

МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАЗНЫХ ФОРМ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Введение. Достаточно эффективно и методологически корректное применение системного анализа показало на необходимость учета разработок математического, медико-эколого-кибернетического обеспечения для объединенного количественного оценивания индексов состояний, рисков возникновения необратимых онкогематологических заболеваний у лиц, подвергшихся негативным факторам Чернобыльской катастрофы, а также оценивания у них резервных возможностей.

1. Создание математической модели для оценки риска (Z), возникновение разных форм гемобластозов, связанных с нарушением системы регуляции кроветворения (СРК), основываются на том, что эти формы представляют собой необратимые изменения на разных уровнях иерархии СРК. Для этого введем параметры, которые характеризуют *репарационные* X свойства: – степень восстановления нормального функционирования, $СРКZ$ – напряженность регуляторных адаптационных механизмов, $СРК$ – степень влияния факторов Чернобыльской катастрофы (или / также нагрузка на СРК другими стрессорными факторами окружающей среды); R – *резервные* возможности СРК – возможность выполнения основных функций под влиянием разных уровней “загрязнений” (в том числе, от влияния антигенов (Ag) разного происхождения, несбалансированности (дисбаланс) взаимодействия разных звеньев или цепочек СРК. Для описания вышеуказанных взаимосвязей СРК в рамках редуцированной модели были использованы результаты [1, 2]. Так, одна из универсальных деформаций в теории каспидальных катастроф – типа “сборка”:

Рассматривается задача моделирования рисков возникновения онкогематологических заболеваний у лиц, подвергшихся негативным факторам техно-эко-медкатастроф. Приведены результаты анализа данных.

© В.М. Яненко, В.Н. Денисюк,
В.О. Рыхтовский, Н.В. Яненко,
Л.В. Белявина, 2009

$$DX/dt = X + (R_0 - R) X + Z, \quad (1)$$

где R_0 – параметр модели.

Значение риска может быть определено как

$$\text{Риск} = Z / Z_H, \quad (2)$$

где Z_H – граница триггерной области, при пересечении которой резко возрастает риск необратимых изменений на разных уровнях иерархии СРК. Причем Z_H может быть определен как

$$Z_H = [4(R - R_0)^{3/27} \cdot 1/2]^{1/2}. \quad (3)$$

Определение индексов напряженности регуляторных адаптационных механизмов и степеней, угнетение резервных возможностей в свою очередь требуют создания математических моделей для их определения.

Модель напряженности регуляторных адаптационных механизмов СРК, которые характеризуют степень влияния факторов Чернобыльской катастрофы (или также нагрузку на СРК другими стрессорными факторами окружающей среды), основана на математических моделях [1–6] для исследования влияния лимфокинов и биологически активных веществ на взаимное регулирование миелоидного и лимфоидного цепей СРК при лейкомиах. Для этого также были модифицированы математическое и программно-алгоритмическое обеспечение для оценки риска патологических изменений в СРК при хроническом миелолейкозе. Исследование качественных свойств этой редуцированной модели выполнено с помощью теоремы А.Н. Тихонова [2], а также путем проведения численных экспериментов. Мерой нагрузки является степень приближения параметров модели к их бифуркационным значениям. При достижении этих значений модель СРК теряет устойчивость. При этом в модели СРК резко возрастает количество незрелых гранулоцитов в крови.

Модель резервных возможностей СРК характеризуется степенью эффективного выполнения основных функций под постоянным влиянием разных уровней “загрязнений” (в том числе от влияния Ag разного происхождения, несбалансированности (дисбаланс) взаимодействия разных звеньев или цепочек СРК, уровней сбалансированной терапии на протяжении лечебного процесса). При создании этой модели использованы методы статистического анализа данных [7, 8]. При этом резервные возможности СРК оцениваются с помощью расчета уравнений регрессии. Например, индекс тяжести заболеваний оценивается по клинико-лабораторным показателям, симптомам и синдромам:

А. При заболеваниях, таких как острые пневмонии [8, с. 213]:

$$\begin{aligned} \text{Пл1}(t) = & F(x1, t) + C(x2, t) + P(x3, t) + P(x4, t) + \text{Л}(x5, t) + \\ & + \text{Пу}(x6, t) + \text{П}(x7, t) + L(x8, t) + \text{СРБ}(x9, t), \end{aligned}$$

где X_i ($i = 1, 9$) – конкретные значения клинико-лабораторных данных: F – фибриноген, C – серомукоид, P – СОЭ, L – лейкоциты, Пу – пульс, П – палочко-ядерные нейтрофилы; L – лимфоциты; СРБ – C -реакционный белок, t – время.

Б. При острых формах заболеваний, таких как острые миелобластный, лимфобластный и т. п. лейкозы, было получено в [1; 9, с. 320–327]:

$$\begin{aligned} \text{Пл2}(t) = & \text{Кп}[\text{Гб}(x1, t) + \text{Гп}(x2, t) + \text{Злу}(x3, t) + \text{Нпр}(x4, t) + \text{Зп}(x5, t) + \text{Зс}(x6, t)] + \\ & + \text{Дг}[\text{Г}(x7, t) + \text{Е}(x8, t) + \text{Л}(x9, t) + \dots + \text{СОЭ}(x21, t)] + \text{Дм}[\text{Млк}(x22, t)] + \\ & + \text{Мгк}(x23, t) + \text{Бл}(x24, t) + \dots + \text{Нм}(x74, t)] + \text{Ди}[\text{Тас}(x75, t) + \dots + \text{Ig}(x82, t)], \end{aligned}$$

где X_i ($i = 1, 82$) – конкретные значения клинико-лабораторных данных: Кп – клинические симптомы; Гб – головная боль; Гп – геморрагические проявления; Злу – увеличение лимфатических узлов; Нпр – некрозы пустоты рта; Зп – увеличение печени; Зс – увеличение селезенки; Дг – данные гемограммы; Г – гемоглобин; Э – эритроциты; Л – лейкоциты; \dots СОЭ – скорость оседания эритроцитов; Дм – данные миелограммы; Млк – миелокарициты; Мгк – мегакарициты; Бл – бласты; \dots Нм – нуклеолы множественные; Ди – данные иммунограммы; Тас – титр анти-альфа-стафилолизина, Ig – иммуноглобулин G.

В качестве резерва СРК как динамического инварианта можно основываться на модельной динамике клеток киллеров [6, 9, 10].

Учитывая вышеприведенное, можно предложить методику оценки риска возникновения разных форм гемобластозов, связанных с нарушением СРК. При расчете риска возникновения разных форм гемобластозов используются интегрированные показатели, которые формируются на основе информации относительно объективного обследования и лабораторных данных: параметров системы крови, параметров систем Т-звена и В-звена иммунной системы, что частично было исследовано в работах [1, 2, 5, 8–10]. Основная идея заключается в том, что норма – нестойкое положение равновесия типа диссипативная структура.

Возникновение лейкемии, как одной из стойких форм болезни, – одно из стойких положений равновесия. Другое положение, как предлейкозное состояние, – второе стойкое положение равновесия. Оно может быть состоянием типа миелодиспластический синдром (МДС) и сопровождаться сопутствующими болезнями – острая и хроническая формы пневмонии. Возникает проблема – своевременно увидеть и оценить возникновение необратимых острых форм развития патологии. Один из подходов к оценке риска – регрессионный анализ клинико-лабораторных данных [1, 7, 8]. Модификация этих подходов привела к созданию ряда интегрированных индексов, например, индекса объективного

обследования лиц, которые испытали отрицательное влияние факторов Чернобыльской катастрофы. Формирование индекса объективного обследования (клинического показателя) проводится на основании показателей, приведенных в табл. 1. Другой из подходов к оценке риска – учет характера влияния функции «качества жизни» на риск возникновения заболеваний, обусловленных Чернобыльской катастрофой [11].

ТАБЛИЦА 1

Параметр, баллы	Значение
Озноб V_1	Нет – 0; легкий озноб (познабливание) – 1; сильный озноб – 2; потрясающий озноб – 3
Температура V_2	Нормальная – 0; 37,1-38,0 – 1; 38,1-39,0 – 2; 39,1 и выше – 3
Пульс V_3	До 69 – 0; 70-80 – 1; 81-90 – 2; 90 и более – 3
Катаральные явления V_4	Нет – 0; воздержанные – 1; выраженные – 2; гнойные – 3
Кашель V_5	Нет – 0; сухой – 1; влажный-кровохарканье – 3
Одышка V_6	Нет – 0; при физической нагрузке – 1; сильная – 2; надрывная – 3
Дыхание V_7	Везикулярное – 0; твердое – 1; бронхиальное – 2; не прослушивается – 3
Артериальное давление V_8	Нормальное – 0; изменен умеренно – 1; изменен значительно – 2; не определяется – 3

Итак, индекс объективного обследования I_V рассчитывается как

$$I_V = \alpha_1 \sum_{i=1}^4 V_i + \alpha_2 \sum_{i=5}^7 V_i + \alpha_3 V_8, \quad (4)$$

где $\alpha_i, i = \overline{1..3}$ – коэффициенты регрессии, полученные в результате обработки клинико-лабораторных данных о больных, которые проходили обследование и лечение в ИКР НЦРМ АМН Украины.

Модификация моделей оценки риска и оценки иммунного статуса организма привело к созданию новых подходов к построению индексов состояния СРК и состояния иммунной системы для обследования лиц, которые испытали отрицательное влияние факторов Чернобыльской катастрофы. Необходимость введения этих индексов вызвано необходимостью эффективного сжатия первичной информации и для более эффективного использования ее в клинической практике. Формирование индекса состояния СРК (ИССРК) (лабораторного показателя) проводится на основании показателей, приведенных в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Параметр	Значение (норма)
Лейкоциты (K_1), $10^9/\text{л}$	$- 6.4 \pm 0.15$
Фибриноген (K_2), г/л	$- 250 \pm 12$
Серомукоид (K_3)	$- 20 \pm 2.0$
С-реактивный белок (K_4)	$- 0$
Лимфоциты (K_5), %	$- 29.9 \pm 2.1$
Палочкоядерные (K_6), %	$- 3.5 \pm 0.3$
СОЭ (K_7), г/ч	$- 5.5 \pm 0.35$

Таким образом, ИССРК (I_K) рассчитывается как

$$I_K = \sum_{i=1}^7 \frac{|K_i - K_i^H|}{K_i^H}, \quad (5)$$

где K_i^H – значение параметра, который отвечает норме. Формирование индекса состояния иммунной системы (ИСИС) проводится на основании показателей, приведенных в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Параметр	Значение (норма)
Т-лимфоциты (M_1), %	$- 53.6 \pm 4.1$
Т-хелперы (M_2), %	$- 35.3 \pm 3.9$
Т-супрессоры (M_3), %	$- 21.3 \pm 3.4$
Коэффициент хелпер/супрессор (M_4)	$- 1.7 \pm 0.2$
Ig A (M_5), г/л	$- 1.9 \pm 0.2$
Ig M (M_6), г/л	$- 1.15 \pm 0.15$
Ig G (M_7), г/л	$- 11.5 \pm 2.1$

Таким образом, ИСИС (I_M) рассчитывается как

$$I_M = \sum_{i=1}^7 \frac{|M_i - M_i^H|}{M_i^H}, \quad (6)$$

где M_i'' – значение параметра иммунной системы, норма. Расчет индекса напряженности регуляторных механизмов системы кроветворения Z выполняется как

$$Z = a_1 I_V + a_2 I_K + a_3 I_M, \quad (7)$$

где $a_i, i = \overline{1..3}$ – коэффициенты регрессии, определенные методом наименьших квадратов на основе обработки эмпирических данных. В качестве резерва использовалось значение активных Т-лимфоцитов.

Для возможности проведения расчета риска возникновения разных форм гемобластозов, связанных с нарушением системы регуляции кроветворения, модифицировано программное обеспечение системой управления базой данных. Модификация связана с необходимостью расчета клинических и лабораторных показателей обследуемых [12]. На рис. 1 показан пример расчета клинического показателя по данным объективного обследования; на рис. 2 – экранная форма с данными системы крови, дополненная лабораторным показателем; на рис. 3 – пример расчета индекса состояния иммунной системы обследуемого; на рис. 4 – пример расчета риска патологических изменений.

РИС. 1

Клинический анализ крови

Дата проведения 15.05.1998

Новый анализ Сохранить Удалить Выход

Эритроциты, 1e12/л	4.08	Лимфоретикулярные клетки, %	
Ретикулоциты, %		Волосатоклеточные лимфоциты, %	
Гемоглобин, г/л	93	Плазматические, %	
Цвет. показатель		Бластные: -миело-, %	
Тромбоциты, 1e9/л	297	-лимфо-, %	
Лейкоциты, 1e9/л	4	-моно-, %	
Нейтрофилы:		Недифференцир., %	
-сегментоядерные, %	43	Эритрокарициты, %	
-палочкоядерные, %	5	Длительность кровотечения, с	
-юные, %		Время свертывания, мин.	
Миелоциты, %		Протромбиновый индекс, %	
Метаниелоциты, %		Время рекальцификации, с	
Промиелоциты, %		Клетки Гумпрехта, %	
Эозинофилы, %	2	Серомуккоид по содержанию гексоз	
Моноциты, %	3	C-реактивный белок - реакция преципитации	
Лимфоциты, %	47	Гепариновое время, с	
Базофилы, %		Этаноловый тест	
Фибриноген, г/л			
ФибриногенВ-			
СОЭе	7		
MCV			
AKT			

Лабораторный индекс 0.76 ...

РИС. 2

Иммунологическое исследование крови

Дата проведения 15.05.1998

Новый анализ Сохранить Удалить Выход

Общее число лейкоцитов, *1e9	4	Ig A, г/л	1.23
Общее число лимфоцитов, %	47	Ig M, г/л	1.31
РБТЛ на ФГА, индекс стимуляции		Ig G, г/л	9
Пов. антиген CD3, %	62	HLA типирование:	
Пов. антиген CD4, %	34	-A	
Пов. антиген CD8, %	22	-B	
Пов. антиген CD38, %		-Cw	
Пов. антиген CD22, %		-DR	
Пов. антиген CD5, %			
Пов. антиген DR, %			
Пов. антиген Compton, %			
Пов. антиген ИКО Г2, %			
Коэффициент CD4/CD8, усл. ед.	1.55		
ЦИК:-ПЗГ 4,166%(крупнодисперсные)			
ЦИК:-ПЗГ 7,2%(мелкодисперсные)			

Индекс состояния иммунной системы 1.02 ...

РИС. 3

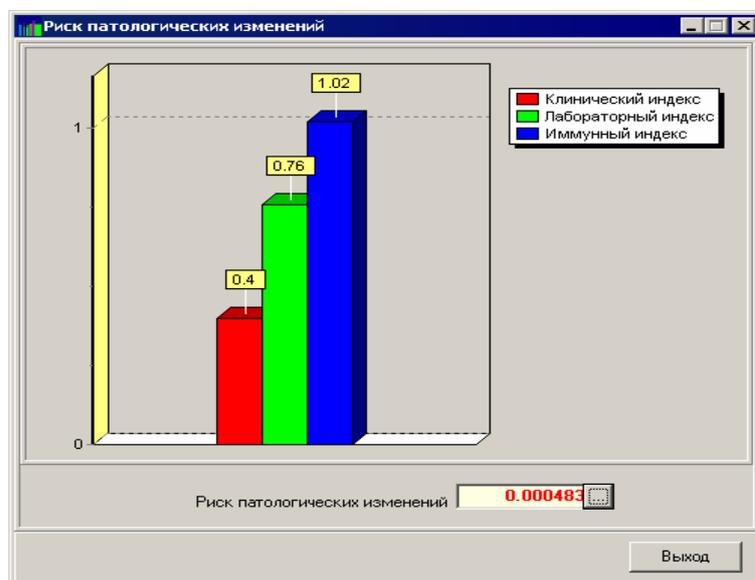


РИС. 4

Решение контрольных примеров. В качестве контрольных примеров проводился расчет индексов состояния, риска патологических изменений для трех обследуемых, что проходили обследование в гематологическом отделении для взрослых и отделении радиационной гематологии детского возраста ИКР НЦРМ АМН Украины, а также с использованием математического и программного обеспечения, созданных в Институте кибернетики им. В.М. Глушкова и ООО «Коприкей» [12]. В последующем эти результаты развились в [13]. Данные объективного обследования, формирующие клинический показатель, приведены в табл. 4.

ТАБЛИЦА 4

Параметр, баллы	Номер амбулаторной карты		
	1	3	6
Озноб V_1	0	0	1
Температура V_2	–	–	–
Пульс V_3	–	–	–
Катаральные явления V_4	0	0	0
Кашель V_5	0	2	1
Одышка V_6	–	1	1
Дыхание V_7	0	1	1
Артериальное давление V_8	1	1	1
Индекс состояния	0.4	1.2	1.1

Данные системы крови, которые формируют лабораторный показатель обследуемых, приведены в табл. 5.

ТАБЛИЦА 5

Параметр	Номер амбулаторной карты		
	1	3	6
Лейкоциты (K_1), $10^9/\text{л}$	4	3.6	5.1
Фибриноген (K_2), г/л	–	–	–
Серомукоид (K_3)	–	–	–
С-реактивный белок (K_4)	–	–	–
Лимфоциты (K_5), %	47	30	35
Палочкоядерные (K_6), %	5	4	–
СОЭ (K_7), г/ч	7	3	14
Индекс состояния	0.76	0.55	0.14

Данные, характеризующие состояние иммунной системы обследуемых, приведены в табл. 6.

ТАБЛИЦА 6

Параметр	Номер амбулаторной карты		
	1	3	6
Т-лимфоциты (M_1), %	62	59	72
Т-хелперы (M_2), %	34	38	45
Т-супрессоры (M_3), %	22	22	40
Коэффициент хелпер-супрессор (M_4)	1.55	1.72	1.13
Ig A (M_5), г/л	1.23	1.18	1.23
Ig M (M_6), г/л	1.31	1.31	1.2
Ig G (M_7), г/л	9	8.75	10.25
Индекс состояния	1.02	0.98	2.04

Результаты расчета риска патологических изменений приведены в табл. 7.

ТАБЛИЦА 7

Результаты расчета	Номер амбулаторной карты		
	1	3	6
Текущий диагноз	Хроническая железо-дефицитная анемия	Лейкемоидная реакция эозинофильного типа	Проходной лейкоцитоз
Значение риска	0.000483	0.000503	0.000655

Для проведения математического моделирования относительно расчета рисков возникновения разных форм гемобластозов будем использовать интегральные показатели СРК, которые были получены в ИКР НЦРМ АМН Украины, а также рассчитанные выше типа ИССРК и т. п.. Для этого была построена математическая модель для оценки риска возникновения необратимых изменений на разных уровнях иерархии систем с помощью параметров, которые характеризуют напряженность регуляторных адаптационных механизмов – нагрузка (Z) и резервные возможности системы – резерв (R). В качестве нагрузки была выбрана динамика незрелых гранулоцитов у периферийной крови, а в качестве резерва – динамика клеток киллеров. Проведены численные эксперименты по определению уровня риска при хроническом миелолейкозе. Решение задачи динамического моделирования: результаты решения показаны на рис. 5. Кривая с номером 1 соответствует норме, кривая с номером 2 – хроническому миелолейкозу. Как видно из полученных результатов на рис. 5, динамика риска соответствует периодам обострения заболевания – величина риска достигает значения 1.

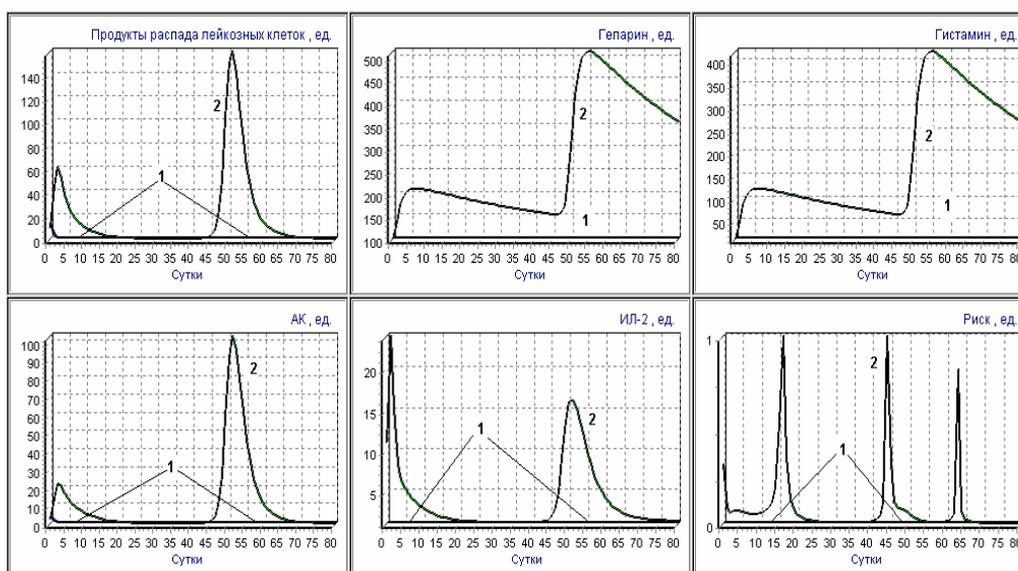


РИС. 5

Заклучение. Созданы математическое и программное обеспечение оценки риска возникновения разных форм гемобластозов, которые связаны с нарушением системы регуляции кроветворения. Повышение эффективности терапии лиц, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, возможно также при использовании результатов математического моделирования. Эти результаты позволяют рассчитывать состояние, резервы и риски возникновения онкогематологических заболеваний у ликвидаторов, персонала и населения, подвергшихся радиационному воздействию вследствие Чернобыльской катастрофы.

В.М. Яненко, В.М. Денисюк, В.О. Рихтовський, Н.В. Яненко, Л.В. Белявіна

МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКІВ ВИНИКНЕННЯ РІЗНИХ ФОРМ ГЕМОБЛАСТОЗІВ

Розглядається задача моделювання ризиків виникнення онкогематологічних захворювань в осіб, які отримали негативні фактори техно-еко-мед-катастроф. Наведено результати аналізу даних.

V.M. Yanenko, V.N. Denisyuk, V.O. Rykhtovsky, N.V. Yanenko, L.V. Belyavina

DIFFERENT FORMS OF GEMOBLASTOSIS RISK MODELING

The problem of risk modeling of oncologic-hematologic diseases of techno-eco-medicine disaster influenced persons is considered. Data analysis results are presented.

1. *Яненко В.М., Мазуренко В.А.* К вопросу о повышении эффективности автоматизированной диагностики острого лейкоза / Под ред. М.Л. Быховского // Математические и технические вопросы медицинской кибернетики . – Воронеж: ВПИ, 1978. – С. 84–97.
2. *Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М.* Моделирование развивающихся систем. – М.: Наука, 1983. – 352 с.
3. *Яненко В.М.* Моделирование механизмов разнонаправленного действия интерлейкинов при терапии острых лейкозов и гемобластозов // Информационные технологии в биологии и медицине: Сб. науч. тр. / НАН Украины. Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова; Редкол.: Лябах Е.Г. (отв. ред.) и др. – Киев, 2000. – С. 105–116.
4. *Математичне моделювання процесів кровотворення при лейкеміях: Звіт за темою (Шифр: 17/13Н-99.03-1К, № ДР 0199U003066, наук. кер. В.М. Яненко).* – К.: ТОВ “Коприкей” – НЦРМ АМН України – МНС України, 2001. – 265 с.
5. *Bebeshko V., Yanenko V.* Computer technology for development of optimal therapy at the action of toxic substances in food chain // Proc. 9th Ann. Conf. “Risk Analysis: Facing the New Millenium”, Rotterdam, The Netherlands, 10-13 October 1999. – P. 889–893.
6. *Yanenko V.* Mathematical modeling of the hierarchically connected processes for estimation of influence of environment contamination on state of immune system of man’s organism // XXIII Intern. Workshop on Modeling Developing Systems: Program, Abstracts, Proceedings, Slovak Republic, Lyptovsky Mikulash, February 28 – March 5, 1999. – P. 72–78.
7. *Медицинская информационная система / Н.М. Амосов, В.Г. Мельников, В.М. Яненко и др. / Под ред. Н.М. Амосова и А.А. Попова* – Киев: Наук. думка, 1975. – 507 с.
8. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, 1985. – 239 с.
9. *Глушков В.М., Иванов В.В., Яненко В.М.* Моделирование развивающихся систем. – М.: Наука, 1983. – 350 с.
10. *The changes in dynamic of hemotological indices one decade after Chernobyl accident: data bases, mathematical modeling, medical data analysis / V.M. Janenko, V.G. Bebeshko, V.I. Klimenko at al. // Intern. conf. One Decade after Chernobyl, Summing up the consequences of the accident, Austria, April 1996. – Vienna: IAEA, 1996. – P. 228–235.*

11. Яненко В.М., Рыхтовский В.О., Яненко Н.В. Оптимальное управление в задачах расчета соотношения выгод / затрат при ликвидации последствий техно-эко-мед-катастроф // Компьютерная математика. – 2008. – № 1. – С. 54–62.
12. Проблеми оптимізації протилейкозної терапії осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи / В.Г. Бебешко, В.М. Яненко, К.М. Бруслова та ін.; Під ред. В.Г. Бебешка, В.М. Яненка. – К.: ТОВ “Коприкей”, НЦРМ АМН України – МНС України, 2001. – 349 с. – (Додається компакт-диск). Рукопис.
13. Оцінки ризиків техногенних та медико-екологічних катастроф: закономірності індивідуалізованого захисту та терапії ВС-УЛНА на ЧАЕС / В.П. Бут, М.П. Захараш, В.М. Яненко та ін.; Під ред. В.П. Бут, М.П. Захараша, В.М. Яненка. – К.: Вид-во Служби безпеки України, 2007. – 543 с. – (Додається компакт-диск).

Получено 15.10.2008

Об авторах:

Яненко Василий Михайлович,

кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины,

Денисюк Виталий Николаевич,

кандидат технических наук, старший научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины,

Рыхтовский Вячеслав Олегович,

младший научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины,

Яненко Наталия Васильевна,

младший научный сотрудник
Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины,

Белявина Людмила Васильевна,

младший научный сотрудник Института кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины.