



**И.Б. БАРАНОВСКАЯ,  
С.А. ОНИЩУК,**

Кубанский государственный университет, г. Краснодар

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**М**оделирование показателей различных процессов в медицине представляет известную трудность в связи с тем, что на результаты лабораторных исследований могут влиять факторы, связанные с индивидуальными особенностями и физиологическим состоянием организма пациента. Так, в частности, изменение клеточного состава периферической крови наблюдается не только при различной патологии, но также зависит от следующих данных: возраст; раса; пол; диета и голодание; курение и употребление алкогольных напитков; менструальный цикл, беременность, менопаузальный статус; физические упражнения; эмоциональное состояние и психический стресс; циркадный и сезонные ритмы; климатические и метеорологические условия; положение пациента в момент взятия крови; прием фармакологических препаратов [1]. Однако общие тенденции, тем не менее, существуют, что генетически обусловлено стабильностью кроветворения. Кинетика кроветворения и кроверазрушения является важнейшим показателем качества работы функциональной системы крови [2]. Этот факт позволяет моделировать динамику изменения отдельных показателей общего анализа крови. В частности, изменение показателей общего анализа крови у пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА), сочетания анемии хронических заболеваний с железодефицитной анемией (АХЗ+ЖДА), В<sub>12</sub>-дефицитной анемией происходит сложным образом, но имеющим определенное сходство. В первые несколько дней, как правило, происходит быстрое изменение почти всех эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров, после чего устанавливаются новые уровни значения показателей. В ходе дальнейшего лечения они изменяются со скоростью, неизмеримо меньшей, чем в начале лечебного воздействия, до тех пор, пока система эритропоэза не достигнет нового равновесного состояния, адекватно удовлетворяющего физиологические потребности организма.

В любом разделе науки математическое моделирование и, в частности, визуализация — одно из приоритетных направлений, приближающих ученое сообщество к пониманию механиз-



мов того или иного феномена. В доступной отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы, рассматривающие динамику некоторых показателей красной крови в процессе лечения ЖДА [3, 4, 5] и  $B_{12}$ -дефицитной анемии [6]. Эти исследования носят скорее описательный характер, интерпретируя изменения отдельных параметров гемограммы в сопоставлении с остальными. Сам ход лечения не рассматривается как целостный процесс, интегрированный во времени, с закономерной сменой этапов динамики параметров.

Целью данной работы было получение функции, с помощью которой можно было бы описать поведение показателей гемограммы с тем, чтобы несколькими математическими параметрами можно было бы показать весь процесс лечения. Мы полагаем, что математическое моделирование хода лечения позволит на ранних этапах терапии оценить правильность постановки диагноза, при необходимости вносить корректировку в ход лечения, отслеживать эффективность использования того или иного лекарственного средства.

Для анализа гемограмм использовался гематологический анализатор Sysmex XE-2100, позволяющий определить значительное количество показателей крови. В частности, исследовались концентрация, средний объем и вариации этих показателей эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и гемоглобин у пациентов, проходящих лечение от различных видов анемий. По экспериментальным данным подбиралась  $S$ -функция, наиболее адекватно описывающая изменение всех показателей.

Сложность подбора соответствующей функции  $S=S(x)$  заключалась в том, что в некоторых случаях начальное значение показателя  $S_0$  и его экстремум  $M$  находились по разные стороны от уровня стабилизации  $S_{st}$ , как это показано на рис. 1 на примере усредненных по 20 пациентам показателей ретикулоцитов  $Ret\%$ . В данном случае  $S_0=0,7$  и  $S_{st}=1,14$ .

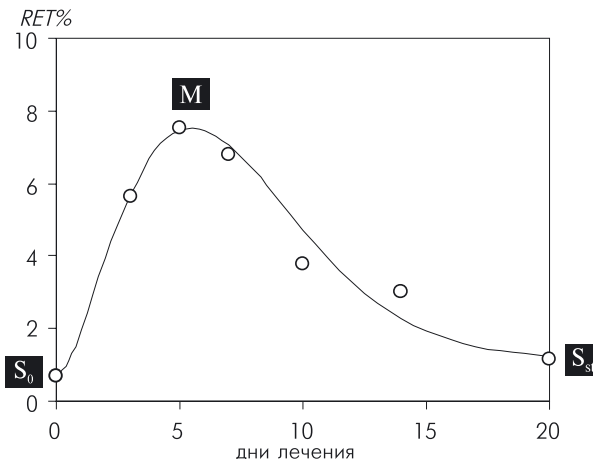


Рис. 1. Изменение содержания ретикулоцитов в процессе лечения анемии  $B_{12}$

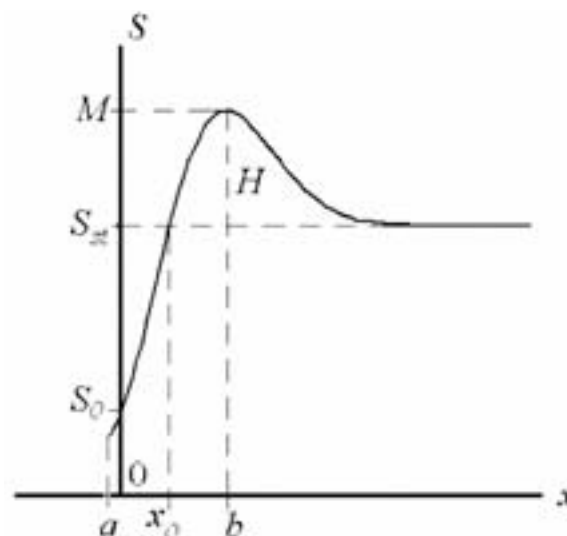


Рис. 2. Общий вид  $S$ -функции

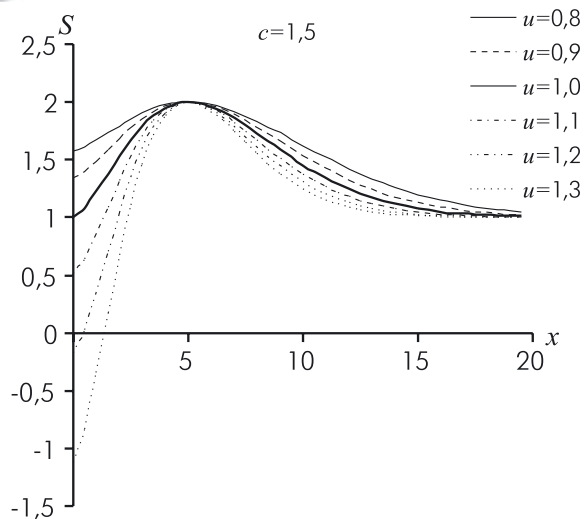
Была проделана объемная работа по подбору функций различного вида, в результате чего был разработан следующий вид общей  $S$ -функции, позволяющей хорошо описывать динамику показателей крови:

$$S = HGe^{1-G} + S_{st},$$

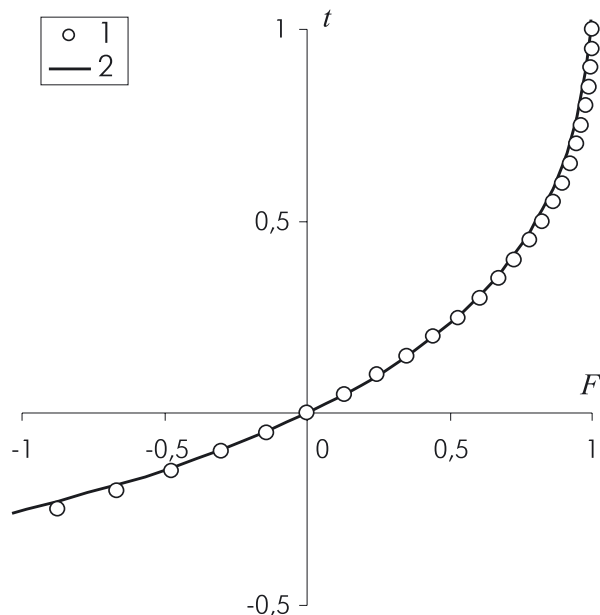
где  $G = D^c - u^c + 1$ , а  $D = u \frac{x-a}{b-a}$ .

Вид функции в зависимости от значений ее параметров выглядит следующим образом (рис. 2).





**Рис. 3. Изменение формы функции в зависимости от значения параметра  $u$**



**Рис. 4. Аппроксимация зависимости  $t$  от  $F$ :  
1 — точная, 2 — приближение**

При  $x=a$  и  $x=b$  определяется положение экстремумов функции, а величина  $u$  позволяет перемещать значение  $S_0$  выше или ниже  $S_{st}$ , как показано на рис. 3. При  $u=1 \cdot S_0$  при  $u < 1$  значения  $M$  и  $S_0$  находятся по одну сторону от  $S_{st}$ , при  $u > 1$  — по разную. Параметр  $c$  влияет на форму функции. Параметр

$H=M-S_{st}$  задает разницу между экстремумом при  $x=b$  и стабилизационным уровнем  $S_{st}$ .

Полученная универсальная  $S$ -функция позволила хорошо описать изменение многочисленных показателей крови при лечении анемии  $B_{12}$  и ЖДА. В частности, были успешно аппроксимированы  $HGB$  (концентрация гемоглобина),  $HCT$  (гематокрит),  $RDW$  (показатель гетерогенности эритроцитов по объему),  $RBC$  (концентрация эритроцитов крови),  $WBC$  (концентрация лейкоцитов крови),  $LYMPF$  (концентрация лимфоцитов крови),  $MPV$  (средний объем тромбоцитов),  $PLT$  (концентрация тромбоцитов),  $MCHC$  (средняя концентрация гемоглобина в эритроците),  $MCH$  (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах),  $MCV$  (средний объем эритроцита), а также показатели ретикулоцитов  $Ret\%$  (относительное количество ретикулоцитов),  $Ret\#$  (абсолютное количество ретикулоцитов),  $IRF\%$  (фракция незрелых ретикулоцитов),  $LFR\%$  (фракция ретикулоцитов с низкой флуоресценцией),  $MFR\%$  (фракция ретикулоцитов со средней флуоресценцией),  $HFR\%$  (фракция ретикулоцитов с высокой флуоресценцией),  $RET-Y$  (среднее значение распределения ретикулоцитов по размерам),  $Ret-Hb$  (содержание гемоглобина в ретикулоцитах).

Параметры, позволяющие  $S$ -функции наилучшим образом описывать экспериментальные точки, можно установить либо минимизацией квадратичной ошибки с помощью компьютерных программ, либо по самим экспериментальным точкам. В последнем случае по графику определяются, как правило, довольно легко значения  $b$ ,  $M$ ,  $S_0$  и  $S_{st}$ . Вводятся вспомогательные параметры  $t = \left(\frac{au}{a-b}\right)^c - u^c + 1$  и  $F = \frac{S_0 - S_{st}}{M - S_{st}}$ , между которыми связь  $F = et^{t-1}$ .

Зависимость  $t$  от  $F$  достаточно хорошо аппроксимируется формулой  $t = 1,7(e^{0,39(F+1)} - 1)$  (рис. 4). Затем, например, можно найти  $a$  по заданным  $c$  и  $u$ :

$$a = \frac{b}{1 - \frac{u}{(u^c + t - 1)^{\frac{1}{c}}}}$$



Моделирование динамики лечения непрерывной функцией открывает новые возможности исследования процесса лечения, не доступные при рассмотрении дискретных результатов гемограмм. Очевидно, например, что скорость изменения показателей в начальный момент лечения равна нулю. Скорость задается первой производной  $S$ -функции по времени и тоже является непрерывной функцией:

$$\frac{dS}{dx} = He^{1-G} \frac{ucD^{c-1}}{b-a} (1-G).$$

Поскольку производная равна нулю в точках экстремума, то есть при  $x=a$  и  $x=b$ , то в результате мы имеем всего две разновидности этой  $S$ -функции, а именно с  $a=0$  и с  $b=0$ . Пример первого варианта показан на рис. 1, пример второго — на рис. 5.

Для варианта  $S$ -функции с  $a=0$  аппроксимация  $t$  по  $F$  дает возможность вычислить  $u^c = 1 - t$ . Для однозначного вычисления  $u$  и  $c$  необходимо задать еще одну точку, например,  $x=b/2$ .

Тогда 
$$u^c = \frac{1-t_2}{1-\frac{1}{2^c}}.$$

В результате  $c = \log_2 \frac{1-t}{t_2-t}$ , а  $u = (1-t)^{\frac{1}{c}}$ .

Так как производная  $S$ -функции по времени является непрерывной функцией, ее также можно дифференцировать. Точки, где вторая производная равна нулю, называются точками перегиба (рис. 6). Положение точек перегиба по обе стороны экстремума вычисляется по формуле:

$$x = a + (b-a) \left( \frac{cu^c + 2c - 1 \pm \sqrt{cu^c(cu^c + 2) + 4c(c-1) + 1}}{2cu^c} \right)^{\frac{1}{c}}.$$

При заданных  $a$  и  $b$  положение точек перегиба по отношению к экстремумам зависит только от параметров  $u$  и  $c$  (рис. 7). Видно, что в данных пределах параметров  $u$  и  $c$  положение обеих точек перегиба относительно координаты экстремума  $b$  слабо зависит от  $u$  и существенно — от  $c$ . При этом с увели-

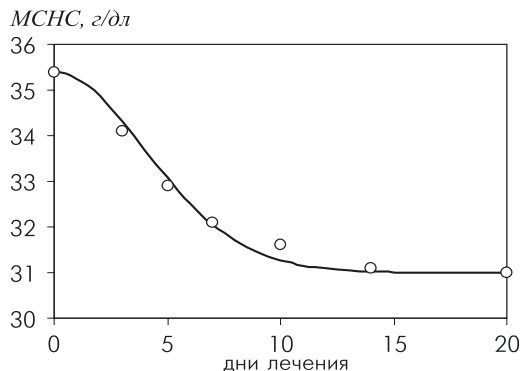


Рис. 5. Динамика средней концентрации гемоглобина в эритроците при лечении анемии  $B_{12}$ , моделируемая  $S$ -функцией с  $b=0$

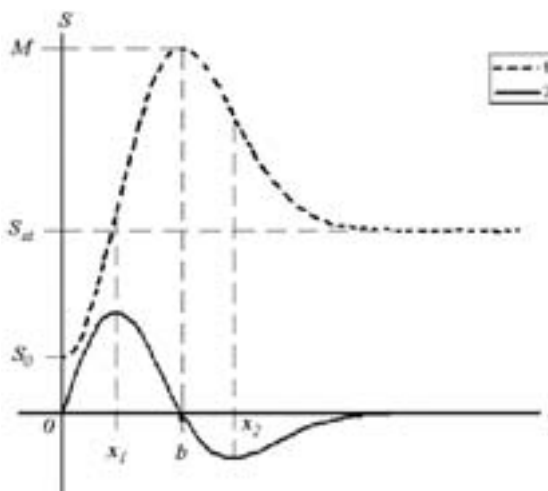


Рис. 6.  $S$ -функция (1) и ее производная (2)

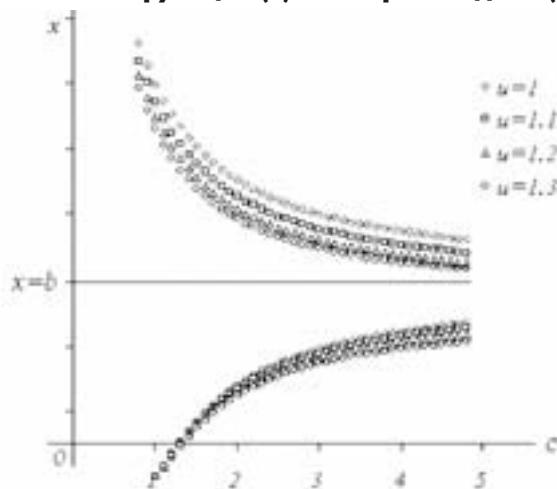
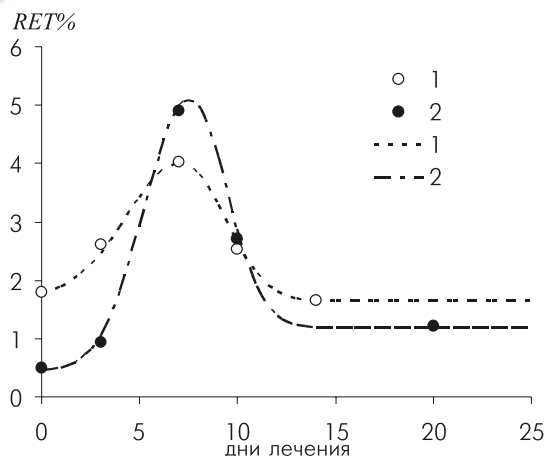


Рис. 7. Зависимость положения точек перегиба  $S$ -функции от  $c$  для различных  $u$





**Рис. 8. Аппроксимация динамики количества ретикулоцитов при лечении ЖДА: 1 — пациент А, 2 — пациент Б.**

чением параметра  $c$  точки перегиба стягиваются к координате  $x=b$ , соответствующей экстремуму, а с увеличением  $u$  происходит смещение точек перегиба к оси  $S$ . Таким образом, изменяя эти параметры, можно в широких пределах менять конфигурацию функции.

Вторая производная  $S$ -функции характеризует ускорение изменения показателей крови, поэтому точки перегиба имеет практический медицинский смысл: в это время ускоренное изменение показателей меняется на замедленное.

Это позволяет, исследуя  $S$ -функцию, весь процесс лечения разбить на четыре части по времени. В качестве примера рассмотрим динамику ретикулоцитов в процессе лечения пациентов с ЖДА (рис. 8). Сопоставим этот процесс со схемой на рис. 6. Первый период представляет собой усиление образования ретикулоцитов после введения железосодержащего препарата. Это происходит при изменении  $x$  от 0 до координаты  $x_1$ . В точке  $x_1$  находится точка перегиба, где у  $S$ -функции вторая производная равна нулю. Железо непосредственно поступает в костный мозг и используется для синтеза гемоглобина ретикулоцитов и эритроцитов. В ответ на стимулирующее действие лекарственных препаратов максимально активизируется эритропоэтическая активность костного мозга.

При этом, как видно на рисунке, производная  $S$ -функции достигает максимума.

Второй период лечения длится от  $x = x_1$  до  $x = b$ . Резервы костного мозга начинают истощаться, требуется время для синтеза новых клеток — предшественников эритроцитов. Происходит торможение образования ретикулоцитов, но при этом количество их в крови продолжает увеличиваться вплоть до максимума при  $x = b$ . Второй период заканчивается точкой равновесия, когда скорость поступления в кровь ретикулоцитов сопоставима со скоростью их созревания до эритроцитов. Но при этом надо помнить, что ретикулоциты образуются значительно быстрее эритроцитов, время их созревания составляет 2–3 дня при ЖДА. В то же время для обновления популяции эритроцитов требуется гораздо большее время, так как время жизни этих клеток в крови составляет в среднем 120 дней.

Далее начинает набирать скорость процесс, характеризующийся снижением количества ретикулоцитов в крови. Начинается третий период лечения. Пациент по-прежнему получает препарат железа с исходной дозировкой, но скорость поступления ретикулоцитов в периферическое кровяное русло становится меньше скорости их созревания до эритроцитов. Границы третьего периода от максимума  $S$ -функции до второй точки перегиба при  $x=x_2$ , когда производная  $S$ -функции достигает минимума. В этот момент происходит переход к торможению спада содержания ретикулоцитов вплоть до выхода его на стабилизационный уровень.

Наступает четвертый период лечения. Он представляет собой переход от неравновесного состояния с повышенным уровнем содержания ретикулоцитов к некоторому стабильному состоянию, характеризующему эритропоэтическую активность костного мозга. На этом этапе лечения уже произошло значительное увеличение концентрации гемоглобина эритроцитов, что является критерием успешности проводимой терапии. Активность костномозгового кроветворения снижается и



начинает приближаться к нормальным физиологическим величинам. Как видно на *рис. 8*, у пациентов после лечения стабилизационный уровень  $S_{st}$  может быть и выше и ниже исходного уровня до лечения  $S_0$ . Для каждого пациента динамика лечения проходит индивидуально, но лечащий врач, безусловно, может определить общую тенденцию происходящих процессов в организме пациента и внести коррективы в процесс лечения.

Аппроксимацию показателей крови  $S$ -функцией с  $b=0$  можно рассмотреть на примере динамики  $RBC$  (концентрации эритроцитов крови) при лечении ЖДА. На *рис. 9* показаны усредненные по 32 пациентам данные по  $RBC$  и соответствующая  $S$ -функция. В данном случае функция имеет только одну точку перегиба приблизительно на пятый день лечения. Если сравнить с динамикой ретикулоцитов, то в процессе лечения изменение  $RBC$  имеет два периода: ускоренное образование эритроцитов в крови и замедление скорости образования эритроцитов вплоть до выхода на стабилизационный уровень.

Следует отметить, что точки перегиба для обоих показателей крови ( $Ret\%$  и  $RBC$ ) близки по времени. Это говорит о том, что в ответ на введение железосодержащих препаратов наблюдаются усиление костномозговой активности и выброс эритроцитов и ретикулоцитов в кровяное русло вплоть до 5-го дня лечения. Далее скорость активизации эритропоэза замедляется, несмотря на дальнейшее поступление железа в костный мозг, что обусловлено истощением костномозгового резерва.

Моделирование динамики лечения отдельных пациентов позволяет с помощью параметров функции определять индивидуальный подход к лечению каждого больного. На *рис. 10* показана динамика лечения ЖДА разными лекарствами двух пациентов в возрасте 75 лет, различных по полу. До лечения содержание ретикулоцитов у них было одинаково, но после приема лекарств изменения этого показателя происходили существенно по-разному.

Пациент 1, мужчина, принимал сорбифер,

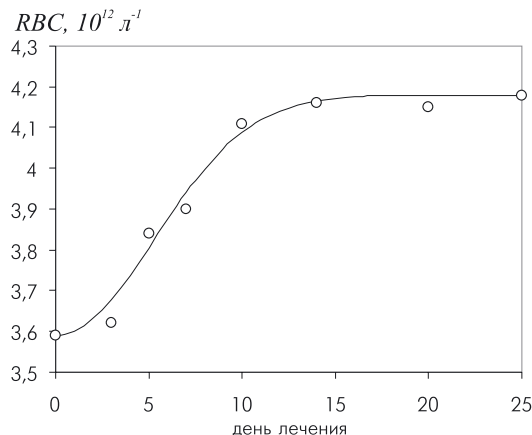


Рис. 9. Динамика  $RBC$  при лечении ЖДА

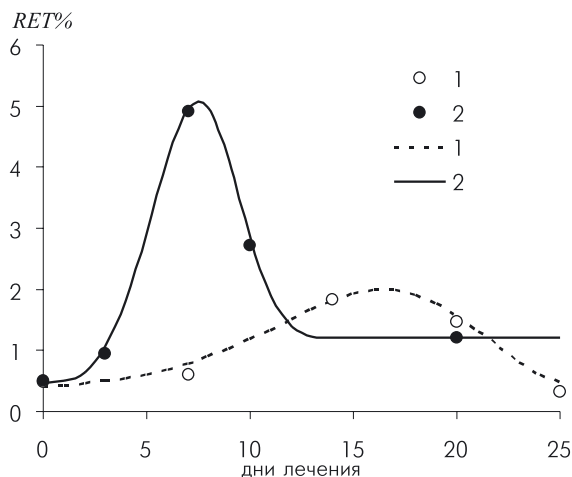


Рис. 10. Изменение концентрации ретикулоцитов в процессе лечения ЖДА у двух пациентов: экспериментальные точки и соответствующие им  $S$ -функции

в то время как женщина (пациент 2) принимала венофер. Результаты анализов хорошо описываются  $S$ -функцией, но параметры имеют значительные различия. Положение максимумов  $b$  (16,5 и 7,5), значения максимумов  $M$  (2 и 5,1), стабилизационный уровень  $S_{st}$  (0,33 и 1,2) показывают различие протекания биологических процессов в крови.

Динамика лечения пациента 2 имеет классический вид: стабилизационный уровень  $S_{st}$  выше исходного  $S_0$  (смещенная функция,  $u=1.02$ ), максимум  $M$  концентрации ретикуло-





цитов наступает на седьмые сутки и превосходит исходный уровень в 10 раз. У пациента 1 динамика лечения выглядит по-другому: стабилизационный уровень  $S_{st}$  ниже исходного  $S_0$ , максимум  $M$  концентрации ретикулоцитов слабо выражен и наступает поздно.

Сравнение лечения с другими пациентами показало, что ни пол, ни прием сорбифера не могут быть причиной особенности изменения концентрации ретикулоцитов пациента 1. Вероятной причиной можно считать влияние множества факторов на метаболизм железа, связанных с острыми и хроническими заболеваниями, злокачественными новообразованиями и т.д. Это позволяет врачу избрать индивидуальный подход при лечении данного пациента.

Таким образом, моделируя процесс лечения с помощью математической функции, мы можем выделять существенные особенности процесса лечения анемии и скорректировать этот процесс.

В процессе работы над математической моделью в  $S$ -функцию было дополнительно введено два параметра  $m$  и  $n$ , независимо друг от друга меняющих кривизну левой и правой от экстремума ветви функции. При этом  $S$ -функция выглядела следующим образом:

$$S = HG^m e^{\frac{m(1-G^n)}{n}} + S_{st}.$$

Однако такое усложнение функции, связанное с существенным увеличением числа параметров, мало, что добавляющих к анализу процессов, не намного улучшило аппроксимацию экспериментальных данных и поэтому не использовалось. Но не исключено, что в дальнейшей работе этот вариант функции будет применяться для более точного описания динамики показателей гемограммы.

Таким образом, впервые выведена функция, позволяющая моделировать динамику изменения отдельных показателей общего анализа крови у пациентов с ЖДА, сочетания АХЗ и ЖДА и  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Мы полагаем, что в ближайшее время необходимо сосредоточить научные исследования на отборе наиболее информативных интегральных показателей, адекватно описывающих процесс лечения конкретного заболевания. Это позволит исключить ошибочную постановку диагноза и в режиме реального времени наблюдать за ходом лечебного воздействия. Визуализация процесса лечения, выражающаяся в построение математической модели изменения параметров, позволяет врачу избирать индивидуальный подход при лечении каждого пациента. Правильное понимание механизмов протекания болезни должно способствовать контролю над лечебным процессом и, следовательно, созданию новых, более действенных лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА



1. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология. — М. — Тверь, 2006. — 224 с.
2. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Дягилева О.А. и др. Особенности клеточного состава и исследование крови пожилых людей//Лабораторная медицина. — 1998. — № 1. — С. 34–42.
3. Коленкин С.М. Клинико-диагностическое значение автоматизированного исследования ретикулоцитов: Дис. канд. мед. наук. — М., 2004.
4. Стуклов Н.И. Компьютерная морфометрия ретикулоцитов в норме и при анемических состояниях: Дис. канд. мед. наук. — М., 2004.
5. Punnonen M.D. Reticulocyte indices rapidly reflect an increase in iron availability for erythropoiesis//Journal of hematology. — 2003. — Vol. 88. — № 12. — P. 1422–1423.
6. Назаренко Г.И., Коленкин С.М., Луговская С.А., Миколаускас В.П. Значение показателей автоматизированного анализа ретикулоцитов для диагностики и оценки эффективности лечения  $V_{12}$ -дефицитной анемии//Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 5. — С. 42–44.