

Моделирование динамики взаимоотношений между периметрами сердечных клапанов, размером и массой сердца и ростом человека

Л. А. БОКЕРИЯ, В. А. ГЕЛОВАНИ, В. В. ГОЛУБКОВ, О. А. МАХАЧЕВ,
М. С. ПАНОВА, Т. Ю. ФИЛИППКИНА

Аннотация. Дается описание основанных на физических представлениях параметрических моделей, единообразно описывающих на всем возрастном интервале динамику изменения исследуемых показателей (роста человека, периметров сердечных клапанов, характерного размера и веса сердца) для мужского и женского пола. Приводятся полученные по реальным статистическим данным результаты идентификации параметрических моделей и отмечается их высокая степень адекватности. Излагаются результаты анализа динамики роста показателей, проведенного на основе проидентифицированных моделей. Отмечается аллометрический характер роста исследуемых показателей и качественное отличие их роста на разных возрастных периодах жизни.

Ключевые слова: математическое моделирование, возрастная модель, параметрическая модель, оценка параметров, критерий адекватности модели, логистическая модель, аллометрия, клапаны сердца, размер сердца, вес сердца.

Введение

Факт установления неравномерного роста разных органов по сравнению с ростом организма в целом относится к 1762 году и связан с именем Haller (1762, цит. по [1]). В дальнейшем это природное явление получило свое развитие в работах E. Dubois (1897), L. Lapicque (1898), D'Arcy Tompson (1917), A. Pézard (1918), C. Champy (1929), а в 1936 году J. Huxley и G. Teissier ввели для него термин «аллометрия», который применяется до настоящего времени.

Изучение аллометрического развития сердца и его структур направлено на эмпирический поиск закономерностей между размерами структур сердца и размерами тела, что позволило бы определить наилучший способ индексации этих структур и дало бы возможность их независимой сравнительной количественной оценки. Возможность сравнительной количественной оценки параметров сердца имеет большое значение для правильной интерпретации клинических данных и выбора метода лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Метод адекватной количественной оценки размера внутрисердечных структур также очень важен для создания эталонов нормы [2–5].

Данная работа посвящена математическому моделированию процессов аллометрического развития

структур и параметров сердца (периметров клапанов, веса и характерного размера сердца) в зависимости от возраста и роста у мужчин и женщин в норме (без сердечных патологий).

1. Описание статистических данных

Статистические данные, которые были использованы в работе при моделировании динамики изменения в зависимости от возраста периметров клапанов сердца, его веса и характерного размера, а также роста человека в детских возрастах, были взяты из работ [6–9]. Приведенные в этих работах данные были получены в результате обследования групп мужчин и женщин в возрастах, лежащих в заданных диапазонах. Все обследуемые люди — это умершие или погибшие по тем или иным причинам люди, не имевшие сердечных патологий. У этих людей были измерены их роста, веса изъятых сердец и периметры сердечных клапанов. Полученные данные были сгруппированы по полу и возрастам и для каждого пола и возрастных групп были посчитаны средние групповые значения соответствующих показателей и их стандартные отклонения. Именно эти средние групповые значения показателей, привязанных к средним значениям возраста в соответствующих

возрастных группах, и соответствующие стандартные отклонения послужили исходной статистической информацией для данной работы.

В работах [6, 7] приводятся данные для мальчиков и девочек в возрастах практически от рождения и до 16 лет. Было обследовано 808 мальчиков и 639 девочек. Для каждого пола приведенные данные содержат 28 возрастных групп с одинаковыми для мальчиков и девочек возрастными интервалами. Для каждой возрастной группы даются значения числа обследованных детей, средние групповые значения и стандартные отклонения для периметров сердечных клапанов, веса сердца и роста ребенка. Первая группа — это группа, в которой возраста детей не превосходят 7 дней. Остальные группы — это 12 одномесячных групп, 2 полуторагодовые группы и 13 одногодичных групп. Количество исследованных детей в группах варьируются от 12 до 85 человек (среднее значение в группе 29 человек) для мужского пола и от 10 до 49 человек (среднее значение в группе 23 человек) для женского пола. Групповые стандартные отклонения и для мальчиков и для девочек в зависимости от группы лежат в пределах от 0,5 до 3,5 мм для периметров клапанов, от 0,3 до 2,3 см для роста и от 0,6 до 10 грамм для веса сердца.

В работе [8] содержатся данные (периметры сердечных клапанов) для взрослых (мужчины и женщины) в возрастах от 20 до 100 лет, распределенные по 8 десятилетним возрастным группам для каждого пола. Общее количество обследованных мужчин и женщин было равно соответственно 373 и 392 человека, а в каждой возрастной группе в среднем 40 человек. В работе приведены средние групповые значения периметров сердечных клапанов групп по каждому полу и оценки их стандартных отклонений, которые варьируются от 4,5 до 8 мм в зависимости от пола человека и возрастной группы.

В работе [9] приводятся данные (веса сердец) для мужчин и женщин в возрастах от 16 до 95 лет, распределенные по 8 десятилетним возрастным группам для каждого пола. Было обследовано 53 женщины и столько же мужчин. В среднем в каждой возрастной группе было по 6–7 человек. В работе даются средние групповые значения веса сердца для каждого пола и их стандартные отклонения, которые варьируются от 15 грамм до 53 грамм в зависимости от возрастной группы и пола человека.

2. Описание возрастных моделей параметров сердца и роста

В работе предлагается основанный на физических представлениях подход к построению параметрических моделей, единообразно описывающих ди-

намику изменения с возрастом периметров сердечных клапанов, роста, веса и характерного размера сердца. Характерный размер сердца определялся как диаметр D_h шара, вес которого совпадает с весом сердца W_h , в предположении, что удельный вес сердца приблизительно равен удельному весу воды (1 г/см^3) и вычислялся по следующей формуле, в которой вес сердца задавался в граммах, а значение D_h получалось в сантиметрах

$$D_h = \sqrt[3]{\frac{6W_h}{\pi}}. \quad (1)$$

Понятие характеристического размера сердца нам ранее не встречалось в литературе и было введено для сравнения динамики роста изменения веса сердца с периметрами сердечных клапанов и ростом.

При построении моделей была использована идеология теории развивающихся систем, согласно которой в процессе развития системы ее параметры до некоторого момента времени t_1 остаются постоянными, а затем на очень малом временном интервале $(t_1, t_1 + \Delta t)$ их значения быстро (практически скачкообразно) изменяются. Далее процесс развития системы идет с новыми параметрами до тех пор, пока опять скачкообразно не произойдет изменение их значений и т. д. Следуя этой идеологии, в работе весь возрастной интервал разбивался на непересекающиеся подинтервалы, на которых каждый моделируемый показатель описывался одной и той же параметрической моделью, но со своими значениями параметров. При этом в точках разбиения возрастного интервала накладывались условия непрерывности самого моделируемого показателя и его первой производной по возрасту. Построенная таким образом модель, будучи обобщенным сплайном, включала в число ее параметров также и значения возрастов, отвечающих точкам разбиения возрастного интервала.

В работе любой моделируемый орган рассматривался как популяция клеток. Для описания динамики изменения с возрастом численности клеток или их массы на каждом возрастном подинтервале использовалась известная, достаточно простая и хорошо себя зарекомендовавшая логистическая модель [10], которая может быть записана в виде

$$\frac{dX(t)}{dt} = a_1 X(t) [a_2 - X(t)], \quad X(t_0) = X_0; \quad t \geq t_0 \quad (2)$$

где $X(t)$ — численность или масса клеток популяции в возрасте t , а a_1 , a_2 и значение X_0 — параметры модели. В качестве количественной характеристики популяции клеток была взята их масса. Эта характеристика является более общей по сравнению

с числом клеток в популяции, отражающей рост популяции. Если N_{pop} — число клеток в популяции, а M_{cell} — масса клетки, то общая масса клеток популяции равна $N_{pop}M_{cell}$, откуда следует, что рост популяции может происходить как за счет увеличения числа клеток, так и за счет увеличения массы каждой клетки. Выбор массы клеток популяции в качестве ее количественной характеристики в нашем случае обусловлен тем, что, как известно, рост одних органов человека осуществляется за счет увеличения числа клеток, а других (например, сердца) — за счет увеличения значения массы каждой клетки, причем число таких клеток практически остается постоянным на протяжении всей жизни [1].

При моделировании динамики увеличения массы (веса) сердца в зависимости от возраста на каждом возрастном подинтервале непосредственно использовалась модель (2) в силу ее применимости в данном случае, а при моделировании характерного размера сердца согласно его определению (1) естественно использовалась его модель

$$D_h(t) = \sqrt[3]{6W_h(t)/\pi},$$

где $W_h(t)$ — модель массы сердца типа (2). Что касается применимости модели (2) для линейных характеристик популяции клеток (значений периметров сердечных клапанов, роста человека и др.), то можно привести следующие качественные соображения. Любую линейную характеристику можно представить как совокупность клеток, лежащих на достаточно тонкой линии с линейной плотностью $\rho_{cell}(t)$. Масса этих клеток, равная $l(t)\rho_{cell}(t)$, где $l(t)$ — длина линии, в силу принятой модели (2), должна удовлетворять уравнению

$$\frac{d(l(t)\rho_{cell}(t))}{dt} = \tilde{a}_1 l(t)\rho_{cell}(t)[\tilde{a}_2 - l(t)\rho_{cell}(t)],$$

$$l(t_0)\rho_{cell}(t_0) = l_0\rho_{cell0}; \quad t \geq t_0.$$

В предположении, что плотность $\rho_{cell}(t)$ не зависит или слабо зависит от возраста t , из последнего уравнения получаем:

$$\frac{d(l(t))}{dt} = a_1 l(t)[a_2 - l(t)], \quad l(t_0) = l_0; \quad t \geq t_0,$$

$$a_1 = \tilde{a}_1 \rho_{cell}, \quad a_2 = \frac{\tilde{a}_2}{\rho_{cell}}, \quad \rho_{cell}(t) = \rho_{cell} \approx Const,$$

что совпадает с моделью (2). Таким образом, динамика изменения с возрастом роста человека и всех исследуемых характеристик сердца, кроме его характерного размера, в данной работе описывались одной и той же моделью (2). Модели показателей в зависимости от роста получались естественным об-

разом через их возрастные модели и возрастную модель роста.

Предварительный анализ статистических данных. Статистические данные для всех показателей (периметры клапанов, вес сердца, характерный размер сердца и рост) были представлены в виде графиков в зависимости от возраста на возрастном интервале от 7 дней до 95 лет. Анализ этих графиков показал, что изменение с возрастом всех показателей имеет один и тот же характер: на построенных графиках явно прослеживались монотонно растущие тренды с наложенными на них колебаниями. Было сделано предположение, что тренды можно описать логистическими моделями (частный случай сплайновой модели с точкой бифуркации $t_1 = 0$) или сплайновыми моделями с одной точкой бифуркации t_1 , а отклонения от них объяснить ошибками измерений. Чтобы проверить это предположение, для всех показателей по соответствующим статистическим данным по методике описанной ниже были получены оценки параметров этих моделей. Для каждого показателя, пола и каждой модели тренда были построены графики, на которые в зависимости от возраста были нанесены соответствующие модельные значения трендов и значения измерений с 95 % разбросами. Анализ этих графиков, показал, что чисто логистические модели не очень хорошо описывают статистические данные, особенно в младших возрастах, в которых отклонения трендов от измеренных значений не могут быть объяснены ошибками измерений (в этих возрастах во многих точках доверительные интервалы измерений не накрывают трендовые значения). Что касается сплайновых моделей с одной точкой бифуркации, то они хорошо описывают статистические данные на всем возрастном интервале, включая и младшие возраста. Отклонения трендов от измеренных значений в этом случае вполне объяснимы ошибками измерений, поскольку во всех возрастах доверительные интервалы измерений накрывают трендовые значения.

Поскольку в статье нет возможности привести графики для всех показателей обоих полов и двух моделей

$$(\text{число графиков} = \text{число показателей} \times \\ \times \text{число полов} \times \text{число моделей} = 28),$$

то проиллюстрируем сказанное на примере одного характерного показателя, а именно веса сердца для женского пола. На рис. 1 и рис. 2 представлены графики зависимости этого показателя от возраста на всем возрастном интервале соответственно для сплайновой и логистической моделей. Из этих графиков не очень хорошо, но все же видно, что логистическая модель в отличие от сплайновой не адекватно описывает статистические данные в младших

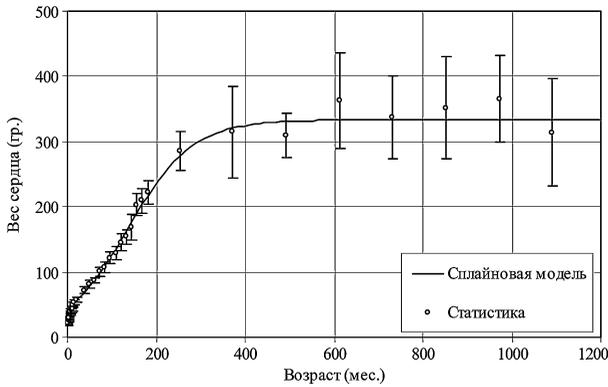


Рис. 1. Зависимость веса сердца от возраста на моделируемом возрастном интервале от 0 до 95 лет. Сплайновая модель. Женский пол

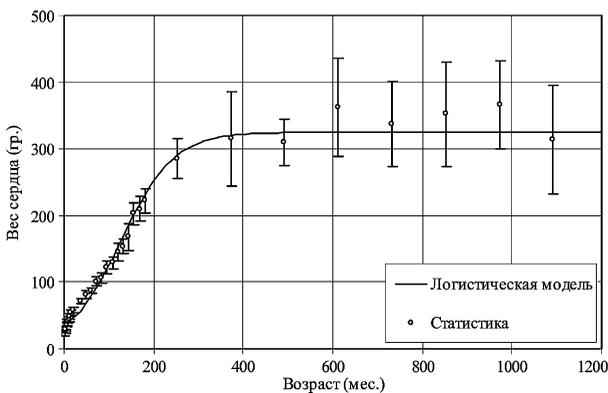


Рис. 2. Зависимость веса сердца от возраста на моделируемом возрастном интервале от 0 до 95 лет. Логистическая модель. Женский пол

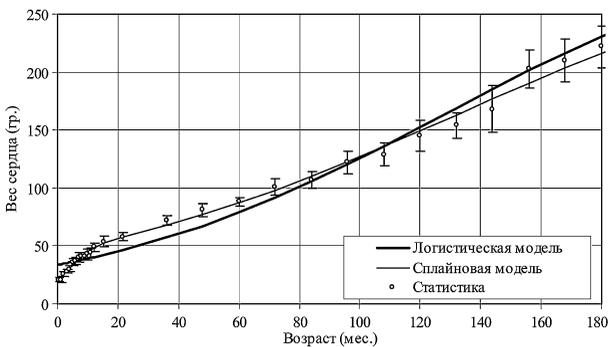


Рис. 3. Зависимость веса сердца от возраста на детском возрастном интервале от 0 до 15 лет (моделируемый возрастной интервал от 0 до 95 лет). Логистическая и сплайновая модель. Женский пол

возрастах. Более наглядно это видно из рис. 3 и рис. 4, на которых представлены те же графики, но только на детских возрастных интервалах от 0 до 180 месяцев (от 0 до 15 лет) и от 0 до 60 месяцев (от 0 до 5 лет). Такая же картина имеет место и для всех остальных показателей обоих полов.

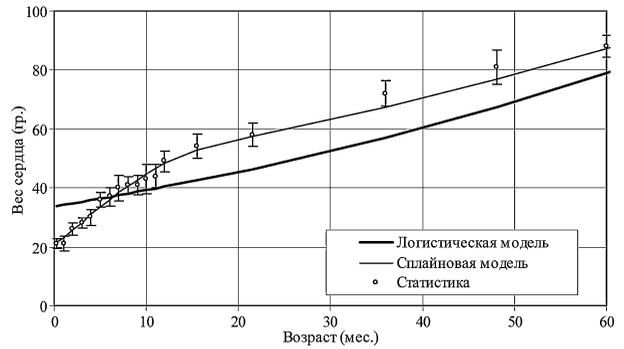


Рис. 4. Зависимость веса сердца от возраста на детском возрастном интервале от 0 до 5 лет (моделируемый возрастной интервал от 0 до 95 лет). Логистическая и сплайновая модель. Женский пол

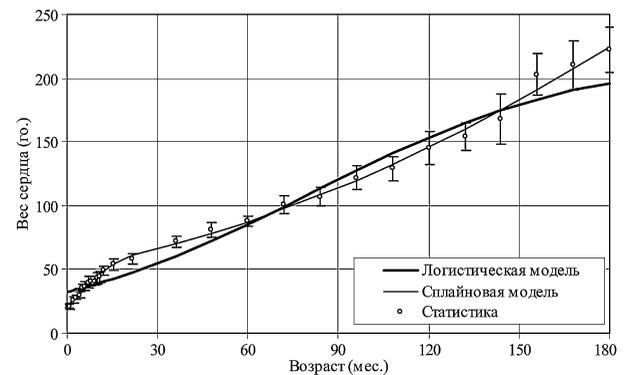


Рис. 5. Зависимость веса сердца от возраста на детском моделируемом возрастном интервале от 0 до 15 лет. Логистическая и сплайновая модель. Женский пол

Аналогичным образом был проведен сравнительный анализ логистической и сплайновой моделей на моделируемом детском возрастном интервале от 0 до 180 месяцев. Было установлено, что для всех показателей обоих полов логистическая модель в отличие от сплайновой не адекватно описывает статистические данные в младших возрастах даже на детском возрастном интервале. В подтверждение сказанного на рис. 5. приведены графики изменения веса сердца в зависимости от возраста для женского пола, рассчитанного по логистической и сплайновой моделям.

Учитывая результаты предварительного анализа, в работе в качестве возрастной модели для каждого показателя была взята сплайновая модель с одной точкой бифуркации, которая, как было показано в предварительном анализе, адекватно описывает статистические данные. Использование сплайновых моделей с большим количеством точек бифуркации с одной стороны качественно ничего не изменит, учитывая точность измерений, а с другой стороны приведет к увеличению числа параметров модели и ухудшению их идентифицируемости по данным измерений, что не очень хорошо.

Описание моделей. Для каждого показателя (периметры клапанов, вес сердца и рост) на отрезке возрастов $[t_0, t_1]$ была взята модель типа (2) с одними параметрами, а для значений возрастов $t > t_1$ — модель типа (2), но с другими параметрами. Учитывая связь между параметрами этих моделей, обусловленную непрерывностью значений показателя и его первой производной по возрасту при $t = t_1$, дифференциальное уравнение, описывающее предлагаемую модель для каждого показателя, можно записать в следующем виде:

$$\begin{aligned} X(t) &= X_1(t), t_0 \leq t \leq t_1 & X(t) &= X_2(t), t > t_1, \\ \frac{dX_1(t)}{dt} &= a_1 X_1(t)(a_2 - X_1(t)), t_0 \leq t \leq t_1, \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= a_3 X_2(t)(a_4 - X_2(t)), t > t_1, \\ X(t_0) &= X_1(t_0) = X_0, & X_1(t_1) &= X_2(t_1), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dX_1(t_1)}{dt} &= \frac{dX_2(t_1)}{dt} \Rightarrow a_1 X_1(t_1)(a_2 - X_1(t_1)) = \\ &= a_3 X_2(t_1)(a_4 - X_2(t_1)). \end{aligned}$$

Это уравнение имеет аналитическое решение. В результате его решения получается следующая параметрическая модель для описания динамики изменения показателя в зависимости от возраста

$$X(t) \equiv X(\mathbf{q}, t) = \begin{cases} \frac{q_2}{1 + q_3 \exp(-q_4(t - t_0))} & t_0 \leq t \leq t_1 \\ \frac{q_5}{1 + q_6 \exp(-q_7(t - t_1))} & t > t_1 \end{cases}$$

$$q_1 = t_1, q_6 = \frac{q_5}{q_2} [1 + q_3 \exp(-q_4(t_1 - t_0))] - 1,$$

$$q_7 = \frac{q_3 q_4 q_5}{q_2 q_6} \exp(-q_4(t_1 - t_0)),$$

$$q_2 = a_2, q_3 = \frac{a_2}{X(t_0)} - 1, q_4 = a_1 a_2, q_5 = a_4,$$

$$q_6 = \frac{a_4}{P(t_1)} - 1, q_7 = a_3 a_4,$$

$$\mathbf{q} = (q_1 \ q_2 \ q_3 \ q_4 \ q_5 \ q_6 \ q_7)^T.$$

(3)

где T — операция транспонирования, \mathbf{q} — вектор параметров модели, $q_i (i = \overline{1, 7})$ — параметры модели, из которых независимыми являются только первые пять параметров $q_i (i = \overline{1, 5})$. Параметр $q_1 = t_1$ является возрастом, при котором качественно изме-

няется характер зависимости показателя от возраста, а параметр q_5 равен предельному значению показателя, т. е. $q_5 = \lim_{t \rightarrow \infty} X(t)$.

Для описания значений периметров сердечных клапанов, веса и роста в зависимости от возраста использовалась непосредственно модель (3), а для характерного размера сердца модель

$$X(\mathbf{q}, t) = \sqrt[3]{X_h(\mathbf{q}, t)}, \quad (4)$$

где $X_h(\mathbf{q}, t)$ — модель типа (3).

Возрастные модели всех относительных показателей, т. е. отношений показателей к росту, получались единообразно, как отношения их возрастных моделей к возрастной модели роста. Модели всех показателей в зависимости от роста получались естественным образом через их возрастные модели и возрастную модель роста, рассматривая возраст как функцию роста, что вполне оправдано в силу монотонно растущей зависимости роста от возраста.

3. Определение параметров возрастных моделей и оценка точности

Оценки параметров возрастных моделей показателей проводились по описанному выше статистическим данным, являющимися временными (возрастными) рядами, образованными средними групповыми значениями показателей, привязанных к среднему возрасту соответствующих возрастных групп. Возрастной диапазон для периметров клапанов и веса сердца лежал в пределах от 7 дней до 95 лет, а для роста — от 7 дней до 180 месяцев. Поскольку статистические данные были взяты из разных независимых источников и измерения проводились по независимым выборкам людей, то считалось, что ошибки измерений для каждого показателя имеют независимые распределения с нулевыми математическими ожиданиями и диагональными ковариационными матрицами. Также предполагалось, что эти распределения являются нормальными. При этих предположениях была взята следующая модель измерительного процесса для каждого показателя в зависимости от возраста.

$$\tilde{\mathbf{X}} = \mathbf{X}(\mathbf{q}) + \boldsymbol{\xi},$$

$$\tilde{\mathbf{X}} = (\tilde{X}_1 \ \tilde{X}_2 \ \dots \ \tilde{X}_N)^T,$$

$$\mathbf{X}(\mathbf{q}) = (X(\mathbf{q}, t_1) \ X(\mathbf{q}, t_2) \ \dots \ X(\mathbf{q}, t_N))^T, \quad (5)$$

$$\mathbf{q} = (q_1 \ q_2 \ \dots \ q_n)^T, \quad \boldsymbol{\xi} = (\xi_1 \ \xi_2 \ \dots \ \xi_N)^T,$$

$$\boldsymbol{\xi} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{K}_\xi), \quad \mathbf{K}_\xi = \sigma^2 \bar{\mathbf{K}}_\xi,$$

$$\bar{\mathbf{K}}_\xi = \text{diag}(d_1^2, d_2^2, \dots, d_N^2).$$

Здесь \tilde{X}_k, ξ_k, d_k , и $X(\mathbf{q}, t_k)$ — соответственно измерения, ошибки измерений, стандартные отклонения и модельные значения показателя X в возрастах t_k ($k=1, 2, \dots, N$), q_1, q_2, \dots, q_n — параметры модели, N — число измерений, n — число параметров модели, $\mathbf{q}, \tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\mathbf{q})$ — соответствующие векторы, \mathbf{K}_ξ — диагональная ковариационная матрица вектора ошибок измерений ξ с диагональными элементами $\sigma^2 d_1^2, \sigma^2 d_2^2, \dots, \sigma^2 d_N^2$, символ T означает операцию транспонирования, а запись $\xi \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{K}_\xi)$ означает, что вектор ξ имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и ковариационной матрицей \mathbf{K}_ξ . Измерение \tilde{X}_k и возраст t_k — это среднее значение показателя и средний возраст в k -й возрастной группе соответственно. Для каждого показателя оцениванию подлежали параметры модели q_1, q_2, \dots, q_n , а также корректирующий параметр σ^2 , причем в качестве стандартных отклонений d_k ($k=1, \dots, N$) брались стандартные отклонения средних значений показателя в соответствующих возрастных группах.

Оценки параметров возрастной модели (3), (5) (в случае характерного размера сердца модели (3), (4), (5)), включая и параметр σ^2 , для каждого показателя находились независимо от других показателей по соответствующим статистическим данным методом максимального правдоподобия, а по проидентифицированной модели вычислялась апостериорная оценка самого показателя, рассматриваемого как функция возраста. Более точно эти оценки получались в результате решения следующей задачи:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{q}} &= \text{Arg} \min_{\mathbf{q}} \Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\mathbf{q})), \\ \Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\mathbf{q})) &= (\tilde{\mathbf{X}} - \mathbf{X}(\mathbf{q}))^T \mathbf{W}_\xi (\tilde{\mathbf{X}} - \mathbf{X}(\mathbf{q})), \\ \mathbf{W}_\xi &= \bar{\mathbf{K}}_\xi^{-1}, \\ \tilde{\sigma}^2 &= \frac{\Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}}))}{N-n}, \quad \tilde{X}(t) = X(\tilde{\mathbf{q}}, t), \quad t \geq t_0, \end{aligned} \tag{6}$$

где $\tilde{\mathbf{q}}, \tilde{\sigma}^2$ и $\tilde{X}(t)$ — соответственно оценка вектора параметров модели \mathbf{q} , оценка корректирующего множителя σ^2 и апостериорная оценка показателя $X(t)$, а $\bar{\mathbf{K}}_\xi^{-1}$ — матрица, обратная матрице $\bar{\mathbf{K}}_\xi$.

Помимо указанных оценок были вычислены точностные характеристики оценок параметров моделей и показателей, включающие стандартные отклонения и 95-процентные доверительные интервалы.

Кроме того, были рассчитаны критерии R^2 и скорректированный R^2 [11], а также статистика Фишера F_{st} [12, с. 163–171], характеризующие степень адекватности построенных моделей. Значения R^2 , скорректированный R^2 и F_{st} вычислялись по формулам:

$$\begin{aligned} R^2 &= 1 - \frac{\Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}}))}{\Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \bar{\mathbf{X}})}, \\ R_{cor}^2 &= 1 - \frac{\Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}}))/(N-n)}{\Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \bar{\mathbf{X}})/(N-1)}, \\ F_{st} &= \frac{R^2/(n-1)}{(1-R^2)/(N-n)}, \\ \bar{\mathbf{X}} &= \mathbf{I}_N \bar{X}, \quad \bar{X} = \frac{\sum_{k=1}^N \tilde{X}_k / d_k^2}{\sum_{k=1}^N 1/d_k^2}, \\ \mathbf{I}_N &= (\overbrace{1 \ 1 \ \dots \ 1}^N)^T, \quad \Phi(\tilde{\mathbf{X}}, \bar{\mathbf{X}}) = \sum_{k=1}^N \left(\frac{\tilde{X}_k - \bar{X}}{d_k} \right)^2, \end{aligned}$$

где R_{cor}^2 — скорректированный критерий R^2 . Значения R^2 и R_{cor}^2 характеризуют степень адекватности модели (чем ближе значения этих критериев к 1, тем адекватнее модель). Что касается статистики Фишера F_{st} , то модель считается адекватной с заданным уровнем доверия P , если $F_{st} > F_p$, где F_p определяется из условия

$$F(F_p, m, r) = P.$$

Здесь $F(F_p, m, r)$ — функция распределения Фишера [12, с. 149] со степенями свободы m и r (m и r — соответственно число степеней свободы числителя и знаменателя статистики F_{st}). В нашем случае $m = n-1$, $r = N-n$. Значение $F_p = F_{95}$ определялось с уровнем доверия $P = 0,95$ из условия:

$$F(F_{95}, n-1, N-n) = 0,95.$$

Поскольку зависимость построенных моделей (3), (4) и (5) от параметров является нелинейной, то все точностные характеристики вычислялись в линейном приближении по параметрам, т. е. с использованием процедуры линеаризации этих характеристик по параметрам в окрестности их оценок, полученных в результате решения задачи (6). Такой подход вполне оправдан и часто используется, если ошибки измерений достаточно малы [13, с. 240–250]. Относительно статистики Фишера F_{st} известно, что, если модель $X(\mathbf{q}, t)$ линейно зависит от вектора параметров \mathbf{q} и вектор ошибок измерений ξ имеет

нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием, то статистика Фишера имеет F -распределение [12, с. 163–171]. В случае, когда модель $X(\mathbf{q}, t)$ нелинейно зависит от параметров (что имеет место в нашем случае), правомочность использования статистики Фишера для проверки адекватности модели, а также процедуры линеаризации и использования вместо стандартных отклонений их апостериорных оценок при вычислении точностных характеристик, может иметь асимптотическое (в случае $N \gg 1$) обоснование при достаточно общих предположениях относительно распределения ошибок измерений [12, с. 335–339]. В нашем случае для всех моделей число измерений $N > 30 \gg 1$ и ошибки измерений, как показали их апостериорные оценки, оказались достаточно малыми, что позволяет надеяться на достоверность полученных точностных характеристик и обоснованность использования статистики Фишера для проверки адекватности моделей.

Принимая во внимание вышесказанное и учитывая независимость и нормальность распределения ошибок измерений, оценки стандартных отклонений $\tilde{\sigma}_q^{(i)} (i = \overline{1, n})$ оценок \tilde{q}_i параметров модели и оценки $\tilde{\sigma}_x^{(i)} (i = \overline{1, N})$ стандартных отклонений оценок $X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i)$ показателей в возрастах t_i в линейном приближении по параметрам модели вычислялись по формулам

$$\begin{aligned} \tilde{\sigma}_q^{(i)} &= \tilde{\sigma} \sqrt{(\bar{\mathbf{K}}_q)_{ii}}, \quad \tilde{\sigma}_x^{(i)} = \tilde{\sigma} \sqrt{\frac{\partial X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i)}{\partial \mathbf{q}} \bar{\mathbf{K}}_q \left(\frac{\partial X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i)}{\partial \mathbf{q}} \right)^T} \\ \bar{\mathbf{K}}_q &= \left(\left(\frac{\partial \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}})}{\partial \mathbf{q}} \right)^T \mathbf{W}_\xi \left(\frac{\partial \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}})}{\partial \mathbf{q}} \right) \right)^{-1}, \\ \frac{\partial X(\tilde{\mathbf{q}})}{\partial \mathbf{q}} &= \left\{ \frac{\partial X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i)}{\partial q_j} \right\}_{i=\overline{1, N}, j=\overline{1, n}} \end{aligned} \quad (7)$$

где $\tilde{\mathbf{q}}$ — вектор оценок параметров модели,

$\frac{\partial \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}})}{\partial \mathbf{q}}$ — $(N \times n)$ — матрица частных производных

от модельных значений показателя в возрастах t_i по параметрам его модели q_j , вычисленной при $\mathbf{q} = \tilde{\mathbf{q}}$, а через $(\bar{\mathbf{K}}_q)_{ii}$ обозначен i -й диагональный элемент квадратной матрицы $\bar{\mathbf{K}}_q$.

Доверительные интервалы для оценок параметров модели и показателей в возрастах t_i вычислялись с использованием следующей статистики

$$\begin{aligned} T^2 &= \frac{(\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q})^T \bar{\mathbf{K}}_q^{-1} (\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q}) / n}{\tilde{\sigma}^2} = \\ &= \frac{(\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q})^T \bar{\mathbf{K}}_q^{-1} (\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q}) / n}{(\tilde{\mathbf{X}} - \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}}))^T \mathbf{W}_\xi (\tilde{\mathbf{X}} - \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{q}})) / (N - n)}. \end{aligned}$$

В случае линейной зависимости модели показателя от ее параметров статистика T^2 (дисперсионное отношение) при сделанных предположениях об ошибках измерений имеет распределение Фишера $F(\tau, n, N - n)$ с n и $N - n$ степенями свободы. В нашем случае нелинейной зависимости модели показателя от ее параметров в силу сказанного выше относительно ошибок измерений и применимости процедуры линеаризации можно считать, что T^2 приближенно имеет распределение Фишера. С учетом этого доверительные интервалы вычислялись по следующей схеме. По уровню доверия $P_{95} = 0,95$ определяется константа доверия τ_{95} из условия

$$F(\tau_{95}, n, N - n) = P_{95} \quad (8)$$

Тогда с вероятностью, не меньшей 0,95, должно выполняться неравенство

$$\frac{(\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q})^T \bar{\mathbf{K}}_q^{-1} (\tilde{\mathbf{q}} - \mathbf{q})}{\tilde{\sigma}^2} < \zeta_{95}^2, \quad \zeta_{95}^2 = \tau_{95} n.$$

Множество значений вектора параметров \mathbf{q} , удовлетворяющих этому неравенству является n -мерным доверительным эллипсоидом (эллипсоидом рассеивания). Максимальные значения абсолютных величин

$$|\tilde{q}_i - q_i| (i = \overline{1, n}) \quad \text{и} \quad |X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i) - X(\mathbf{q}, t_i)| (i = \overline{1, N})$$

при условии, что вектор параметров \mathbf{q} принадлежит доверительному эллипсоиду, рассчитываются по формулам

$$\begin{aligned} \max_{\mathbf{q}} |\tilde{q}_i - q_i| &= \zeta_{95} \tilde{\sigma}_q^{(i)}, \\ \max_{\mathbf{q}} |X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i) - X(\mathbf{q}, t_i)| &= \zeta_{95} \tilde{\sigma}_x^{(i)}, \quad \zeta_{95} = \sqrt{\tau_{95} n}, \end{aligned} \quad (9)$$

где значения $\tilde{\sigma}_q^{(i)}$ и $\tilde{\sigma}_x^{(i)}$ вычисляются по формулам, приведенным в (7). Отсюда непосредственно следует, что с вероятностью не меньшей значения 0,95 должны выполняться неравенства

$$\begin{aligned} b_{qL}^{(i)} &< q_i < b_{qR}^{(i)}, \quad b_{qL}^{(i)} = \tilde{q}_i - \zeta_{95} \tilde{\sigma}_q^{(i)}, \\ b_{qR}^{(i)} &= \tilde{q}_i + \zeta_{95} \tilde{\sigma}_q^{(i)}, \quad (i = \overline{1, n}), \\ b_{xL}^{(i)} &< X(\mathbf{q}, t_i) < b_{xR}^{(i)}, \quad b_{xL}^{(i)} = X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i) - \zeta_{95} \tilde{\sigma}_x^{(i)}, \\ b_{xR}^{(i)} &= X(\tilde{\mathbf{q}}, t_i) + \zeta_{95} \tilde{\sigma}_x^{(i)}, \quad (i = \overline{1, N}). \end{aligned}$$

Другими словами q_i и $X(\mathbf{q}, t)$ должны принадлежать соответственно интервалам $(b_{qL}^{(i)}, b_{qR}^{(i)})$ и $(b_{xL}^{(i)}, b_{xR}^{(i)})$, которые можно считать доверительными интервалами для q_i и $X(\mathbf{q}, t)$ соответственно.

Модели всех показателей имели одно и то же число независимых (оцениваемых) параметров $n = 5$, а число измерений N варьировалось от 28 до 36 в зависимости от показателя.

Константы τ_{95} и $\zeta_{95} = \sqrt{\tau_{95}n}$ при заданном значении $n = 5$ в зависимости от значения N изменялись соответственно от 2,52 до 2,64 и от 3,55 до 3,63.

4. Описание и анализ полученных результатов моделирования

Ниже в таблице 1 для мужского и женского полов приведены оценки параметров, их стандартные отклонения, критерии адекватности для возрастных моделей абсолютных значений периметров сердечных клапанов, веса сердца, характерного размера сердца и роста, а также константы доверия ζ_{95} , через которые вычисляются границы доверительных интервалов. В таблице 1 сокращения АК, ЛК, ТК и МК означают соответственно аортальный клапан, легочный клапан, трикуспидальный клапан и митральный клапан, F_{st} и F_{95} — соответственно статистическое значение статистики Фишера и ее граничное значение, отвечающее 95-процентному уровню доверия, Скор. R^2 — скорректированный критерий R^2 , Стан. откл. — стандартное отклонение. Значения констант ζ_{95} и доверительные интервалы рассчитывались по уровню доверия $P=0,95$ по формулам (7), (8) и (9).

Из данных, приведенных в таблице 1, следует хорошая наблюдаемость (идентифицируемость) всех моделей по данному составу и объему измерений, о чем свидетельствуют малые значения стандартных отклонений оценок параметров по сравнению с самими оценками. Кроме того, как видно из таблицы 1, вычисленные критерии адекватности имеют значения, свидетельствующие о высокой степени адекватности построенных моделей. Действительно, критерии R^2 и скорректированный R^2 имеют значение 0,988 для модели легочного клапана, а для моделей остальных показателей — значения не меньшие 0,99, т. е. указанные критерии для моделей всех показателей имеют значения очень близкие к максимально возможному значению, равному 1 (чем ближе значения этих критериев к 1, тем адекватнее модель). Адекватность моделей с вероятностью 0,95 подтверждает и критерий Фишера, поскольку для всех моделей $F_{st} \gg F_{95}$ (согласно критерию Фишера модель считается адекватной с вероятностью 0,95, если $F_{st} > F_{95}$).

Высокая адекватность построенных возрастных моделей подтверждает состоятельность использованной при их построении гипотезы, согласно которой возрастной период состоит только из двух периодов, на которых изменения с возрастом всех сердечных показателей (характеристик сердца) и роста имеют качественно разный характер. Кроме того, из таблицы 1 видно, что возраст бифуркации t_1 , при котором происходит качественное изменение поведения сердечных показателей и роста с возрастом, имеет близкие значения для всех показателей обоих полов. Была проведена проверка гипотезы, что возраст бифуркации t_1 один и тот же для всех показателей мужского и женского полов. В проверке гипотезы участвовали значения возрастов бифуркации всех показателей обоих полов, кроме веса сердца. Возраст бифуркации для веса сердца не учитывался потому, что вес сердца однозначно связан с его характерным размером.

Проверка гипотезы делалась в предположении, что оценки $\tilde{t}_1^{(i)}$ ($i = 1, \dots, 12$) возраста бифуркации для разных показателей обоих полов, пронумерованные в определенном порядке, имеют приближенно независимые нормальные распределения с соответствующими математическими ожиданиями

$$t_1^{(i)} \quad (i = 1, \dots, 12)$$

и стандартными отклонениями d_i , в качестве которых брались их оценки (соображения по поводу независимости распределений и использования вместо стандартных отклонений их оценок высказывались в предыдущем разделе). Значения $\tilde{t}_1^{(i)}, d_i$ ($i = 1, \dots, 12$) приведены в таблице 1. Согласно проверяемой гипотезе $t_1^{(i)}$ должны иметь одно и то же значение для всех показателей, т. е.

$$t_1^{(i)} = t_1 \quad (i = 1, \dots, 12).$$

Зададим уровень доверия $1 - \beta$. Обозначим через $\zeta_{\beta}^{(i)}$ константы доверия, определяемые из условия

$$\Pr\left(\left|\tilde{t}_1^{(i)} - t_1\right|/d_i < \zeta_{\beta}^{(i)}\right) = 1 - \beta, \quad i = 1, \dots, 12,$$

где через $\Pr()$ вероятность соответствующего события. Тогда с учетом независимости ошибок для измерений $\tilde{t}_1^{(i)}$ должно выполняться условие

$$\begin{aligned} & \Pr\left(\bigcap_{i=1}^{12} \left(\left|\tilde{t}_1^{(i)} - t_1\right|/d_i < \zeta_{\beta}^{(i)}\right)\right) = \\ & = \prod_{i=1}^{12} \Pr\left(\left|\tilde{t}_1^{(i)} - t_1\right|/d_i < \zeta_{\beta}^{(i)}\right) = (1 - \beta)^{12}. \end{aligned}$$

Таблица 1

Оценки параметров возрастных моделей показателей и их стандартные отклонения

| Мужской пол | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| Модель | Модель периметра АК | | Модель периметра ЛК | | Модель периметра ТК | | Модель периметра МК | | Модель веса сердца | | Модель характерного размера сердца | | Модель роста | |
| N, n | $N=32, n=5$ $\zeta_{95}=3,586$ | | $N=33, n=5$ $\zeta_{95}=3,576$ | | $N=34, n=5$ $\zeta_{95}=3,567$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=28, n=5$ $\zeta_{95}=3,633$ | |
| Параметр | Оценка | Стан. откл. | Оценка | Стан. откл. | Оценка | Стан. откл. |
| $q_1=t_1$ | 19,394 | 1,952 | 15,383 | 3,051 | 18,479 | 2,327 | 16,707 | 1,814 | 18,624 | 2,413 | 18,570 | 2,396 | 20,773 | 1,528 |
| q_2 | 36,092 | 0,857 | 36,119 | 1,499 | 62,193 | 1,836 | 50,133 | 1,151 | 61,601 | 3,964 | 48,995 | 1,043 | 88,024 | 1,887 |
| q_3 | 0,790 | 0,049 | 0,645 | 0,078 | 0,642 | 0,046 | 0,601 | 0,037 | 1,739 | 0,188 | 1,735 | 0,188 | 0,764 | 0,034 |
| q_4 | 0,185 | 0,022 | 0,203 | 0,053 | 0,152 | 0,023 | 0,180 | 0,024 | 0,176 | 0,029 | 0,177 | 0,029 | 0,120 | 0,009 |
| q_5 | 84,008 | 0,950 | 73,910 | 1,194 | 116,987 | 1,065 | 96,912 | 0,825 | 378,161 | 3,908 | 89,760 | 0,312 | 187,228 | 5,811 |
| q_6 | 1,381 | | 1,107 | | 0,956 | | 0,993 | | 5,555 | | 5,567 | | 1,266 | |
| q_7 | 0,007 | | 0,011 | | 0,012 | | 0,011 | | 0,013 | | 0,013 | | 0,013 | |
| σ | 0,265 | | 0,384 | | 0,262 | | 0,219 | | 0,432 | | 0,435 | | 0,230 | |
| Критерии адекватности моделей | | | | | | | | | | | | | | |
| R^2 | 0,995 | | 0,989 | | 0,995 | | 0,996 | | 0,997 | | 0,998 | | 0,999 | |
| Скор. R^2 | 0,995 | | 0,988 | | 0,995 | | 0,995 | | 0,996 | | 0,997 | | 0,999 | |
| F_{95} | 2,728 | | 2,714 | | 2,701 | | 2,679 | | 2,679 | | 2,679 | | 2,796 | |
| F_{st} | 1461,566 | | 634,787 | | 1513,154 | | 1794,567 | | 2384,662 | | 3466,565 | | 4768,489 | |
| Женский пол | | | | | | | | | | | | | | |
| Модель | Модель периметра АК | | Модель периметра ЛК | | Модель периметра ТК | | Модель периметра МК | | Модель веса сердца | | Модель характерного размера сердца | | Модель роста | |
| N, n | $N=32, n=5$ $\zeta_{95}=3,586$ | | $N=33, n=5$ $\zeta_{95}=3,576$ | | $N=34, n=5$ $\zeta_{95}=3,567$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=36, n=5$ $\zeta_{95}=3,551$ | | $N=28, n=5$ $\zeta_{95}=3,633$ | |
| Параметр | Оценка | Стан. откл. | Оценка | Стан. откл. | Оценка | Стан. откл. |
| $q_1=t_1$ | 20,419 | 2,716 | 21,730 | 4,639 | 19,993 | 4,791 | 20,312 | 3,367 | 18,978 | 2,473 | 19,029 | 2,466 | 24,433 | 2,315 |
| q_2 | 35,769 | 1,190 | 37,511 | 2,012 | 62,590 | 3,957 | 52,384 | 2,216 | 59,780 | 3,965 | 48,559 | 1,062 | 91,476 | 2,694 |
| q_3 | 0,780 | 0,062 | 0,639 | 0,078 | 0,676 | 0,097 | 0,693 | 0,065 | 1,799 | 0,198 | 1,798 | 0,197 | 0,806 | 0,047 |
| q_4 | 0,169 | 0,026 | 0,123 | 0,031 | 0,133 | 0,034 | 0,138 | 0,025 | 0,172 | 0,029 | 0,172 | 0,029 | 0,098 | 0,009 |
| q_5 | 76,778 | 1,159 | 70,900 | 1,103 | 108,039 | 1,731 | 88,210 | 1,083 | 333,282 | 4,884 | 86,134 | 0,422 | 185,535 | 5,515 |
| q_6 | 1,201 | | 0,977 | | 0,810 | | 0,758 | | 4,973 | | 4,980 | | 1,182 | |
| q_7 | 0,008 | | 0,011 | | 0,014 | | 0,013 | | 0,014 | | 0,014 | | 0,013 | |
| σ | 0,326 | | 0,354 | | 0,433 | | 0,300 | | 0,433 | | 0,434 | | 0,260 | |
| Критерии адекватности моделей | | | | | | | | | | | | | | |
| R^2 | 0,995 | | 0,989 | | 0,995 | | 0,996 | | 0,995 | | 0,997 | | 0,999 | |
| Скор. R^2 | 0,995 | | 0,988 | | 0,995 | | 0,995 | | 0,995 | | 0,996 | | 0,999 | |
| F_{95} | 2,728 | | 2,714 | | 2,701 | | 2,679 | | 2,679 | | 2,679 | | 2,796 | |
| F_{st} | 864,825 | | 611,502 | | 541,545 | | 899,954 | | 1654,580 | | 2382,429 | | 5056,580 | |

Таблица 2

Границы доверительных интервалов возраста бифуркации для периметров сердечных клапанов, характерного размера сердца и роста человека

| Мужской пол | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Показатель | Периметр АК | | Периметр ЛК | | Периметр ТК | | Периметр МК | | Характерный размер сердца | | Рост | |
| | $t_L^{(1)}$ | $t_R^{(1)}$ | $t_L^{(2)}$ | $t_R^{(2)}$ | $t_L^{(3)}$ | $t_R^{(3)}$ | $t_L^{(4)}$ | $t_R^{(4)}$ | $t_L^{(5)}$ | $t_R^{(5)}$ | $t_L^{(6)}$ | $t_R^{(6)}$ |
| Границы довер. интерв. мес. | 13,82 | 24,97 | 6,66 | 24,10 | 11,83 | 25,13 | 11,52 | 21,89 | 11,72 | 25,42 | 16,41 | 25,14 |
| Женский пол | | | | | | | | | | | | |
| Показатель | Периметр АК | | Периметр ЛК | | Периметр ТК | | Периметр МК | | Характерный размер сердца | | Рост | |
| | $t_L^{(7)}$ | $t_R^{(7)}$ | $t_L^{(8)}$ | $t_R^{(8)}$ | $t_L^{(9)}$ | $t_R^{(9)}$ | $t_L^{(10)}$ | $t_R^{(10)}$ | $t_L^{(11)}$ | $t_R^{(11)}$ | $t_L^{(12)}$ | $t_R^{(12)}$ |
| Границы довер. интерв. мес. | 12,66 | 28,18 | 8,47 | 34,99 | 6,30 | 33,68 | 10,69 | 29,93 | 11,98 | 26,08 | 17,82 | 31,05 |
| Результат | $t_L = \max_i t_L^{(i)}$ | | $t_R = \min_i t_R^{(i)}$ | | $\bar{t}_1 = (t_L + t_R)/2$ | | $dt_1 = (t_R - t_L)/2$ | | | | | |
| Значение, мес. | 17,82 | | 21,89 | | 19,85 | | 2,04 | | | | | |

Задавая $\alpha = 0,05$ и полагая $1 - \alpha = (1 - \beta)^{12}$, находим значение β

$$\beta = 1 - \sqrt[12]{1 - \alpha} = 0,004265.$$

Отсюда и из последних двух соотношений следует, что с вероятностью не меньшей, чем $1 - \alpha = 0,95$, значение t_1 одновременно должно принадлежать доверительным интервалам $(t_L^{(i)}, t_R^{(i)})$ ($i = 1, \dots, 12$), т. е. должны выполняться условия

$$t_L^{(i)} < t_1 < t_R^{(i)}, t_L^{(i)} = \tilde{t}_1^{(i)} - \zeta_\beta^{(i)} d_i, \\ t_R^{(i)} = \tilde{t}_1^{(i)} + \zeta_\beta^{(i)} d_i, (i = 1, \dots, 12).$$

Следовательно, если пересечение доверительных интервалов образует пустое множество, т. е. если $t_L > t_R$, где $t_L = \max_i t_L^{(i)}$, $t_R = \min_i t_R^{(i)}$, то тогда проверяемая гипотеза отвергается и вероятность принять неправильное решение при этом не превосходит значения 0,05.

Поскольку случайные величины

$$(\tilde{t}_1^{(i)} - t_1) / d_i$$

в силу сделанных предположений приближенно имеют стандартные нормальные распределения, то все константы доверия $\zeta_\beta^{(i)}$ имеют одно и то же значение ζ_β , которое определяется из условия

$$\Phi(\zeta_\beta) = 1 - \beta/2,$$

где $\Phi(x)$ нормальная стандартная функция распределения. Для $\beta = 0,004265$ константы доверия $\zeta_\beta^{(i)} = \zeta_\beta$ имеют значение 2,858. По описанной методике были

проведены расчеты доверительных интервалов для всех показателей обоих полов. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 непосредственно следует справедливость проверяемой гипотезы, поскольку пересечение доверительных интервалов в силу выполнимости условия $t_L < t_R$ образует непустое множество. Интервал (t_L, t_R) ($t_L = 17,82$, $t_R = 21,89$) по существу является интервальной оценкой общего для всех показателей возраста бифуркации t_1 , а среднее интервальное значение $\bar{t}_1 = (t_L + t_R)/2 = 19,85$ его точечной оценкой. При этом с вероятностью не меньшей 0,95 должны выполняться неравенства

$$|19,85 - t_1| < 2,04$$

или, что то же самое $17,82 < t_1 < 21,89$.

В предположении, что гипотеза об одинаковости возраста бифуркации для всех показателей обоих полов верна, по оценкам возрастов бифуркации $\tilde{t}_1^{(i)}$ ($i = 1, \dots, 12$) обобщенным методом наименьших квадратов с весами, равными $1/d_i^2$ (d_i — оценка стандартного отклонения измерения $\tilde{t}_1^{(i)}$), были вычислены оценка \bar{t}_1 общего для всех показателей возраста бифуркации t_1 и ее 95-процентный доверительный интервал (t_L, t_R) . В результате оказалось, что $\bar{t}_1 = 19,52$, $t_L = 18,06$ и $t_R = 20,97$. Сравнение полученных результатов с аналогичными результатами, приведенными в таблице 2, позволяет сделать вывод об их практической идентичности.

Таким образом, можно считать, что возраст бифуркации \bar{t}_1 имеет одно и то же значение для всех

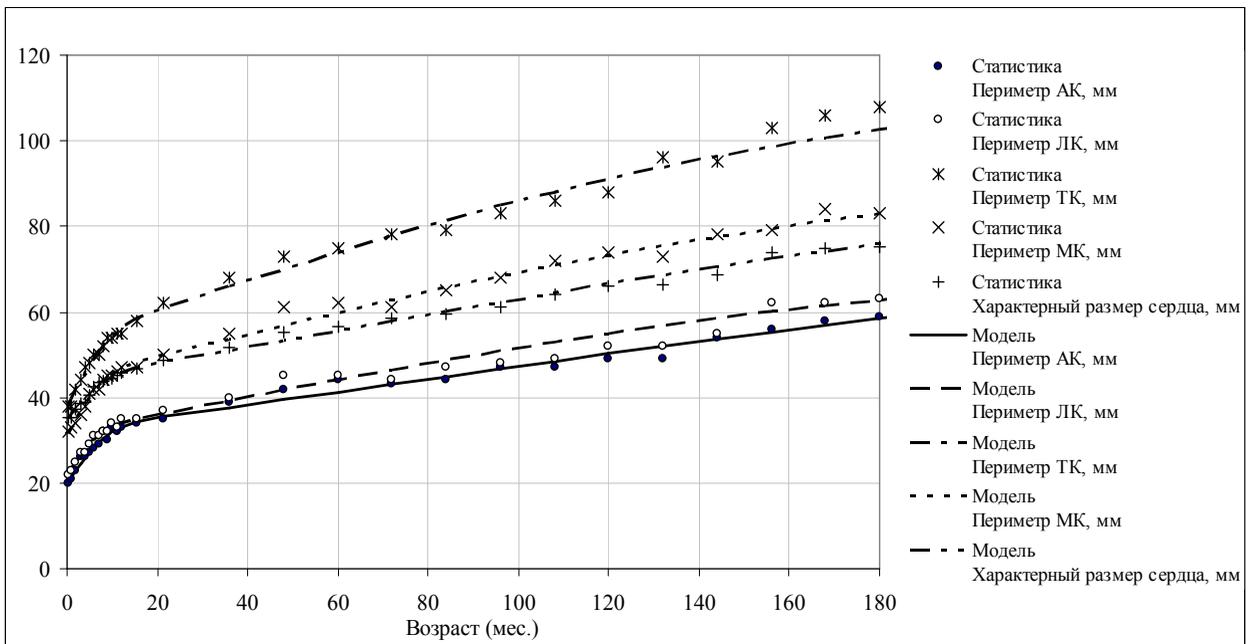


Рис. 6. Периметры клапанов и характерный размер сердца в зависимости от возраста. Мужской пол (дети)

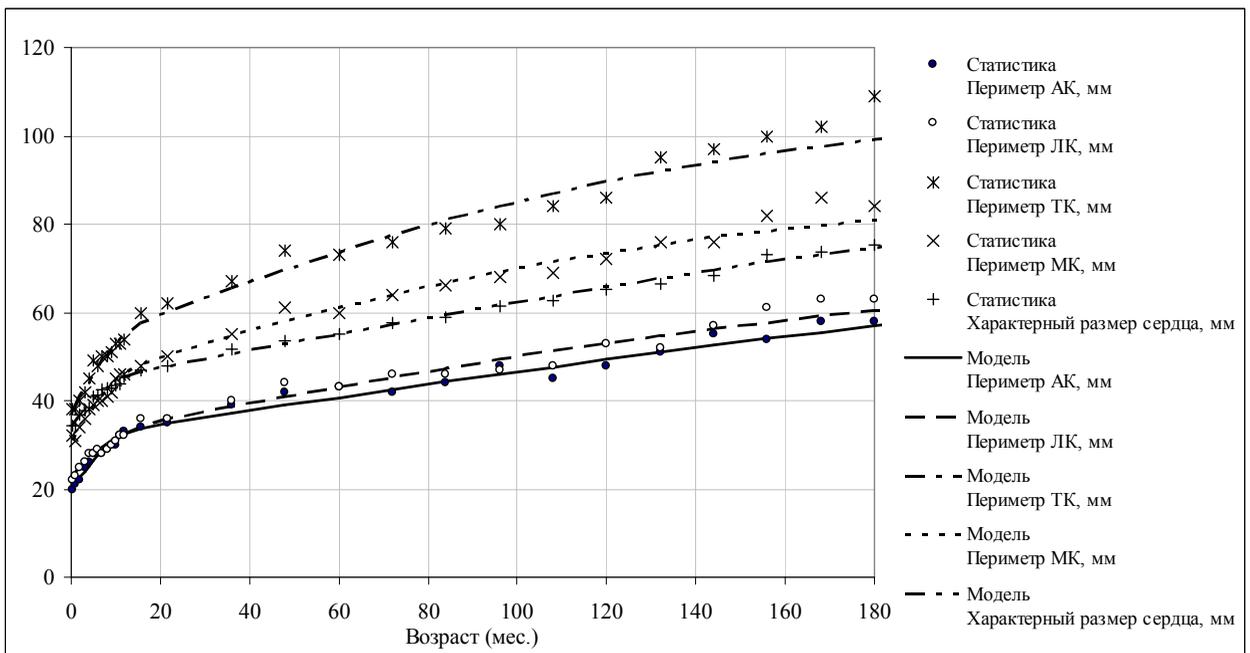


Рис. 7. Периметры клапанов и характерный размер сердца в зависимости от возраста. Женский пол (дети)

показателей обоих полов, причем этот возраст с точностью до 2 месяцев в среднем равен 19,8 месяцев и с вероятностью, не меньшей значения 0,95, лежит в пределах от 18 до 22 месяцев. Последнее означает, что независимо от пола в окрестности возраста 19,8 месяцев (приблизительно

в 1,5 года) происходит качественное изменение динамики роста периметров всех сердечных клапанов, характерного размера сердца и увеличения веса сердца и роста человека, что возможно обусловлено качественной перестройкой организма ребенка.

Сказанное наглядно подтверждается графиками, приведенными на рис. 6, рис. 7 и рис. 8 (на этих и последующих рисунках, чтобы их не загромождать, не приводятся нижние и верхние границы доверительных интервалов). Из графиков, приведенных на этих рисунках, видно, что увеличение с возрастом всех показателей (периметров клапанов, характерного размера сердца и роста) на возрастном интервале от 0 до ~20 месяцев происходит существенно интенсивней, чем в более старших возрастах. Сказанное еще нагляднее демонстрируют графики на рис. 9 и рис. 10. На рис. 9 для обоих полов представлены графики изменения с возрастом интенсивности роста таких показателей, как диаметры сердечных клапанов, характерный размер сердца и рост, а на рис. 10 — графики зависимости от возраста средних по указанным показателям значений интенсивности роста для каждого пола. Для обоих полов и двух возрастных интервалов от 0 до 20 месяцев и от 21 до 40 месяцев были посчитаны средние по указанным показателям и возрастам значения интенсивности роста, которые получались в результате осреднения интенсивностей роста указанных показателей по показателям и по возрасту для данного возрастного интервала. Посчитанное таким образом среднее значение интенсивности роста для обоих полов оказалось на первом возрастном интервале в 4,7 раза больше, чем на втором. При этом эта интенсивность на интервале от 0 до 20 месяцев уменьшается в 11,7 и 8,4 раз, соответственно для мужского и женского полов, и в возрасте 20 месяцев (в точке бифуркации) происходит качественное изменение темпа уменьшения интенсивности, которая, начиная с возраста 20 месяцев, монотонно и медленно стремится к нулевому значению.

На рис. 11 и рис. 12 в графическом виде для обоих полов представлены зависимости периметров клапанов и характерного размера сердца (статистические и модельные значения) от возраста на возрастном интервале от 7 дней до 95 лет. Из этих рисунков видно, что построенная модель хорошо описывает статистические данные, кроме трех значений для периметров аортального и легочного клапанов для возрастов 25, 35 и 45 лет. Последнее можно объяснить плохой точностью измерений периметров аортального и легочного клапанов для указанных возрастов. Анализ полученных и приведенных на рис. 11 и рис. 12 зависимостей показал, что в среднем в течение всей жизни для мужчин и женщин периметр аортального клапана увеличивается по сравнению с его значением при рождении в 4 раза, легочного, трикуспидального и митрального клапанов — в 3 раза, а характерный размер сердца — в 2,5 раза.

На основе построенных возрастных моделей для обоих полов был проведен анализ зависимостей от возраста отношений периметров сердечных клапа-

нов и характерного размера сердца к росту (указанные зависимости в графической форме представлены на рис. 13 и рис. 14). Из проведенного анализа следует, что отношения периметров клапанов к росту на начальном небольшом возрастном отрезке $[t_0, t_m]$ слабо растут, достигая при t_m максимальных значений, а на остальном возрастном отрезке, т. е. при $t > t_m$, эти отношения монотонно уменьшаются, асимптотически стремясь к постоянным значениям. Значения возраста t_m зависят как от пола, так и от типа клапана, и приведены в таблице 3. Из таблицы 3 следует, что для обоих полов и всех типов клапанов t_m лежит в пределах от 4 до 9 месяцев. Все сказанное означает, что для обоих полов увеличение периметров клапанов до возраста t_m происходит несколько быстрее, чем увеличение роста, а на остальном возрастном интервале, наоборот, увеличение роста происходит быстрее, чем рост периметров клапанов, причем начиная с некоторого возраста, интенсивности увеличения периметров клапанов и роста приближенно имеют одинаковые значения. Последнее означает, что, начиная с некоторого возраста, изменение периметров клапанов и роста носит приближенно пропорциональный характер. Что касается характерного размера сердца, то для обоих полов на всем возрастном интервале рост увеличивается быстрее, чем характерный размер сердца и, начиная с некоторого возраста, изменение роста и характерного размера сердца имеют приближенно пропорциональный характер. Сказанное еще нагляднее подтверждается приведенными на рис. 15 и рис. 16 зависимостями для обоих полов отношений периметров клапанов к росту как функций роста. Таким образом, из всего изложенного следует вывод, что рост периметров сердечных клапанов, характерного размера сердца и увеличение роста для обоих полов носят аллометрический (непропорциональный) характер.

Был также проведен анализ зависимостей от возраста отношений диаметров сердечных клапанов к характерному размеру сердца. Соответствующие зависимости в графическом виде представлены на рис. 17 и рис. 18, соответственно для мужского и женского пола. Из приведенных графиков следует, что на всем возрастном интервале интенсивность роста

Таблица 3

Возраста, на которых достигаются максимумы отношений периметров клапанов к росту

| | Мужской пол | | | | Женский пол | | | |
|--------------|-------------|----|----|----|-------------|----|----|----|
| Клапан | АК | ЛК | ТК | МК | АК | ЛК | ТК | МК |
| t_m , мес. | 9 | 6 | 5 | 5 | 9 | 4 | 7 | 8 |

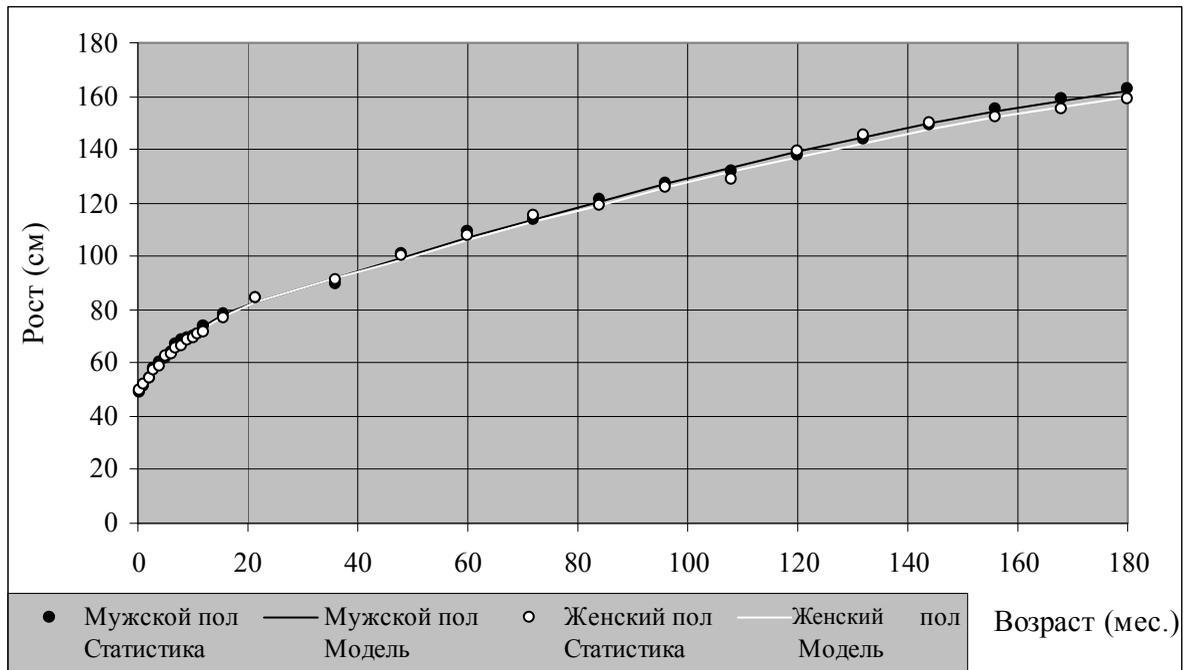


Рис. 8. Изменение роста в зависимости от возраста

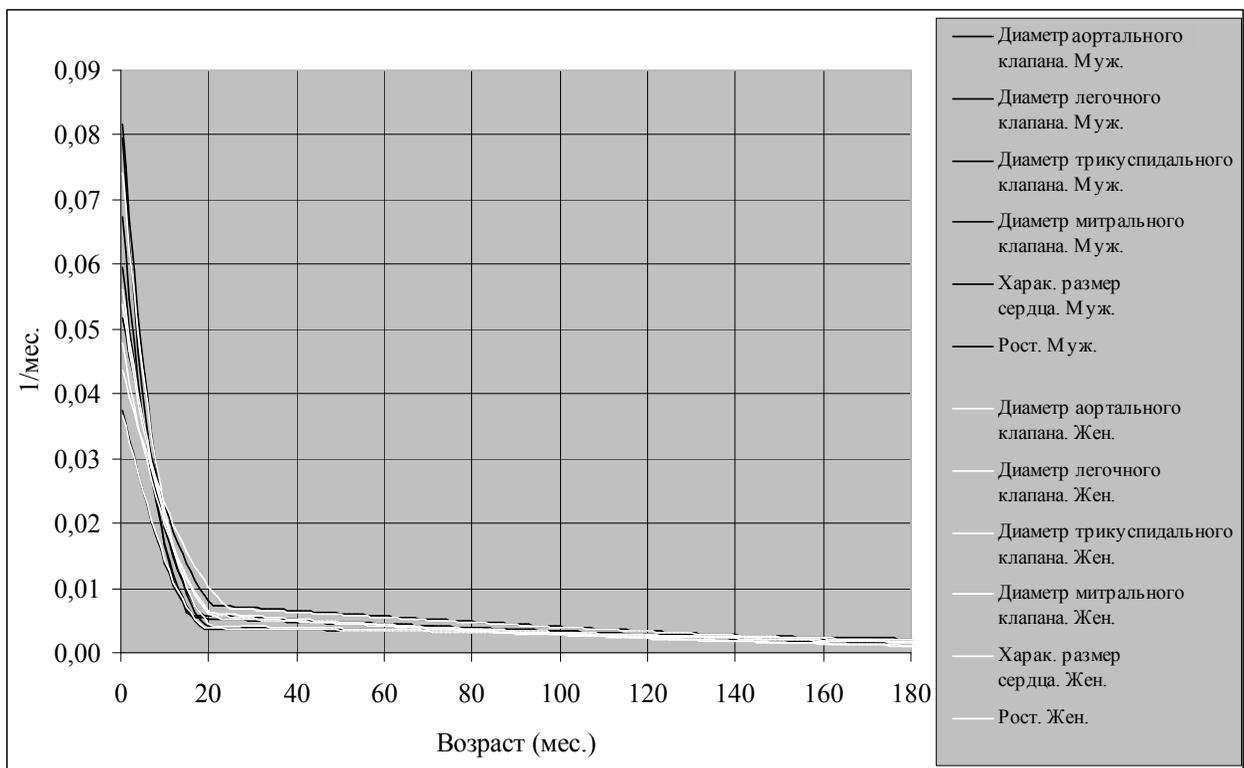


Рис. 9. Интенсивности роста показателей в зависимости от возраста

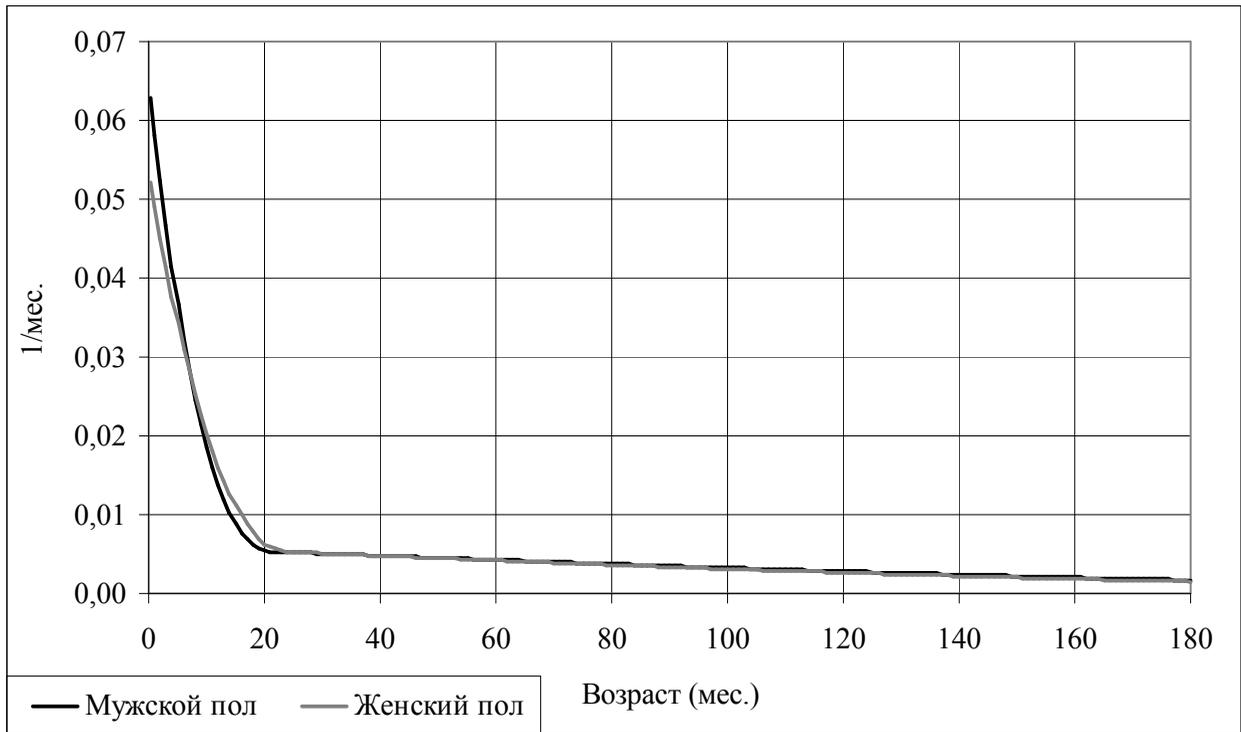


Рис. 10. Средняя по показателям интенсивность роста показателей в зависимости от возраста

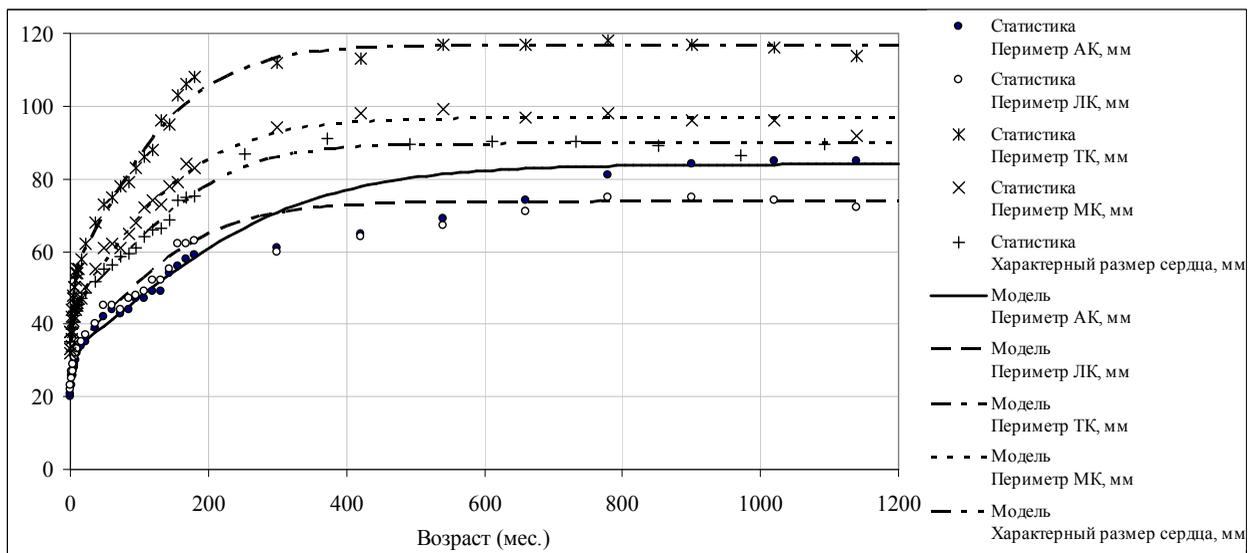


Рис. 11. Периметры клапанов и характерный размер сердца в зависимости от возраста. Мужской пол (дети и взрослые)

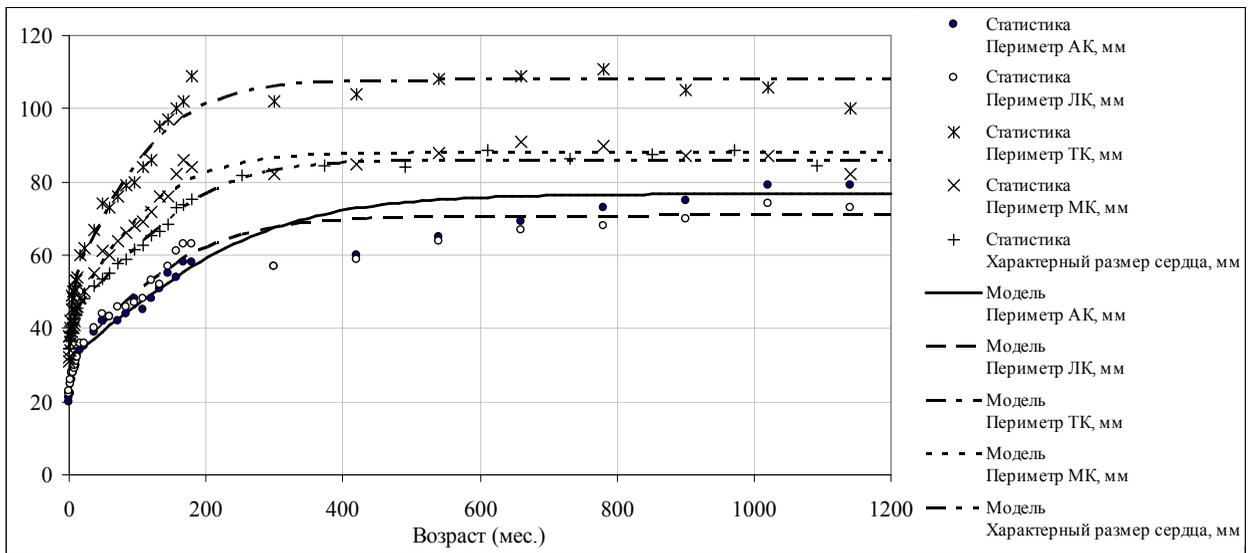


Рис. 12. Периметры клапанов и характерный размер сердца в зависимости от возраста. Женский пол (дети и взрослые)

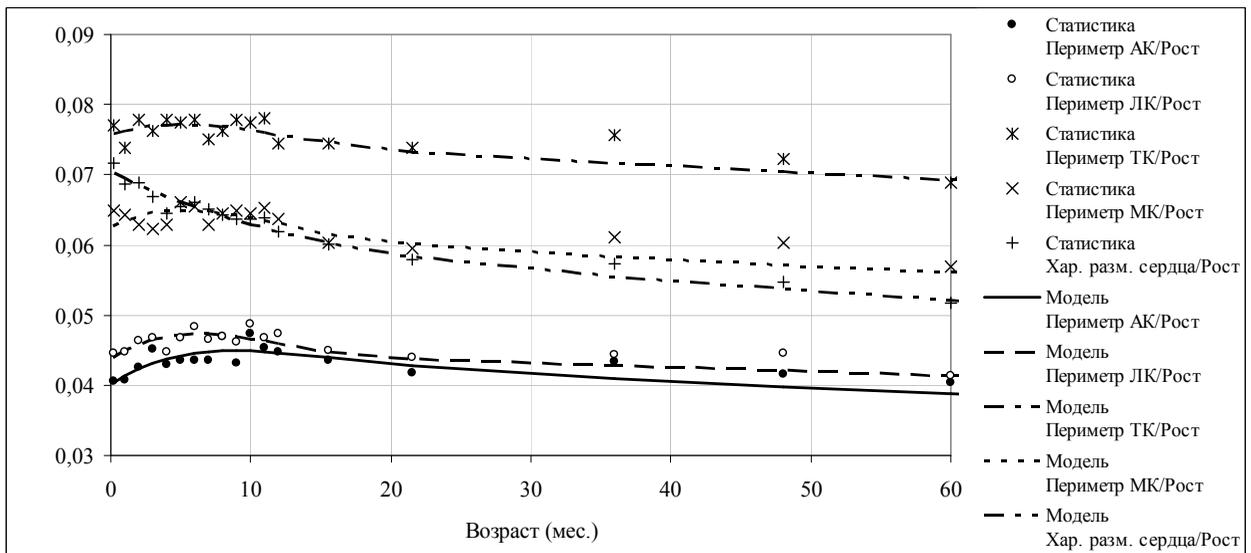


Рис. 13. Отношения периметров клапанов и характерного размера сердца к росту в зависимости от возраста. Мужской пол

диаметров всех сердечных клапанов, как для мужского, так и для женского пола превосходит интенсивность увеличения характерного размера сердца, что означает, что клапаны растут быстрее, чем сердце. При этом клапаны растут существенно быстрее на возрастном интервале от 0 до 20 месяцев, чем на остальном возрастном интервале, на котором рост клапанов и сердца носит практически пропорциональный характер. Сказанное более отчетливо видно из приве-

денных на рис. 19 графиков зависимостей средних по клапанам значений скоростей изменения отношений клапанов к характерному размеру сердца для мужского и женского пола. Для обоих полов и двух возрастных интервалов от 0 до 20 месяцев и от 21 до 40 месяцев были посчитаны средние по клапанам и возрастам значения скоростей изменения отношений диаметров клапанов к характерному размеру сердца. Посчитанное таким образом среднее значение скоро-

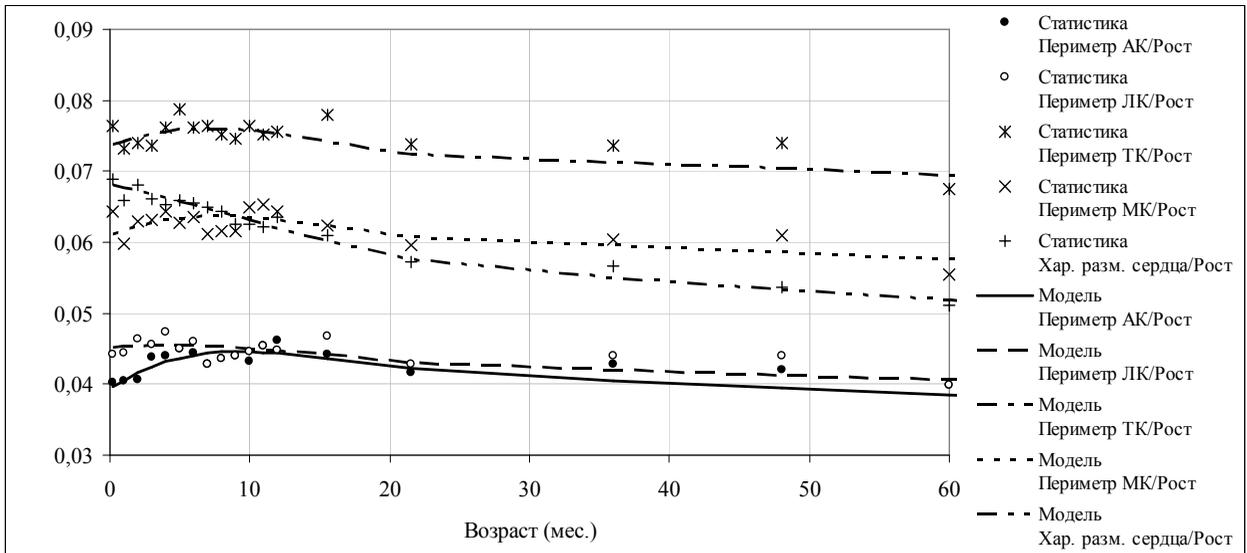


Рис. 14. Отношения периметров клапанов и характерного размера сердца к росту в зависимости от возраста. Женский пол

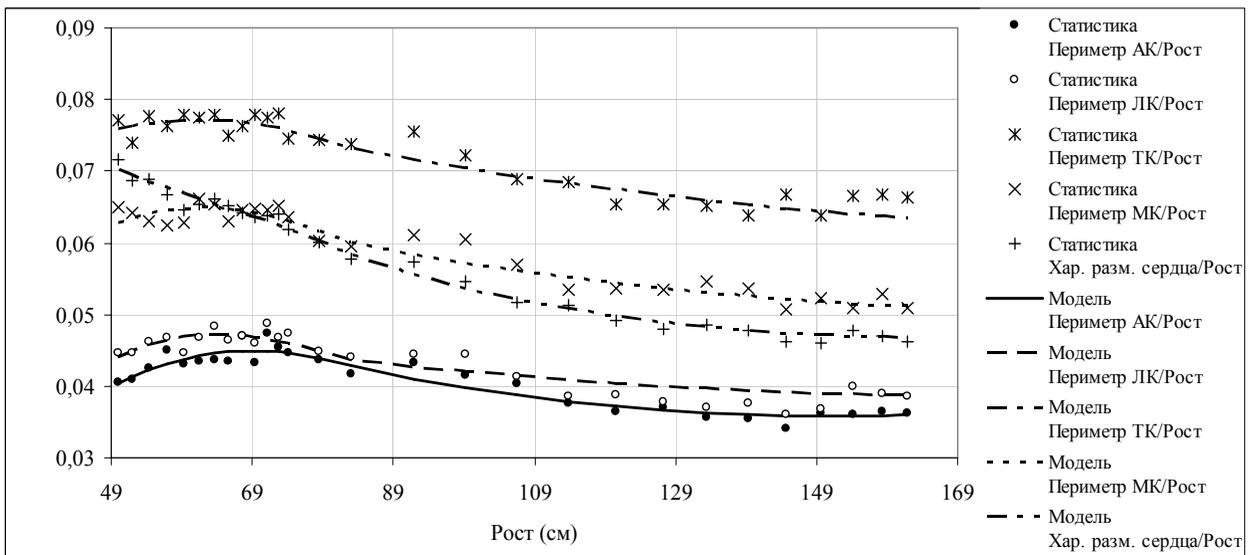


Рис. 15. Отношения периметров клапанов и характерного размера сердца к росту в зависимости от роста. Мужской пол

сти, оказалось на первом возрастном интервале в 6 и 5 раз больше, чем на втором, соответственно для мужского и женского пола. При этом эта скорость на интервале от 0 до 20 месяцев уменьшается в 17 и 8 раз, соответственно для мужского и женского пола, а в возрасте 20 месяцев (в точке бифуркации) происходит качественное изменение темпа ее уменьшения.

Следует отметить, что предложенные в работе возрастные модели по сравнению с широко извест-

ными моделями (простая логистическая модель, обобщенная логистическая модель, модель Гомперца) имеют существенное отличие, заключающееся в том, что они хорошо описывают динамику роста сердечных показателей и роста человека на всем возрастном периоде, начиная от рождения и кончая старшими возрастами, тогда как известные модели хорошо описывают динамику либо в младших, либо в средних и старших возрастах.

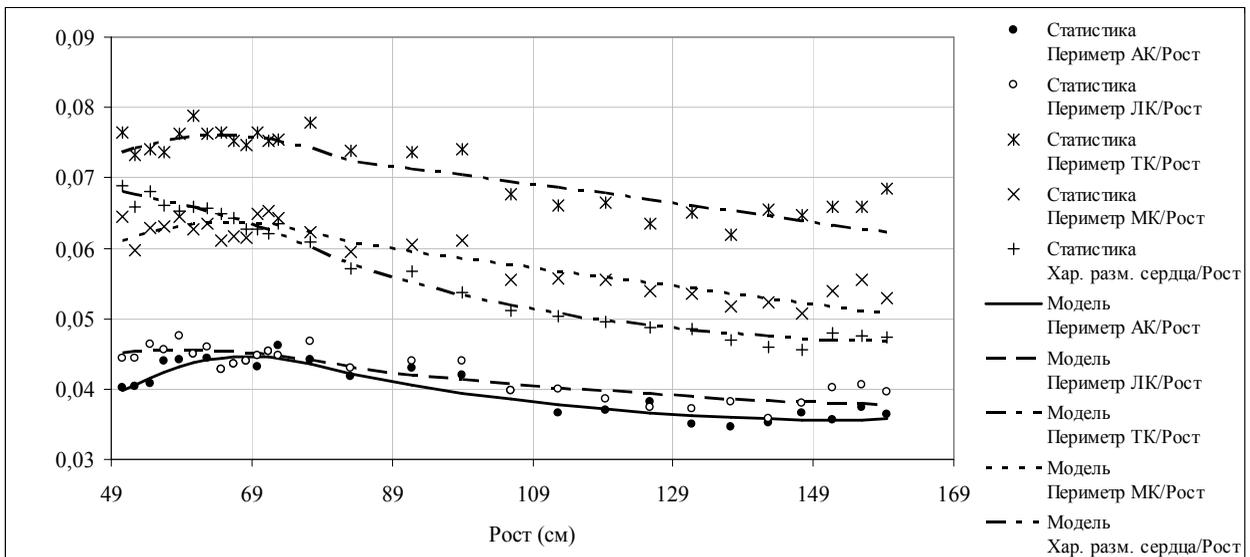


Рис. 16. Отношения периметров клапанов и характерного размера сердца к росту в зависимости от роста. Женский пол

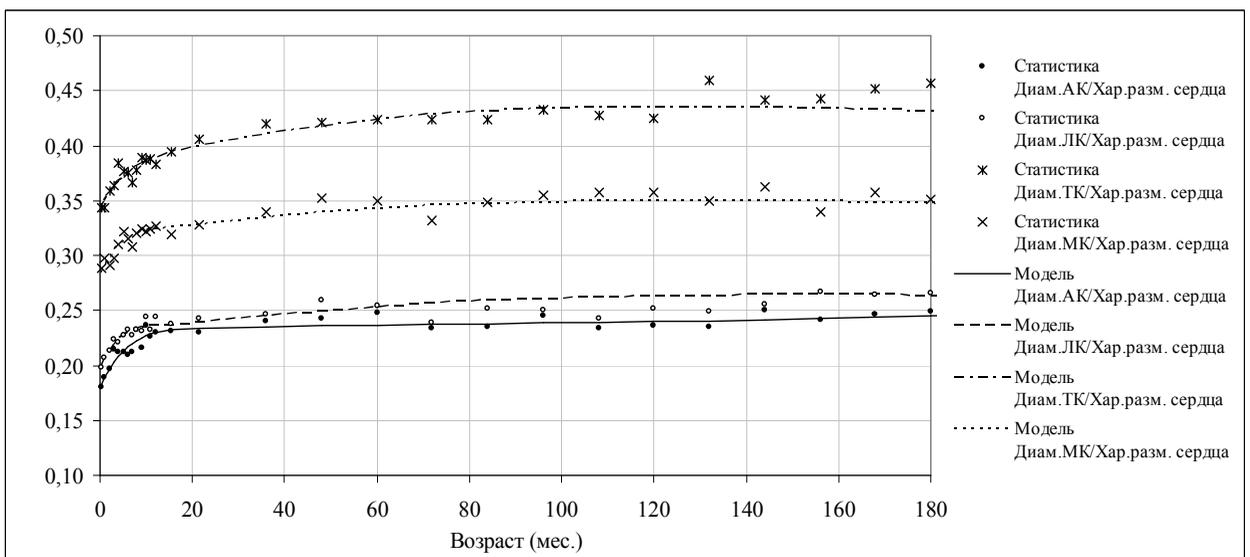


Рис. 17. Отношения диаметров клапанов к характерному размеру сердца в зависимости от возраста. Мужской пол

Заключение

Резюмируя все вышеизложенное, можно сделать следующие основные выводы относительно полученных результатов.

Построена основанная на физических представлениях и теории развивающихся систем универсальная параметрическая модель, применимая для описания динамики роста по возрасту всех моделируемых показателей (периметров сердечных клапанов, веса

сердца, его характерного размера и роста человека) как для мужского, так и для женского пола на протяжении всего возрастного периода: от рождения и до старших возрастов. Универсальность модели является следствием универсальности заложенного в основу модели принципа, согласно которому рост всех показателей объясняется ростом и/или размножением клеток их образующих. Модели для разных показателей имеют одинаковую структуру и отличаются только значениями входящих в них параметров.

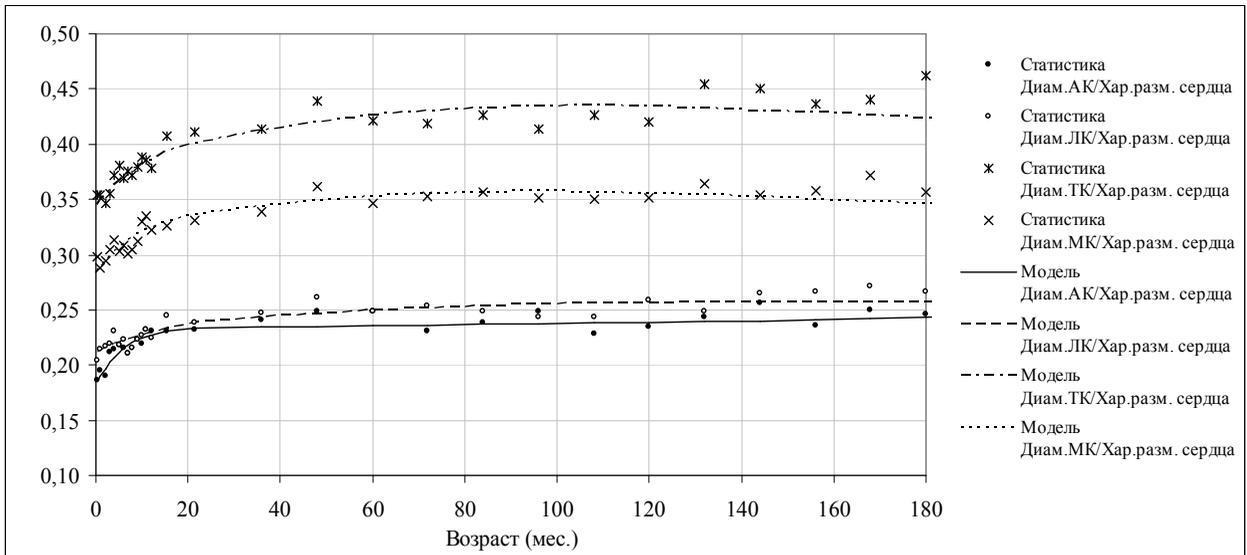


Рис. 18. Отношения диаметров клапанов к характерному размеру сердца в зависимости от возраста. Женский пол

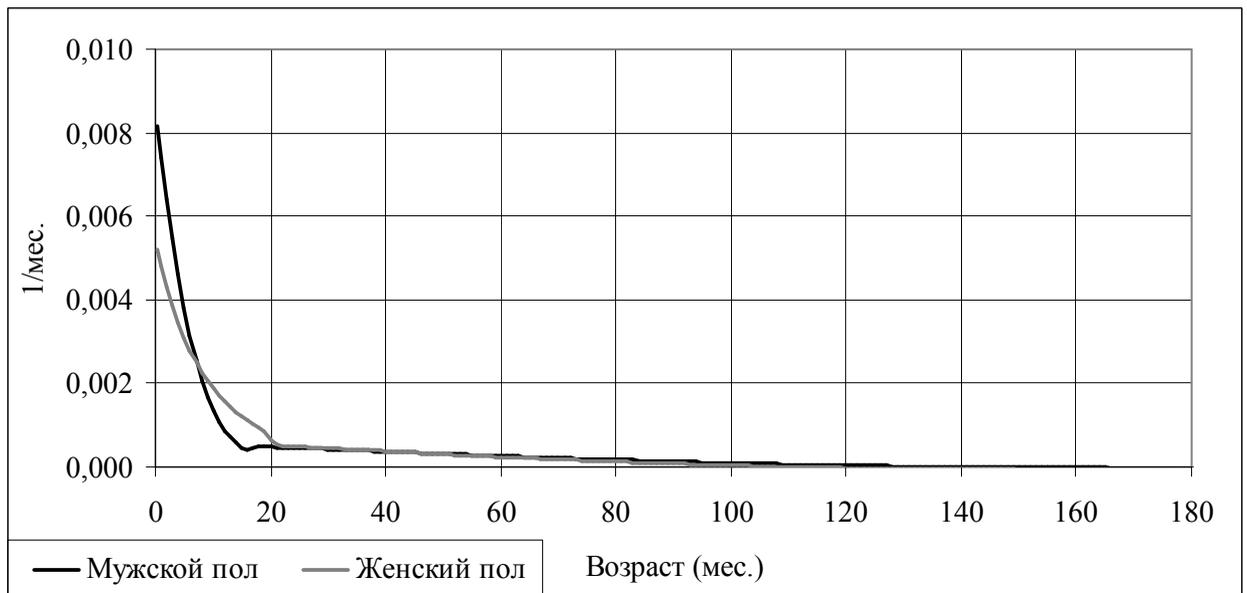


Рис. 19. Средняя по клапанам скорость изменения отношения диаметра клапана к характерному размеру сердца в зависимости от возраста

Построенные модели по всем критериям (критерий R^2 , скорректированный R^2 , критерий Фишера) имеют высокую степень адекватности. В частности критерии R^2 и скорректированный критерий R^2 имеют значения для всех моделей не меньше 0,98, близкие к максимальному теоретически возможному значению, равному 1.

В результате проведенного на основе построенных моделей анализа установлено два возрастных периода,

на которых рост показателей имеет качественно разный характер, причем в окрестности возраста 20 месяцев (точка бифуркации) для всех показателей обоих полов происходит быстрый переход с одного типа роста к другому. На первом возрастном периоде (от рождения до 20 месяцев) интенсивность роста всех показателей имеет существенно большее значение, чем на втором периоде (старше 20 месяцев). При этом на первом возрастном периоде интенсив-

ность роста показателей быстро уменьшается, а на втором периоде уменьшение интенсивности происходит значительно медленнее и с увеличением возраста естественно стремится к нулю.

Рост показателей для обоих полов носит аллометрический (непропорциональный) характер, особенно в младших возрастах. На первом возрастном периоде в среднем до 6 месяцев сердечные клапаны, как для женского, так и для мужского пола, растут несколько быстрее, чем рост, а начиная с 6 месяцев, увеличение роста происходит быстрее, чем рост клапанов. В тоже время на всем возрастном периоде увеличение роста происходит быстрее увеличения размера сердца, что означает, что сердце растет медленнее, чем рост. Кроме того, на возрастном периоде от рождения до ~20 месяцев интенсивности роста диаметров сердечных клапанов для обоих полов в среднем 1,5 раза превосходят интенсивность роста характерного размера сердца, что означает, что клапаны на этом возрастном периоде растут существенно быстрее, чем сердце. Начиная с 20 месяцев рост клапанов и сердца носит практически пропорциональный характер, причем переход от непропорционального роста клапанов и сердца к пропорциональному происходит достаточно быстро, начиная с возраста 20 месяцев.

Литература

1. *Ferrans V. J.* Cardiac Hypertrophy: Morphological Aspects in: Growth of the Heart in Health and Disease, editor R. Zak, Raven Press Books, Ltd, 1984.
2. Reeve ECR, Huxley JS. Some problems in the study of allometric growth. In Clark WEL, Medawar PB (eds): Essays on Growth and Form, Oxford: The Clarendon Press, 1945.
3. *George K, Sharma S, Batterham A., Whyte G., McKenna W.* Allometric analysis of the association between cardiac dimensions and body size variables in 464 junior athletes // *Clinical Science.* — 2001. — 100, 47–54.
4. *Shuysmans T., Colan S. D.* Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children // *J Appl Physiol.* — 2005. — 99, 445–457.
5. *Bockeria L., Makhachev O., Panova M., Philippkina T., Golubkov V., Khiriev T., Kakuchaya T.* Allometric growth of heart valves in healthy children. Abstracts for The European Society for Cardiovascular Surgery 56th International Congress, Venice, Italy. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery 2007. — V. 6. — Suppl. 1. — S. 165.
6. *Schulz D. M., Giordano D. A.* Hearts in infants and children // *Archives of Pathology* — 1962. — Vol. 74. — P. 464–471.
7. *Schulz D. M., Giordano D. A., Schuls D. H.* Weights of Organs of Fetuses and Infants // *Archives of Pathology.* — 1962. — Vol. 74. — P. 244–250.
8. *Kitzman D. W.* Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old / D. W. Kitzman et al // *Mayo Clin. Proc.* — 1988. — Vol. 63. — P. 137–146.
9. *Olivetti G., Giordano G., Corradi D. et al.* Gender differences and aging: effects on human hearts. // *JACC.* — 1995. — Vol. 26, № 4 — P. 68–83.
10. Демографический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1985. С. 608.
11. *Глинский В. В., Игонин В. Г.* Статистический анализ. М.: Финансы, 1998, с. 63.
12. *Pao C. P.* Линейные статистические методы и их применение. М.: Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1968. С. 548.
13. *Вентцель Е. С.* Теория вероятностей. М.: Государственное издательство физико-математической литературы, 1962. С. 564.

Бокерия Лео Антонович. Директор ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» РАМН. Академик РАН и РАМН, профессор. Окончил в 1965 г. 1-й Московский Медицинский Институт. Количество печатных работ: более 1000, более 10 книг. Область научных интересов: сердечно-сосудистая хирургия, электрофизиология, трансплантология. E-mail: leoan@heart-house.ru.

Геловани Виктор Арчилович. Зав. лаб. ФГБУН ИСА РАН. Академик. Окончил в 1967 г. МФТИ. Количество печатных работ: 157, в т. ч. 12. Область научных интересов: информатика, человеко-машинные моделирующие системы, модели сложных технических и социально-экономических объектов, экспертные системы, специальное математическое обеспечение процесса моделирования. E-mail: aswl@isa.ru

Голубков Виктор Владимирович. В. н. с. ИСА РАН. К. ф.-м. н, с. н. с. Окончил в 1962 г. МФТИ. Количество печатных работ: 58, в т. ч. 1 монография. Область научных интересов: математическое моделирование, численные методы, математическая статистика. E-mail: golvic@isa.ru

Махачев Осман Абдулмаликович. Руководитель отдела ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» РАМН. Д. мед. н. Окончил в 1975 г. Дагестанский государственный медицинский институт. Количество печатных работ: 611, в т. ч. 7. Область научных интересов: хирургия врожденных пороков сердца, детская кардиология. E-mail: oamakhachev@mail.ru.

Панова Марина Станиславовна. Зав. лаб. ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» РАМН. К. биологических наук. Окончила в 1975 г. МГУ. Количество печатных работ: 232, в т. ч. 5 монографий. Область научных интересов: клиническая физиология сердца и кровообращения. E-mail: marina_panova53@mail.ru.

Филиппкина Татьяна Юрьевна. С. н. с. ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» РАМН. К. ф.-м. н. Окончила в 2000 г. МГУ. Количество печатных работ: 138, в т. ч. 5 монографий. Область научных интересов: математическая статистика. E-mail: tatiana_losev@mail.ru.