Ссылка на статью:
// Ученые записки УлГУ. Сер. Математика и информационные технологии. УлГУ. Электрон. журн. 2018, № 1, с. 38-51.

Поступила: 12.05.2018
Окончательный вариант: 30.05.2018

УДК 519.216:004.9:616.12-008.331.1-08

Семимартингальная модель нормального суточного профиля артериального давления

Гаврилова М. С.[1,*]

[*]pm@ulsu.ru
[1]УлГУ, Ульяновск, Россия

В работе описан механизм суточного регулирования артериального давления, проанализированы экспериментальные данные, на основе которых построена семимартингальная модель нормального суточного профиля артериального давления. Описаны параметры модели, найдено математическое ожидание и предложена оценка дисперсии стохастического процесса изменения артериального давления.

***Ключевые слова**: случайный процесс, семимартингал, суточный профиль артериального давления, процесс Орнштейна-Уленбека, мультивариантный процесс, точечный процесс.*

Введение

В настоящее время математическое моделирование широко используется в биологии и медицине как актуальный и эффективный метод решения прикладных задач, для которых классические методы трудно применимы, малоэффективны и требуют высоких затрат ресурсов. Особый интерес для научных исследований представляют математические модели большого круга кровообращения замкнутой сердечно-сосудистой системы человека.

В статье разработана математическая модель нормального суточного профиля артериального давления (СПАД) в семимартингальных терминах. Существенным отличием этой модели от других моделей СПАД является то, что она построена на основе траекторных (семимартингальных) методов. С помощью семимартингального подхода достигается высокая степень адекватности нашей модели реальным данным. В семимартингальном описании заключается специфика и новизна данной модели. Таким образом, разработанная в статье вероятностная модель является новой и актуальной для решения прикладных задач биологии и медицины.

1. Описание нормального суточного профиля артериального давления

Анализ многочисленных экспериментальных данных показывает, что СПАД подразделяется на медленные регулярные колебания (циркадианный ритм) и резкие случайные изменения (вариабельность) [7].

Циркадианный (циркадный, или околосуточный) ритм артериального давления (АД) – закономерные колебания АД с двухфазной периодикой «день-ночь» и отчетливым снижением АД во время сна [5]. Период колебаний циркадианного ритма составляет 24 ± 4 часа. Термин «циркадианный» произошел от латинского «circa diem», что в переводе означает «около суток» [1]. Понятие о циркадианных ритмах было сформулировано американским хронобиологом Францем Халбергом в 1959 г. [9]. Согласно многочисленным исследованиям, у пациентов без сердечно-сосудистых патологий кривая СПАД в дневное время образует плато с двумя пиками: первый – с 9 до 11 часов утра, второй – с 16 до 20 часов вечера [3], [6]. После 20 часов вечера АД начинает снижаться и достигает своих минимальных значений ночью в интервале от 0 часов ночи до 4 часов утра. Затем начинается резкий утренний подъем, который ограничивается, по одним данным, 9-10 часами утра, по другим – 12 часами дня [10].

Вариабельность АД представляет собой резкие колебания АД, вызванные случайными воздействиями внутренней и внешней среды. Данная величина традиционно рассчитывается как среднеквадратическое отклонение значений АД от среднего уровня (за день, ночь или сутки) [8]. В этом случае критические значения вариабельности для систолического АД составляют 15 мм рт. ст. днем и ночью, для диастолического АД – 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД считается повышенной, если превышено хотя бы одно из четырех критических значений. Доказано, что повышенная вариабельность АД коррелирует с поражением органов-мишеней и является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В нашей работе вариабельность АД моделируется не как постоянная величина, а как стохастический процесс со сложной структурой. Это связано со сложностью реальных колебательных процессов, протекающих в системе регуляции АД.

В формировании СПАД участвует множество различных механизмов. Динамика АД в некоторой степени зависит от активности симпатической нервной системы, поскольку циркадианные колебания АД совпадают с циркадианными колебаниями концентрации норадреналина в плазме крови [3]. Во время сна снижается активность прессорных систем организма (симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и т. д.), уменьшается общее периферическое сопротивление и минутный объем кровообращения, что приводит к снижению АД в ночные часы. Одним из депрессорных агентов является мелатонин [10]. Ночью во время сна секретируется около 70% мелатонина. Максимум его секреции эпифизом приходится на 3 часа ночи, приблизительно в это время АД имеет самый низкий уровень. В ранние утренние часы активируются прессорные системы, что приводит к резкому повышению уровня АД. Кроме того, целый ряд внешних факторов сужает кровеносные сосуды, тем самым повышая АД (психоэмоциональный стресс, физические нагрузки, курение, прием алкоголя и т. д.) [10].

2. Статистический анализ экспериментальных данных

Исследование СПАД проводилось в лаборатории артериальной гипертонии Ульяновского клинического госпиталя ветеранов войн в 2008-2012 гг. По результатам суточного мониторирования АД (СМАД) и дополнительного медицинского обследования у 144 пациентов не было выявлено сердечно-сосудистых патологий. Мониторирование проводилось с использованием носимого АД-монитора «BPLab МнСДП-3» (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Этот аппарат является амбулаторным суточным монитором для автоматической неинвазивной регистрации основных показателей сердечно-сосудистой системы, таких как систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и др., по осциллометрическому методу. Значения показателей регистрировались каждые 15-20 минут днем и 30, 40 или 60 минут ночью.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы BPLab v. 3.0 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). В этой программе для каждой выборки экспериментальных данных автоматически рассчитываются основные статистические характеристики (выборочное среднее значение, стандартное отклонение, наибольшее и наименьшее значения и т. д.). Результаты проведенного исследования подтвердили диагноз пациентов, однако они дали поверхностное представление о суточной динамике АД. В связи с этим, была разработана математическая модель, которая позволяет оценивать параметры циркадианного ритма АД и стохастических колебательных процессов, участвующих в формировании СПАД.

На сегодняшний день большинство математических моделей циркадианного ритма АД основано на представлении о том, что нормальный СПАД в ночные часы имеет ковшеобразную форму. В этих моделях циркадианный ритм АД в ночной период аппроксимируется функцией, выпуклой вниз (косинорный метод, полный спектральный анализ). Исследование данных 144 пациентов, проведенное в настоящей работе, показало иной результат. Выяснилось, что циркадианный ритм АД в пассивный период представляет собой совокупность двух выпуклых вверх функций. Первая функция описывает циркадианный ритм АД в период ночного отдыха, до момента повышения активности симпатоадреналовой и других систем организма, влияющих на СПАД. Вторая функция соответствует значительному подъему АД в предутренние часы.

Согласно анализу экспериментальных данных, нормальная циркадианная ритмика АД выглядит следующим образом. В активный период кривая циркадианного ритма имеет два пика, первый наблюдается в интервале $(\theta_0;\theta_1)$, второй – в интервале $(\theta_1;\theta_2)$. Следующий пик приходится на ночное время, в интервале $(\theta_2;\theta_3)$, при этом средние ночные значения АД должны быть ниже средних дневных на 10-20%. Далее в период $[\theta_3;\Theta]$ начинается утренний подъем АД. На каждом из четырех промежутков циркадианный ритм АД представляет собой выпуклую вверх функцию. В настоящей работе в качестве таких функций рассматриваются синусоиды (при отсутствии периодов стабилизации АД). Параметр θ_0 – момент начала СМАД, выбираемый, как правило, в утреннее или послеполуденное время до 14:00. Параметр Θ – момент завершения эксперимента, в большинстве случаев приходится на утренние часы. Моменты времени θ_1, θ_2 и θ_3 определяются по экспериментальным данным. Наши результаты уточняют и дополняют описание нормального СПАД в ночные и утренние часы и не противоречат описанию из медицинских источников.

Отсутствие сердечно-сосудистых патологий не является достаточным условием для нормальной регуляции АД, которую иногда нарушает повышенная вариабельность АД, наблюдаемая в течение нескольких часов. У практически здоровых лиц причиной значительных колебаний АД является психоэмоциональный стресс, физическое перенапряжение, нездоровый образ жизни и т. д. Нормальная суточная динамика АД (для САД и ДАД одновременно) была лишь у 46 пациентов из 144 (32%). На данный момент не существует универсальной модели СПАД, одинаково пригодной для всех пациентов. В связи с этим, в настоящей работе рассматриваются только нормальные СПАД, математическое описание которых осуществляется в семимартингальных терминах.

3. Математическая модель нормального суточного профиля артериального давления

Пусть на стохастическом базисе $B = \left(\Omega, F, \Im = \left(\Im_t\right)_{t_0 \le t \le T}, P\right)$ задан непрерывный случайный процесс $Y = \left(Y_t\right)_{t_0 \le t \le T}$, описывающий нормальную суточную динамику АД. По многочисленным наблюдениям, процесс Y представляет собой сумму детерминированной и стохастической составляющих:

$$Y_t = C(t) + V_t . \tag{1}$$

где детерминированная функция $C(t)$ – циркадианный ритм АД, а случайный процесс V – вариабельность АД.

Время t измеряется в часах. Параметры t_0 и T – моменты начала и окончания эксперимента, переведенные из формата «чч:мм» в количество часов по формулам:

$$t_0 = \theta_0(\div) + \frac{\theta_0(\grave{\imath})}{60}, \tag{2}$$

$$T = \Theta(\div) + \frac{\Theta(\grave{\imath})}{60} + 24, \tag{3}$$

где параметры $\theta_0(\div)$, $\theta_0(\grave{\imath})$ – количество часов и минут начального момента θ_0; $\Theta(\div)$, $\Theta(\grave{\imath})$ – количество часов и минут конечного момента Θ.

3.1. Математическая модель циркадианного ритма артериального давления

Проведенное в работе исследование показало, что адекватным приближением нормального циркадианного ритма АД является совокупность четырех выпуклых вверх функций. В настоящей работе в качестве таких функций рассматриваются синусоиды. В этом случае математическая модель циркадианного ритма АД имеет вид:

$$C(t) = \alpha + \beta g(t), \tag{4}$$

$$g(t) = \begin{cases} a_1 \sin(k_1 t + b_1) + d_1,\ t_0 \le t \le t_1^* \\ a_2 \sin(k_2 t + b_2) + d_2,\ t_1^* < t \le t_2^* \\ a_3 \sin(k_3 t + b_3) + d_3,\ t_2^* < t \le t_3^* \\ a_4 \sin(k_4 t + b_4) + d_4,\ t_3^* < t \le T \end{cases}. \tag{5}$$

Параметры α и β определяются на основе реальных данных. Значения неизвестных параметров a_i, k_i, b_i, d_i, $i = \overline{1,4}$, устанавливаются с помощью методов оптимизации (например, метода наименьших квадратов). При этом функция $C(t)$ должна удовлетворять следующим требованиям:

1) Непрерывность $C(t)$ на отрезке $[t_0;T]$, т. е. непрерывность $g(t)$ в точках вида $t = t_i^*$:

$$a_i \sin(k_i t_i^* + b_i) + d_i = a_{i+1} \sin(k_{i+1} t_i^* + b_{i+1}) + d_{i+1}. \tag{6}$$

2) Выпуклость вверх $C(t)$ на каждом из четырех промежутков $[t_0;t_1^*]$, $(t_1^*;t_2^*]$, $(t_2^*;t_3^*]$ и $(t_3^*;T]$, где параметры t_1^*, t_2^* и t_3^* представляют собой моменты времени θ_1, θ_2 и θ_3, переведенные в количество часов, по аналогии с формулами (2)-(3):

$$t_1^* = \theta_1(\div) + \frac{\theta_1(\grave{\imath})}{60}, \tag{7}$$

$$t_2^* = \theta_2(\div) + \frac{\theta_2(\grave{\imath})}{60} + \theta_{24}, \tag{8}$$

$$t_3^* = \theta_3(\div) + \frac{\theta_3(\grave{\imath})}{60} + 24. \tag{9}$$

где $\theta_1(\div)$, $\theta_1(\grave{\imath})$ – количество часов и минут момента θ_1, $\theta_2(\div)$, $\theta_2(\grave{\imath})$ – количество часов и минут момента θ_2, $\theta_3(\div)$, $\theta_3(\grave{\imath})$ – количество часов и минут момента θ_3. Параметр $\theta_{24} = 24$, если θ_2 следует после 23:59, иначе $\theta_{24} = 0$. Очевидно, что $t_0 < t_1^* < t_2^* < t_3^* < T$.

Следует отметить, что модель (4)-(5) описывает циркадианный ритм АД при отсутствии периодов стабилизации. Как показывает анализ данных, такого рода суточные профили являются наиболее распространенными. В случае если на отрезке $[t_0;t_1^*]$ имеется период стабилизации АД, на этом отрезке функция $g(t)$ принимает вид:

$$g(t) = \begin{cases} \alpha_1 t + \beta_1,\ t_0 \le t < t_0^s \\ c_1,\ t_0^s \le t \le t_1^s \\ \alpha_2 t + \beta_2,\ t_1^s < t \le t_1^* \end{cases}, \tag{10}$$

где $\left[t_0^s;t_1^s\right]$ — дневной период стабилизации АД, $t_0 \le t_0^s < t_1^s \le t_1^*$. Моменты t_0^s и t_1^s определяются экспериментально. Параметр c_1 рассчитывается как выборочное среднее центрированных и нормированных экспериментальных данных, принадлежащих отрезку $\left[t_0^s;t_1^s\right]$. Значения параметров α_i, β_i, $i=\overline{1,2}$, вычисляются следующим образом:

$$\alpha_1 = \frac{c_1 - g(t_0)}{t_0^s - t_0},\ \beta_1 = \frac{t_0^s g(t_0) - t_0 c_1}{t_0^s - t_0} \tag{11}$$

при $t_0 < t_0^s$,

$$\alpha_2 = \frac{c_1 - g(t_1^*)}{t_1^s - t_1^*},\ \beta_2 = \frac{t_1^s g(t_1^*) - t_1^* c_1}{t_1^s - t_1^*} \tag{12}$$

при $t_1^s < t_1^*$.

Если $t_0 = t_0^s$, параметры модели принимаются равными $\alpha_1 = 0$, $\beta_1 = c_1$, и функция $g(t)$ имеет вид:

$$g(t) = \begin{cases} c_1,\ t_0 \le t \le t_1^s \\ \alpha_2 t + \beta_2,\ t_1^s < t \le t_1^* \end{cases}.$$

Если $t_1^s = t_1^*$, параметры принимаются равными $\alpha_2 = 0$, $\beta_2 = c_1$. Тогда $g(t)$ имеет вид:

$$g(t) = \begin{cases} \alpha_1 t + \beta_1,\ t_0 \le t < t_0^s \\ c_1,\ t_0^s \le t \le t_1^* \end{cases}.$$

Отметим, что $g(t)$ по построению удовлетворяет условиям: $g(t_0) \le c_1$, $g(t_1^*) \le c_1$.

Аналогичным образом строится математическая модель циркадианного ритма АД, если имеется дневной период стабилизации $\left[t_2^s;t_3^s\right]$ на отрезке $\left[t_1^*;t_2^*\right]$ или ночной период стабилизации $\left[t_4^s;t_5^s\right]$ на отрезке $\left[t_2^*;t_3^*\right]$. При моделировании циркадианного ритма АД с периодами стабилизации также необходимо учитывать непрерывность функции $C(t)$, и, следовательно, $g(t)$, в точках $t = t_i^*$, $i=\overline{1,3}$.

3.2. Математическая модель вариабельности артериального давления

Случайный процесс V представляет собой сумму смещенного процесса Орнштейна-Уленбека D и процесса M, совершающего скачки в случайные моменты времени:

$$V_t = D_t + M_t. \tag{13}$$

Случайный процесс $D = (D_t)_{t_0 \le t \le T}$ задается как

$$D_t = X_t + a, \tag{14}$$

где параметр сдвига a вычисляется как среднее арифметическое суммы разностей между экспериментальными данными после выбраковки значительных колебаний и значениями функции $C(t)$ в соответствующих узловых точках.

Процесс Орнштейна-Уленбека $X=\left(X_t\right)_{t_0\le t\le T}$ является решением уравнения Ланжевена

$$dX_t=-\lambda X_t dt+\sigma dW_t \tag{15}$$

с начальным условием X_{t_0}, где $X_{t_0}=X_{t_0}(\omega)$ – неотрицательная случайная величина с конечной дисперсией и, следовательно, конечным математическим ожиданием. В данной работе в качестве X_{t_0} рассматривается $X_{t_0}(\omega)=0$. Параметр $\lambda>0$ – коэффициент линейного роста, параметр $\sigma\neq 0$ – коэффициент диффузии.

Процесс $W=\left(W_t\right)_{t_0\le t\le T}$ – винеровский процесс, $W_{t_0}=0$. Траектории процесса W задаются как $W_t=\widetilde{W}_{t-t_0}$, где $\widetilde{W}=\left(\widetilde{W}_u\right)_{u\ge 0}$ – стандартный винеровский процесс на некотором стохастическом базисе $\widetilde{\mathrm{B}}=\left(\widetilde{\Omega},\widetilde{\mathrm{F}},\widetilde{\mathfrak{I}}=\left(\widetilde{\mathfrak{I}}_u\right)_{u\ge 0},\widetilde{\mathrm{P}}\right)$. Тогда траектории процесса X имеют вид $X_t=\widetilde{X}_{t-t_0}$, где $\widetilde{X}=\left(\widetilde{X}_u\right)_{u\ge 0}$ – процесс Орнштейна-Уленбека на стохастическом базисе $\widetilde{\mathrm{B}}$. Процесс $\widetilde{X}$ является решением уравнения Ланжевена

$$d\widetilde{X}_u=-\lambda\widetilde{X}_u du+\sigma d\widetilde{W}_u$$

с начальным условием $\widetilde{X}_0=\widetilde{X}_0(\omega)$.

Траектории процесса $\widetilde{X}$ имеют вид:

$$\widetilde{X}_u=\exp(-\lambda u)\left(\widetilde{X}_0+\sigma\int_0^u\exp(\lambda s)d\widetilde{W}_s\right) \tag{16}$$

Подставим в (16) $u=t-t_0$ и получим формулу для траекторий процесса X:

$$X_t=\exp(-\lambda(t-t_0))\left(X_{t_0}+\sigma\int_0^{t-t_0}\exp(\lambda s)d\widetilde{W}_s\right). \tag{17}$$

Сделаем замену переменной $r=s+t_0$ в стохастическом интеграле Ито из предыдущего уравнения:

$$\int_0^{t-t_0}\exp(\lambda s)d\widetilde{W}_s=\int_{t_0}^{t}\exp(\lambda(r-t_0))d\widetilde{W}_{r-t_0}=\int_{t_0}^{t}\exp(\lambda(r-t_0))dW_r. \tag{18}$$

Подставим выражение (18) в уравнение (17) и получим формулу для траекторий процесса Орнштейна-Уленбека X:

$$X_t=\exp(-\lambda(t-t_0))\left(X_{t_0}+\sigma\int_{t_0}^{t}\exp(\lambda(r-t_0))dW_r\right). \tag{19}$$

Процесс X интерпретируется как незначительные колебания АД, не превышающие величину $\Delta_{BP}>0$, вычисляемую на основе экспериментальных данных. Коэффициенты

λ, σ также вычисляются эмпирически. Адекватным приближением коэффициента диффузии σ является сумма квадратов приращений экспериментальных данных.

Пусть на стохастическом базисе B рассматривается произвольный точечный процесс $\xi = (\xi_t)_{t_0 \le t \le T}$ со скачками в случайные моменты времени $\{\tau_k(\omega)\}_{k=0}^n$, $\tau_k \in [t_0;T]$ для всех *k*, при этом $\tau_{j-1} < \tau_j$ P-п.н., $j = \overline{1,n}$. Значения процесса *X* фиксируются в моменты скачков процесса ξ. Другими словами, выборка наблюдаемых значений процесса *X* имеет вид $\{X_{\tau_k}(\omega)\}_{k=0}^n$. В связи с тем, что параметр σ может принимать как положительные, так и отрицательные значения, в данной работе оценка строится для его квадрата.

Параметр σ^2 оценивается с помощью квадратичной вариации процесса *X*. Для непрерывного семимартингала $\tilde{X}$ справедлива формула [2]:

$$[\tilde{X},\tilde{X}]_u = [\sigma\tilde{W},\sigma\tilde{W}]_u = \sigma^2[\tilde{W},\tilde{W}]_u = \sigma^2 u, \tag{20}$$

где функция $[\tilde{X},\tilde{X}]_u$ – квадратичная вариация процесса $\tilde{X}$ на отрезке $[0;u]$.

Подставим в (20) $u = t - t_0$, получим формулу для нахождения квадратичной вариации процесса *X* на отрезке $[t_0;t]$, $t_0 \le t \le T$:

$$[X,X]_t = [\tilde{X},\tilde{X}]_{t-t_0} = \sigma^2(t-t_0). \tag{21}$$

Пусть в (21) $t = T$, следовательно, $[X,X]_T = \sigma^2(T-t_0)$.

Тогда коэффициент диффузии σ^2 вычисляется по формуле:

$$\sigma^2 = \frac{[X,X]_T}{T-t_0}. \tag{22}$$

Квадратичная вариация процесса *X* на $[t_0;T]$ оценивается суммой квадратов приращений экспериментальных данных:

$$[X,X]_T \approx \sum_{k=1}^{n}\left(\Delta X_{\tau_k}\right)^2, \tag{23}$$

где $\Delta X_{\tau_k} = X_{\tau_k} - X_{\tau_{k-1}}$.

В этом случае $\{\bar{\sigma}_n^2(\omega)\}_{n=1}^{\infty}$, последовательность оценок параметра σ^2, имеет вид:

$$\bar{\sigma}_n^2(\omega) = \frac{\sum_{k=1}^{n}\left(\Delta X_{\tau_k}\right)^2}{T-t_0}. \tag{24}$$

Согласно определению квадратичной вариации [2],

$$\lim_{n\to\infty}\sum_{k=1}^{n}\left(\Delta X_{\tau_k}\right)^2 = [X,X]_T \text{ P-п.н.}$$

Следовательно, $\lim_{n\to\infty}\bar{\sigma}_n^2(\omega) = \sigma^2$ P-п.н., и оценки (24) – состоятельные. Это говорит об их высокой степени адекватности параметру σ^2 при больших значениях *n*.

Рассмотрим на стохастическом базисе В случайный процесс $M=(M_t)_{t_0\le t\le T}$:

$$M_t = M_{t_0} + \int_{t_0}^{t} \mu_{N_{s-}+1} dN_s - \int_{t_0}^{t} \kappa_{N_s} M_s ds, \tag{25}$$

$$dM_t = \mu_{N_{t-}+1} dN_t - \kappa_{N_t} M_t dt \tag{26}$$

с начальным условием $M_{t_0} = M_{t_0}(\omega) = 0$.

Решением стохастического интегрального уравнения (25) и стохастического дифференциального уравнения (26) является один и тот же процесс *M*.

В модели (25)-(26) случайный процесс $N=(N_t)_{t_0\le t\le T}$ – произвольный точечный процесс с нулевым начальным значением $N_{t_0} = N_{t_0}(\omega) = 0$. Последовательность $\{\mu_i(\omega)\}_{i=2}^{\infty}$ – независимые равномерно распределенные на $[\zeta_1;\zeta_2]$ случайные величины, $0<\zeta_1<\zeta_2$. Значения параметров ζ_1 и ζ_2 определяются экспериментально. В связи с тем, что процесс *M* не совершает скачков в начальный момент времени $t=t_0$, и до момента первого скачка значения процесса *M* равны нулю, в качестве μ_1 рассматривается $\mu_1=\mu_1(\omega)\equiv 0$. Последовательность $\{\kappa_j(\omega)\}_{j=1}^{\infty}$ – независимые положительные случайные величины

$$\kappa_j(\omega) = -\frac{1}{\tau_{\tilde{n}\eth}} \ln\left(\frac{\varepsilon_j(\omega)}{\mu_{j+1}(\omega)}\right), \tag{27}$$

где параметр $\tau_{\tilde{n}\eth} > 0$ вычисляется на основе экспериментальных данных, а $\{\varepsilon_j(\omega)\}_{j=1}^{\infty}$ – последовательность независимых положительных случайных величин, удовлетворяющих условию $0<\varepsilon_j(\omega)<\mu_{j+1}(\omega)$ для любого $j\ge 1$. Начальное значение $\kappa_0=\kappa_0(\omega)\equiv 0$.

Таким образом, процесс *M* – семимартингал, совершающий скачки в моменты скачков считающего процесса *N*. Значения траекторий процесса *M* интерпретируются как значительные колебания уровня АД, вызванные стрессовыми воздействиями. В данной работе под значительными колебаниями (скачками) понимаются скачки АД на величину Δ_{BP} и выше. Каждый скачок процесса *M* совершается в случайный момент времени $\delta_j(\omega) > t_0$ (момент скачка процесса *N*) на случайную величину $\mu_{j+1}(\omega)$, $j\ge 1$. Случайные величины $\kappa_j(\omega)$ характеризуют скорость спада АД после каждого значительного скачка.

Формула для нахождения $\kappa_j(\omega)$ (27) получена путем следующих рассуждений. Как было сказано выше, до момента времени $\delta_1(\omega) > t_0$ (момента первого скачка процесса *N*) значения траекторий процесса *M* равны нулю:

$$M_t(\omega) \equiv 0 \text{ при } t\in[t_0;\delta_1(\omega)). \tag{28}$$

Из уравнений (25)-(26) и (28) следует, что в момент времени $t=\delta_1(\omega)$ значения траекторий процесса *M* равны μ_2. Таким образом, при $t\in[\delta_1;\delta_2)$, где $\delta_2(\omega)$ – момент второго скачка процесса *N*, уравнение (26) принимает вид $dM_t = -\kappa_1 M_t dt$ с начальным значением $M_{\delta_1} = \mu_2$. Решением данного стохастического дифференциального уравнения на промежутке $[\delta_1;\delta_2)$ являются траектории вида

$$M_t = \mu_2 \exp(-\kappa_1(t-\delta_1)). \tag{29}$$

Для повышения адекватности модели (25)-(26) экспериментальным данным будем искать $\kappa_1(\omega)$ следующим образом. Предположим, что точка $\tilde{t} = \delta_1 + \tau_{ñð}$ принадлежит полуинтервалу $[\delta_1;\delta_2)$, т. е. $\tilde{t} < \delta_2$. Тогда потребуем, чтобы значение процесса *M* в этой точке равнялось некоторой малой величине $\varepsilon_1(\omega) > 0$, удовлетворяющей условию $\varepsilon_1(\omega) < \mu_2(\omega)$. Согласно (29), это требование описывается уравнением $M_{\tilde{t}} = \varepsilon_1$ или $\mu_2 \exp(-\kappa_1 \tau_{ñð}) = \varepsilon_1$, откуда следует формула для κ_1 (27) при $j = 1$. Поскольку при $j \geq 2$ однозначно определить значения M_{δ_j} не представляется возможным, для вычисления $\kappa_j(\omega)$ используется та же формула (27). Сложный вид формулы для нахождения параметров $\kappa_j(\omega)$ объясняется чрезвычайной сложностью гомеостатических систем, регулирующих уровень АД. Анализ экспериментальных данных показал, что нормализация АД после каждого значительного подъема происходит быстрее, чем при $\kappa_j(\omega) = \frac{1}{\tau_{ñð}}$, поэтому для адекватного описания модели был выбран экспоненциальный спад.

Для упрощения компьютерной реализации процесса *M* в качестве $\varepsilon_j(\omega)$ были выбраны случайные величины $\varepsilon_j(\omega) = \frac{\mu_{j+1}(\omega)}{10}$. Тогда случайные величины $\kappa_j(\omega)$, $j \geq 1$, равны константе

$$\kappa_j(\omega) \equiv \kappa = -\frac{1}{\tau_{ñð}} \ln(0.1). \tag{30}$$

В качестве считающего процесса *N* рассматривается точечный процесс $\pi = (\pi_t)_{t_0 \leq t \leq T}$ с постоянной интенсивностью $\gamma > 0$ и начальным значением $\pi_{t_0} = 0$. Траектории процесса π задаются как $\pi_t = \tilde{\pi}_{t-t_0}$, где $\tilde{\pi} = (\tilde{\pi}_u)_{u \geq 0}$ – стандартный пуассоновский процесс с интенсивностью γ на стохастическом базисе $\tilde{\mathrm{B}}$. Тогда уравнения (25)-(26) принимают вид:

$$M_t = M_{t_0} + \int_{t_0}^{t} \mu_{\pi_{s-}+1} d\pi_s - \kappa \int_{t_0}^{t} M_s ds, \tag{31}$$

$$dM_t = \mu_{\pi_{t-}+1} d\pi_t - \kappa M_t dt. \tag{32}$$

В связи с отсутствием полной информации о динамике АД, будем предполагать, что у случайных процессов *X* и *M* скорость спада АД одинаковая, т. е. $\lambda = \kappa$.

3.3. Анализ математической модели нормального суточного профиля артериального давления

Лемма. *Математическое ожидание случайного процесса Y, заданного уравнением (1), вычисляется по формуле*

$$E(Y_t) = C(t) + a + \frac{\gamma(\zeta_1 + \zeta_2)}{2\kappa}(1 - \exp(-\kappa(t - t_0))). \tag{33}$$

Доказательство. Математическое ожидание процесса Y по свойству математических ожиданий равно

$$E(Y_t) = E(C(t) + V_t) = E(C(t) + X_t + a + M_t) = C(t) + E(X_t) + a + E(M_t). \tag{34}$$

Необходимо вычислить математические ожидания процессов X и M.

Из уравнения траекторий процесса X (19) имеем:

$$E(X_t) = \exp(-\lambda(t - t_0))E\left(X_{t_0}\right).$$

Согласно предположению, $X_{t_0}(\omega) = 0,$ следовательно, $E(X_t) = 0.$

Найдем математическое ожидание процесса M из уравнения (31). По теореме Фубини [4] имеем:

$$E(M_t) = E\left(M_{t_0}\right) + E\left(\int_{t_0}^{t} \mu_{\pi_{s-}+1} d\pi_s\right) - \kappa \int_{t_0}^{t} E(M_s) ds. \tag{35}$$

Также в нашей модели предполагается, что $M_{t_0} = 0.$

Найдем $E(H_t)$, где $H = (H_t)_{t_0 \le t \le T}$ – случайный процесс на стохастическом базисе B с траекториями $H_t = \int_{t_0}^{t} \mu_{\pi_{s-}+1} d\pi_s$. Разложение Дуба-Мейера для стандартного пуассоновского процесса $\tilde{\pi}$ имеет вид:

$$\tilde{\pi}_u = \gamma u + \tilde{m}_u, \tag{36}$$

где $\tilde{m} = (\tilde{m}_u)_{u \ge 0}$ – скачкообразный мартингал на стохастическом базисе $\tilde{\mathrm{B}}$ с начальным значением $\tilde{m}_0 = 0,\ E(\tilde{m}_u) = 0$ и $E(\tilde{m}_u^2) = \gamma u$. Подставим в формулу (36) $u = t - t_0$, получим разложение Дуба-Мейера для траекторий точечного процесса π:

$$\pi_t = \gamma(t - t_0) + m_t,$$

где $m = (m_t)_{t_0 \le t \le T}$ – скачкообразный мартингал на стохастическом базисе B с траекториями $m_t = \tilde{m}_{t - t_0}$, начальным значением $m_{t_0} = 0$ и $E(m_t) = 0,\ E(m_t^2) = \gamma(t - t_0).$

Тогда траектории процесса H имеют вид:

$$H_t = \gamma \int_{t_0}^{t} \mu_{\pi_{s-}+1} ds + \int_{t_0}^{t} \mu_{\pi_{s-}+1} dm_s.$$

Рассмотрим на стохастическом базисе B случайный процесс $R=\left(R_t\right)_{t_0\le t\le T}$ с траекториями $R_t=\int_{t_0}^{t}\mu_{\pi_{s-}+1}dm_s$. Процесс R является мартингалом, т. к. процесс m – мартингал. Следовательно, по теореме об остановленном мартингале математическое ожидание процесса R

$$E(R_t)=R_{t_0}=0$$

По теореме Фубини математическое ожидание процесса H

$$E(H_t)=\gamma\int_{t_0}^{t}E\left(\mu_{\pi_{s-}+1}\right)ds=\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)(t-t_0)}{2}. \tag{37}$$

Далее подставим (37) в (35) и получим уравнение

$$E(M_t)=E\left(M_{t_0}\right)+\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)(t-t_0)}{2}-\kappa\int_{t_0}^{t}E(M_s)ds,$$

которое сводится к линейному неоднородному дифференциальному уравнению первого порядка методом замены переменной $E(M_t)=x(t)$:

$$\dot{x}(t)+\kappa x(t)=\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)}{2}$$

с начальным условием $x(t_0)=E\left(M_{t_0}\right)$. Решением этого уравнения является функция

$$E(M_t)=\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)}{2\kappa}+\left(E\left(M_{t_0}\right)-\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)}{2\kappa}\right)\exp(-\kappa(t-t_0)). \tag{38}$$

При $M_{t_0}=0$ формула (38) принимает вид:

$$E(M_t)=\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)}{2\kappa}\left(1-\exp(-\kappa(t-t_0))\right), \tag{39}$$

после чего остается лишь подставить (39) в (34), чтобы получить искомое уравнение:

$$E(Y_t)=C(t)+a+\frac{\gamma(\zeta_1+\zeta_2)}{2\kappa}\left(1-\exp(-\kappa(t-t_0))\right).$$

Лемма доказана.

Дисперсия процесса Y по свойству дисперсий равна

$$D(Y_t)=D(X_t)+D(M_t)$$

Дисперсия процесса Орнштейна-Уленбека $\tilde{X}$ вычисляется по формуле:

$$D\left(\tilde{X}_u\right)=\left(D\left(\tilde{X}_0\right)-\frac{\sigma^2}{2\lambda}\right)\exp(-2\lambda u)+\frac{\sigma^2}{2\lambda}. \tag{40}$$

Вывод формулы (40) авторы статьи предлагают читателю в качестве упражнения.

Следовательно, при $u=t-t_0$

$$D(X_t) = \left(D\left(X_{t_0}\right) - \frac{\sigma^2}{2\lambda} \right) \exp\left(-2\lambda(t - t_0)\right) + \frac{\sigma^2}{2\lambda}.$$

При $X_{t_0} = 0$ получим формулу:

$$D(X_t) = \frac{\sigma^2}{2\lambda}\left(1 - \exp\left(-2\lambda(t - t_0)\right)\right).$$

Дисперсия $D(M_t)$ определяется по формуле:

$$D(M_t) = E\left(M_t^2\right) - \left(E(M_t)\right)^2.$$

В силу того, что нахождение аналитической формулы для $E\left(M_t^2\right)$ является сложной математической задачей, $D(M_t)$ и $D(Y_t)$ определяются методом компьютерного имитационного моделирования путем усреднения большого количества траекторий.

Заключение

На основе данных суточного мониторинга разработана и проанализирована семимартингальная модель нормального суточного профиля артериального давления. Представленная концепция может найти применение в медицине при изучении гомеостатических систем организма, диагностике нарушений суточной кривой артериального давления пациента.

Список литературы

1. Брюханов В.М. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма / В.М. Брюханов, А.Я. Зверева // *Нефрология.* 2010, т. 14, № 3, с. 17–31.
2. Бутов А.А. *Элементы стохастического исчисления* / А.А. Бутов. Ульяновск : УлГУ, 1996.
3. Воронин И.М. Циркадный ритм артериального давления у здоровых людей и его прогностическое значение [Электронный ресурс] / И.М. Воронин, Е.А. Баженова // *Естествознание и гуманизм* : *сб. научн. трудов*; ред. Н.Н. Ильинских. Томск, 2006. Т. 3, вып. 4, с. 67–68. Режим доступа: http://www.tele-conf.ru/files/raznoe/EG-3-4-2006.rar (дата обращения: 20.04.2018).
4. Лоэв М. *Теория вероятностей*: *учебник* / М. Лоэв; пер. с англ. под ред. Ю.В. Прохорова. М.: Издательство иностранной литературы, 1962.
5. Манукян А.В. *Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у больных с артериальной гипертонией высокого риска* [*Электронный ресурс*] / А.В. Манукян, Н.Б. Сидоренкова, А.В. Лаврентьев // *MEDLINE.RU*, 2006, т. 7, № 1, с. 228–235. Режим доступа: http://medline.ru/public/art/tom7/art020pdf.phtml (дата обращения: 20.04.2018).
6. Разин В.А. *Предикторы эффективности антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью*: *дис. ... канд. мед. наук* : 14.00.06. – Самара, 2004. – 148 с.

7. Рогоза А.Н. *Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии* / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. – Н. Новгород: Петр Телегин, ДЕКОМ, 2005.
8. *Суточное мониторирование артериального давления* [*Электронный ресурс*] : *пособие для врачей*. СПб.: СПб МАПО, 2010. Режим доступа: http://docplayer.ru/52419035-Cutochnoe-monitorirovanie-arterialnogo-davleniya-posobie-dlya-vrachey.html (дата обращения: 20.04.2018).
9. *Хронобиология* [*Электронный ресурс*] // *Словари и энциклопедии на Академике*. *Большая советская энциклопедия*. Режим доступа: http://alcala.ru/bse/izbrannoe/slovar-Hk/H11710.shtml (дата обращения: 20.04.2018).
10. Цфасман А.З. *Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни* (*работе в ночное время*) / А.З. Цфасман, Д.В. Алпаев. 2-е изд., испр. и доп. М.: Репроцентр М, 2011.