

Корреляционная адаптометрия. Оценка эффективности применения диетотерапии*

М. И. ШПИТОНКОВ

Аннотация. Показана эффективность применения диетотерапии после трансплантации почки с помощью методики корреляционной адаптометрии.

Ключевые слова: корреляционная адаптометрия, вес корреляционного графа, трансплантация почки.

Введение

В 80-х годах прошлого века исследователи, работающие с медико-биологической информацией, обнаружили эффект изменения уровня корреляций между физиологическими параметрами организмов при возникновении внешнего воздействия на популяцию [1, 2]. Подход к оценке этого воздействия был назван методом корреляционной адаптометрии. Попытка обоснования этого метода, базирующаяся на использовании экстремального принципа Холдейна, нашла своё отражение в работах А. Н. Горбаня и его сотрудников [1–3]. Исследования, связанные с практическими применениями данного метода для оценки эффективности лечения некоторых заболеваний, были продолжены рядом авторов [4, 5, 8, 9]. В последнее время методика корреляционной адаптометрии стала использоваться не только в медицине и биологии, но и в экономике и финансах. В этих областях на ее основе, например, предсказывают экономические кризисы [6, 7]. В работе [10] на основе методов эволюционной оптимальности была построена и обоснована диффузионная модель корреляционной адаптометрии для n -мерной выпуклой области параметров биологической популяции. В данной работе теоретическое исследование дополняется соответствующим медицинским примером.

1. Исследование диффузионной модели со сносом и ее применение к задаче корреляционной адаптометрии

Рассмотрим некую абстрактную популяцию, особи которой могут отличаться друг от друга не

только своим местоположением в пространстве, но и значениями некоторых индивидуальных параметров. Считаем, что число этих параметров конечно, они непрерывны и ограничены, так что каждый их набор может быть описан некоторым элементом $x \in \Omega \subset R^n$ (n — число рассматриваемых параметров). При этом ограниченная область Ω (область гомеостаза) считается фиксированной, что соответствует малости рассматриваемых характерных времен по сравнению с временами эволюционных изменений.

Далее, будем считать, что изменения параметров отдельно взятой особи могут быть описаны непрерывным диффузионным марковским процессом. Тогда плотность вероятности локализации особи в окрестности точки области Ω , изменения которой описывается этим процессом, а следовательно и плотность распределения численности самой популяции $u(x, t)$ (в условиях большой численности) в обозначенной области пространства параметров, будет предполагаться удовлетворяющей уравнению Колмогорова—Фоккера—Планка

$$\partial_t u = -(\nabla, \vec{b}u) + a\Delta u. \quad (1)$$

Здесь $u = u(x, t)$, $a > 0$ коэффициент диффузии, $\vec{b} \neq 0$ — n -мерный вектор направленного сноса, моделирующий внешнее воздействие,

$$x = (x_1, \dots, x_n) \in \Omega \subset R^n, t \in R_+, \nabla = (\partial_{x_1}, \dots, \partial_{x_n}),$$

$\partial_{x_i} = \partial / \partial x_i$, $\Delta = (\nabla, \nabla)$ — оператор Лапласа по x ,

(\cdot, \cdot) — скалярное произведение в R^n .

Выбор постоянных коэффициентов a и \vec{b} связан с отсутствием априорной необходимости учета какой-либо пространственной неоднородности. Считается, что ограниченная область Ω имеет дос-

* Работа выполнена при поддержке РФФИ. Код проекта № 09-07-00398.

точно гладкую границу $\partial\Omega$, на которой существует единственная точка $s(\vec{b}) \in \partial\Omega$ такая, что вектор внешней нормали к границе в этой точке совпадает как по направлению, так и по знаку с вектором \vec{b} , причем вся область находится по одну сторону от $s(\vec{b})$ по направлению \vec{b} . Будем считать, что ортогональная система координат в R^n выбрана таким образом, что $s(\vec{b})$ находится в её начале, а $-x_n$ совпадает с направлением вектора \vec{b} , так что $\vec{b} = -be_n$, где $b > 0$, а e_n — единичный вектор в направлении x_n .

Для граничных условий непроницаемости

$$(bu - a\nabla u, \nu)|_{\partial\Omega} = 0, \quad (2)$$

где ν — вектор внешней нормали к $\partial\Omega$, существует единственное (с точностью до умножения на константу) стационарное решение задачи (1) вида:

$$u(x) = v(x_n) = v_0 e^{-\frac{bx_n}{a}}. \quad (3)$$

То, что (3) является решением, проверяется его непосредственной подстановкой в (1), (2), а его единственность следует из знакопостоянства, обеспечивающего принадлежность собственному подпространству, соответствующему максимальному собственному значению оператора L , определяемого правой частью (1) при краевых условиях (2). Этот оператор является самосопряженным неограниченным оператором в гильбертовом пространстве $L_2(\Omega)$ со скалярным произведением

$$\langle u, v \rangle = \int_{\Omega} e^{-\frac{bx_n}{a}} u(x)v(x) dx.$$

Его максимальное собственное значение является простым, а соответствующая собственная функция — знакопостоянная как доставляющая максимум форме $\frac{\langle Lu, v \rangle}{\langle u, v \rangle}$.

Отметим также, что стационарность решения (3), означающая также равенство нулю максимального собственного значения оператора L , влечет также устойчивость этого решения с точностью до пропорциональных изменений.

Математической моделью измеряемых в задаче корреляционной адаптометрии величин являются наборы линейных функций

$$\varphi = \sum_{i=1}^n \varphi_i x_i, \quad \psi = \sum_{i=1}^n \psi_i x_i \quad (4)$$

с ненулевым набором компонент, а моделью определяющих значимые свойства адаптации статистических характеристик (вес корреляционного графа

и т. п.) — их коэффициенты корреляции по распределению (3):

$$K(\varphi, \psi) = \frac{M[(\varphi - M\varphi)(\psi - M\psi)]}{(M[(\varphi - M\varphi)^2]M[(\psi - M\psi)^2])^{1/2}}, \quad (5)$$

$$\text{где } M\varphi(x_1, \dots, x_n) = \frac{\int_{\Omega} \varphi(x)u(x)dx}{\int_{\Omega} u(x)dx} \quad (6)$$

— среднее значение функции $\varphi(x)$ по распределению $u(x)$ в области Ω .

Рассмотрим задачу исследования зависимости выражения (5) от параметров уравнения (1) с учетом (4).

В случае общего положения в окрестности точки $s(b)$ граница области $\partial\Omega$ может быть представлена

в виде $\partial\Omega = \{x : x_n = \sum_{i=1}^{n-1} a_i x_i^2 + o(x^2)\}$, где все $a_i > 0$, $i = 1, \dots, n-1$.

Параболической аппроксимацией области Ω в точке $s(\vec{b})$ будем называть параболическую область вида:

$$\Omega_p = \{x : x_n \geq \sum_{i=1}^{n-1} a_i x_i^2\}. \quad (7)$$

Расчеты коэффициентов корреляции (5) для распределения (3) будем проводить для области (7), так что в этом разделе в (6) интегрирование осуществляется по области Ω_p вместо Ω . Каждой функции

φ из (4) сопоставим вектор $\vec{\varphi} = \left(\frac{\varphi_1}{\sqrt{a_1}}, \dots, \frac{\varphi_{n-1}}{\sqrt{a_{n-1}}}, 0 \right)$.

Угол между векторами $\vec{\varphi}$ и $\vec{\psi}$ будем обозначать как $\angle \vec{\varphi} \vec{\psi}$.

Для параболической области (7) и функций из (4) справедлива

Теорема 1

1) при $b \rightarrow \infty$ и $\vec{\varphi} \neq 0, \vec{\psi} \neq 0$

$$K(\varphi, \psi) \rightarrow \cos(\angle \vec{\varphi} \vec{\psi});$$

2) при $b \rightarrow 0$ и $\varphi_n \psi_n \neq 0$ $K(\varphi, \psi) \rightarrow \text{sign}(\varphi_n \psi_n)$.

Обычно критерий интенсивности адаптации популяции к внешним воздействиям рассчитывается путем введения оценки связности анализируемых параметров при помощи веса корреляционного графа G .

2. Медицинский пример

Целью данного исследования явилась оценка эффективности диетотерапии у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки (ТП) с помощью

метода корреляционной адаптометрии. В исследование было включено 57 пациентов после трансплантации почки, выполненной по поводу хронической болезни почки в ее терминальной стадии, в возрасте от 20 до 60 лет. Длительность периода после трансплантации почки составила от 1 года до 22 лет, из них у 20,5 % — от 1 года до 2 лет, у 20,5 % — от 3 до 5 лет, у 59 % — свыше 5 лет.

Все пациенты в зависимости от сроков трансплантации были разделены на 3 группы. В 1-ю группу исследования вошли пациенты со сроком трансплантации от 1 года до 2 лет (15 человек). Вторую группу составили пациенты со сроком трансплантации от 2 до 5 лет (22 человека), в 3-ю группу вошли пациенты со сроком трансплантации свыше 5 лет (23 человека).

Все пациенты в течение 14 дней получали стандартную диету с контролируемым содержанием белка (60 г/день, 12 % от общей калорийности) на фоне 2-х или 3-х компонентной поддерживающей иммуносупрессии, включающей глюкокортикоидные препараты и цитостатики.

Помимо поддерживающей иммуносупрессии и комбинированной гипотензивной терапии большинству больных проводилась фармакотерапия сопутствующих заболеваний. В комплекс лечебных мероприятий входила коррекция избыточной массы тела и ожирения за счет ограничения калорийности диетического рациона.

Больные получали стандартную диету с контролируемым содержанием белка, уменьшением общего количества жира, ограничением быстровсасываемых рафинированных сахаров, увеличением количества пищевых волокон.

В применяемом рационе общее количество белка составило 60 г/день, при этом 60 % белка приходилось на белки высокой биологической ценности (белок мяса, рыбы, молочный и яичный белок). В качестве источников белка растительного происхождения использовались крупы (гречневая, овсяная, перловая), зерновые (хлеб и хлебобулочные изделия) и бобовые (горох, фасоль) продукты.

В диете обеспечивалось содержание насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот в пропорции 1:1:1. Преимущественными источниками жира в диете были продукты животного происхождения (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, низкожирные молочные продукты, сливочное масло), растительные масла (подсолнечное, кукурузное).

Общее количество углеводов в диете составляло 280 г/день (55 % от общей калорийности диеты) с преимущественным содержанием сложных медленно всасываемых углеводов и максимальным исключением быстровсасываемых рафинированных сахаров. Основными источниками углеводов в диете были растительные продукты — зерновые, крупы, овощи и фрукты.

Энергетическая ценность диеты составила 2000–2100 ккал/день.

Для исследования нами были выбраны следующие основные параметры: индекс массы тела, мочевина, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды, белок, креатинин, глюкоза.

Затем были вычислены веса корреляционных графов для 3-х групп пациентов на разных сроках после трансплантации почки до и после проведенного лечения.

Результаты исследований

группа	ИМТ	М	МК	ХС	ТГ	Бел	КР	ГЛ
1	30.53	6.84	411	5.08	1.69	69.9	90.2	4.53
2	26.42	8.05	400.33	5.8	1.71	69.15	106.09	6.9
3	30.19	14.40	493.31	5.64	2.28	68.06	120.39	5.03

группа	ИМТ	М	МК	ХС	ТГ	Бел	КР	ГЛ
1	29.08	6.54	389	4.52	1.61	70.58	88.59	4.62
2	25.89	9.18	403.72	5.27	2.08	68.88	97.33	5.58
3	29.05	13.46	488.78	4.81	2.04	67.98	114.93	5.13

Здесь использованы следующие обозначения: ИМТ — индекс массы тела, М — мочевина, МК — мочевая кислота, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, Бел — белок, КР — креатинин, ГЛ — глюкоза. Показатели с единицей — до диетотерапии, показатели с двойкой — после. Результаты были обработаны с помощью статистического пакета SPSS 17.0 для Windows. В таблицах вычислены средние значения показателей в соответствующих группах. Размерность биохимических показателей — ммоль/л.

Далее нами был вычислен вес корреляционного графа G . Это следующая величина:

$$G = \sum_{i < j, i, j = 1}^n |r_{i,j}|,$$

где $r_{i,j}$ — коэффициент корреляции между i и j параметрами. Вес графа характеризует эффективность лечения: чем он больше падает, тем эффективнее проведено лечение.

Таблица 1. Вес корреляционного графа

	До лечения	После лечения
1 группа	8,4	8,0
2 группа	9,6	7,3
3 группа	10,1	9,8

Анализ данных таблицы 1 показывает, что вес корреляционного графа G монотонно увеличивается от группы 1 к группе 3, что соответствует увеличению тяжести заболевания. Такая картина наблюдается у больных как до, так и после лечения.

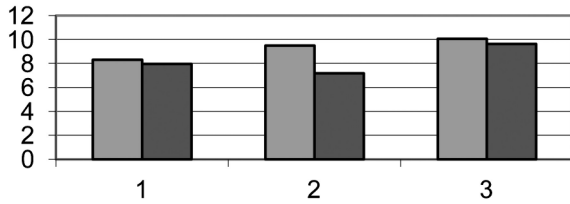


Рис. 1. Вес корреляционного графа

На фоне проведенной диетотерапии вес корреляционного графа G после лечения становится меньше, чем до лечения, причем это наблюдается для всех 3-х групп больных, что указывает на эффективность проведенного лечения для всех групп.

При этом более значимые различия результатов до и после лечения наблюдаются во 2-й группе пациентов.

3. Обсуждение результатов

Наличие многопараметрических исследований является характерной чертой современных исследований в клинике. Одновременно возникает проблема разработки информативных критериев с применением новых математических методов.

Полученные результаты показывают, что вес корреляционного графа является достаточно информативным показателем. Увеличение веса корреляционного графа по группе оптимизированных показателей в той или иной степени связано с неблагоприятным воздействием фактора питания и разбалансированием процесса обмена веществ в организме.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение стандартной диеты с контролируемым содержанием белка на фоне поддерживающей иммуносупрессии не только способствуют улучшению самочувствия пациентов в поздние сроки после ТП (уменьшение жалоб на одышку, головные боли, головокружение, общая слабость на фоне увеличения толерантности к физическим нагрузкам), но и позволяют корригировать метаболические нарушения и факторы риска осложнений (снижение ИМТ, общего ХС, мочевой кислоты) у пациентов в поздние сроки после ТП.

Шпитонков Михаил Иванович. С. н. с. ВЦ РАН. К. ф.-м. н. Окончил МГУ в 1982 г. Количество печатных работ: 60. Область научных интересов: математические модели в биологии, медицине, эпидемиологии, физиологии, экологии, экономике. E-mail: mixash@bk.ru

Литература

1. Горбань А. Н., Манчук В. Е., Петушкова Е. В. Динамика корреляций между физиологическими параметрами и эколого-эволюционный принцип полифакториальности // Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем. Л.: Гидрометеоиздат, 1987. Т. 10. С. 187–198.
2. Светличная Г. Н., Смирнова Е. В., Покидышева Л. И. Корреляционная адаптометрия как метод оценки кардиоваскулярного и респираторного взаимодействия // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 3. С. 58–62.
3. Смирнова Е. В., Чеусова Е. П., Зайцева О. И. Оценка эффективности проводимой терапии методом корреляционной адаптометрии // Тез. докл. Второй научно-практической конференции «Проблемы информатизации города», 14–16 марта 1995 г. Красноярск, 1995. С. 106–108.
4. Стрыгина С. О., Дементьев С. Н., Усков В. М., Чернышов Г. И. Динамика системы корреляционных взаимодействий между физиологическими параметрами больных инфарктом миокарда // Труды конференции «Математика, компьютер, образование (МКО)», 24–29 января 2000 г., г. Дубна, 2000. Вып. 7. С. 685–689.
5. Пругов П. В., Волошенко Е. В., Мансурова Т. П., Нефедов В. П. Оценка эффективности использования клофелина с помощью метода корреляционной адаптометрии // Материалы VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов, 11–15 сентября 2002 г., Омск.
6. Масаев С. Н., Дорпер М. Г. Оценка системы управления компанией на основе метода адаптивной корреляции к внешней среде. // Проблемы управления. 2010. № 3. С. 45–50.
7. Gorban A. N., Smirnova E. V., Tyukina T. A. Correlations, Risk and Crisis: from Physiology to Finance, Physica A. 2010. Vol. 389. Issue 16. P. 3193–3217.
8. Васильев А. В., Мальцев Г. Ю., Хрущева Ю. В., Разжевайкин В. Н., Шпитонков М. И. Применение метода корреляционной адаптометрии для оценки эффективности лечения больных ожирением. // Вопросы питания. 2007. Т. 76. № 2. С. 36–38.
9. Разжевайкин В. Н., Шпитонков М. И., Герасимов А. Н. Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах // Исследование операций (модели, системы, решения). М.: ВЦ РАН, 2002. С. 51–55.
10. Разжевайкин В. Н., Шпитонков М. И. Корреляционная адаптометрия. Модели и приложения к биомедицинским системам // Математическое моделирование. 2008. Т. 20. № 8. С. 13–27.