може знаходитись об'єкт дослідження: стан навколишнього середовища і самого об'єкту дослідження може потребувати одержання різних варіантів рішення. Четвертий крок: виключити із розгляду ті фактори, які хоч і впливають на об'єкт і відповідно на рішення задачі, але впливають порівняно мало і в той же час настільки ускладнюють рішення, що краще їх не брати до уваги. Таке відкидання надлишкових факторів є великим мистецтвом, яке потребує дуже ясного розуміння і знання проблеми, вміння обгрунтувати передбачені спрощення.

Для наступних кроків біолог і лікар повинні володіти деякою математичною грамотністю. В даному випадку необхідно вміти складати залежності або системи залежностей, що показують звязки всіх відомих і невідомих факторів між собою в даній задачі. Вказані залежності є математичною моделлю всієї системи звя'зків, які охоплюють такі фактори. Це п'ятий крок, найбільш складний для лікаря. Тому наше завдання показати, що одержання деякої необхідної математичної підготовки доступно кожному.

Шостий крок: всі дані, які ми одержали раніше, вводяться в комп'ютер, який у свою чергу, використовуючи спеціальні програми, розв'язує задачу і видає розв'язок у вигляді чисел, графіків, таблиць і т.п.

Сьомий крок – перевірка відповідності одержаного розв'язку з окремими фактичними даними, які ми вже маємо; аналіз розбіжностей, виявлення їхніх причин; уточнення моделі або визнання її принципово неправильною. Цей крок знову ж таки потребує, в основному, застосування медичних і біологічних знань, наявність досвіду і вміння логічно міркувати.

Не всі задачі потребують саме такого порядку формування їхнього рішення і перевірки, як пропонує нам М.Б. Славін [9], однак дана процедура, на його думку, найбільш характерна під час розв'язання самих різних медико-біологічних проблем. Для наочності наведемо приклад складання системи диференціальних рівнянь, починаючи з самого першого кроку. Розробимо модель розвитку епідемії в міській популяції. Задача полягає в тому, що необхідно написати рівняння, за допомогою якого можна було в будь-який час t після початку розвитку епідемії в місті з чисельністю населення n визначити:

- число X здорових людей в популяції, які ще не захворіли, але є сприятливими до даної інфекції;
- число Y хворих людей в популяції, які не ізольовані й є витоками подальшого розповсюдження епідемії;
- число Z людей, які перехворіли і набули імунітету.

Отже, задача сформульована – перший крок виконано.

Перейдемо до другого кроку. Для розв'язання диференціальних рівнянь необхідно мати початкові значення даних змінних на момент часу t=0, які вносяться в комп'ютер, інакше розв'язок може виявитися багатозначним або невизначеним, тобто не дасть конкретного результату. Нехай відомо:

- число здорових людей в популяції X_0 в початковий момент часу, з якого почала розповсюджуватись інфекція в популяції;
- число бацилоносіїв Y_0, з якого почала розповсюджуватися епідемія;
- число Z_0 людей, які не схильні до даної інфекції.

Розглянемо дані, які використовуються для складання диференціальних рівнянь:

- середня частота α контактів за одиницю часу кожної здорової людини популяції з усіма іншими;
- середня частота хворих β , які ізолюються в популяції від здорових за одиницю часу.

Щодо третього кроку, то необхідно відкинути ті випадки, коли люди, які вилікувалися, ще якийсь час будуть носіями інфекції або будуть схильні до повторного захворювання. Це і є тим самим обмеженням умов, коли очікуваний розв'язок однаково буде правильним. На четвертому кроці ми не беремо до уваги показники народжуванності під час епідемії, зменшення популяції за рахунок смертності (не пов'язаної з даною епідемією), а також полові, вікові, соціальні відмінності в частоті контактів. Будемо враховувати, що ймовірність контактів однакова, незалежно від місця проживання, і кожен контакт здорового з хворим приводить до захворювання.

Приступимо до п’ятого кроку, тобто до складання диференціальних рівнянь. Нехай ΔX – зменшення в популяції числа здорових людей за час Δt. Ясно, що ΔX буде пропорційне чисельності X людей, які здорові, тривалості часу Δt і частоті контактів здорової людини з неізольованими хворими, яка дорівнює добутку α на долю хворих в популяції $\frac{Y}{n}$. Маємо:

$$\Delta X = (- X\, \alpha\, \frac{Y}{n})\Delta t$$

Знак “мінус” у даній формулі означає, що число здорових людей в популяції зменшується. Поділимо ліву і праву частини рівняння на Δt і отримаємо середню швидкість зменшення числа здорових людей:

$$\frac{\Delta X}{\Delta t} = -X\ \alpha\ \frac{Y}{n}$$

Зменшуючи проміжок часу Δt до нескінечнно малої величини dt, переходимо до миттєвої швидкості і одержуємо перше диференціальне рівняння:

$$\frac{dX}{dt} = -X\ \alpha\ \frac{Y}{n}.$$

Для розв’язання даного диференціального рівняння необхідно скласти ще одне, яке буде визначати зміну ΔY кількості неізольованих хворих у популяції. ΔY залежить від зміни числа здорових людей ΔX, яка збільшує число хворих, тому вже із знаком “плюс”, та зменшується за рахунок тих Y, які за час Δt ізолюються і дорівнюють βY. Отже, маємо:

$$\Delta Y = \Delta t\ (\Delta X - \beta Y) = (X\alpha \frac{Y}{n} - \beta Y)\ \Delta t.$$

Аналогічно до попереднього, одержуємо друге диференціальне рівняння:

$$\frac{dY}{dt} = X\alpha \frac{Y}{n} - \beta Y.$$

Розв'язавши систему одержаних диференціальних рівнянь, знайдемо X і Y, за допомогою яких досить легко знаходимо Z:

$$Z = n - X - Y.$$

Дана система розв'язується за допомогою початкових умов, які при $t=0$ $X=X_0$ і $Y=Y_0$.

Це просте завдання ми розглянули лише для ілюстрації процедури складання диференціальних рівнянь. Звісно, побудова моделей конкретного захворювання потребує, з одого боку, більш деталізованого процесу, а з іншого - широкого застосування клінічно-лабораторних даних для ідентифікації параметрів моделі, оскільки подібні задачі ускладнені тим, що багато з "відкинутих" нами факторів все ж таки приходиться брати до уваги. Проте, закономірності, які одержані в рамках найпростішої моделі, зберігаються. А що стосується складання диференціальних рівнянь та їхніх систем, то, як бачимо, нічого складного немає. Необхідно лише добре знати процес, який збираєтесь моделювати, і знати допустимі границі спрощення цього процесу.

З практики відомо, що більшість лікарів і біологів не люблять і уникають математики, вважаючи її "чужорідним тілом" в своєму предметі. Ця "алергія" до математики з'являється ще в стінах школи. Звісно, що в такому випадку лікареві може допомогти професійний математик. Проте тут також є свої проблеми: такого математика може не бути «під рукою» або він не правильно зрозумів, що від нього вимагається, або він не зможе відділити в умові задачі головне від другорядного і знайти границі тих умов, коли проблема буде мати різні рішення.

Отже, постає питання: чи потрібна математика лікарю? Відповідь однозначна: якщо людина хоче займатися клінічною, експериментальною або теоретичною медициною на сучасному рівні, одержувати цікаві, корисні та переконливі результати, він повинен користуватися математичними методами. Тому наше завдання полягає в тому, щоб показати, що в більшості випадків біолог і лікар можуть цілком справитись зі своїми проблемами, якщо розберуться і засвоять декілька фундаментальних математичних методів, крайнє простих у застосуванні. Ці методи є основою для розуміння більш складних методів, а на практиці вимагають лише одного: правильного розуміння і інтерпретації саме біологічного і медичного змісту проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосов Н.М., Палец Б.Л., Агапов Б.Т. и др. Теоретические исследования физиологических систем. Математическое моделирование. - Киев: Наук. думка, 1976. – 246с.
2. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. – М.: Мир, 1970. – 326 с.
3. Введение в философию. – Москва: Издательство политической культуры, 1990. – 367 с.

4. Грандо А.А., Грандо С.А. Врачебная этика. – Киев: Триумф, 1994. – 255 с.
5. Марчук Г.И., Н.И. Нисевич Математические методы в клинической практике. – Новосибирск: Наука, 1978. – 120с.
6. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – Москва: Наука, 1985. – 239с.
7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. – Киев: Вища шк., 1991. – 260с.
8. Славин М.Б. Системное моделирование патологических процессов. – Москва: Медицина, 1983. – 144с.
9. Славин М.Б. Практика системного моделирования в медицине. – Москва: Медицина, 2002. – 168с.
10. Хаїмзон І.І., Желіба В.Т. Основи медичної інформатики. – Київ: Вища шк., 1998. – 182с.
11. Hege J.S., Cole G. A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells. – J. Immunol., 1966, №97, p. 34-40.
12. Jilek M., Sterzl J. A model of differentiation of immunological competent cells. – In: Developm. Aspects Antib. Form. Struct. Prague – New York, 1970, p. 963-981.