

АНАЛИЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДЕКВАТНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ДИНАМИКИ ГЛИКЕМИИ

к.ф.-м.н. С.И. Лапта
(представил д.т.н., проф. А.Д. Тевяшев)

Проанализирована физиологическая адекватность базовых математических моделей углеводного обмена. Выяснено, что физиологически адекватной есть единая минимальная модель динамики гликемии в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздыванием. Все другие модели следует считать аппроксимациями процессов углеводного обмена.

Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы. Диагноз сахарного диабета (СД) медики обосновывают в основном по факту гипергликемии (натощак и после глюкозной нагрузки при проведении перорального (ПТТГ) или внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ)). При этом отдельные гликемические данные глюкозотолерантных тестов позволяют проводить лишь грубую диагностику с точностью до трех классов состояний: норма, СД и промежуточное между ними состояние с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Актуальная проблема ранней диагностики СД состоит в дифференциальной диагностике гетерогенного класса состояний с НТГ. Низкая информативность глюкозотолерантных тестов обусловлена примитивным способом анализа их данных. Поэтому уже давно предлагается повысить их диагностическую информативность, используя современные компьютерные технологии [1 – 6]. Предлагается разработать биотехническую систему (БТС) диагностики СД. В ее основе должен находиться математический имитатор процессов углеводного обмена – математическая модель, физиологически адекватно воспроизводящая их [1]. Диагностику СД и НТГ предлагается проводить по значениям параметров модели, индивидуализированной для обследуемого пациента по его гликемическим данным. Физиологическая адекватность этой модели будет служить залогом обоснованности и эффективности такой системы диагностики.

Анализ литературы. Несмотря на полувековую историю математического моделирования процессов углеводного обмена [1 – 7] вопросу физиологической адекватности предлагаемых моделей до сих пор практически не уделялось должного внимания.

Цель статьи – выяснение физиологической адекватности существующих математических моделей углеводного обмена.

Материалы и методы исследования. Все известные до последнего времени математические модели динамики гликемии и углеводного обмена по построению, области применимости, а отчасти и хронологически подразделяются на четыре достаточно обособленные группы. Первая из них состоит из модели Конарда (1953) [2] для гликемии

$$g(t) = g_0 e^{-k(t-t_0)}, \quad g_0 = g(t_0), \quad k > 0 \quad (1)$$

и ее модификации

$$g(t) = g_b + (g_0 - g_b) e^{-q(t-t_0)}, \quad g_0 = g(t_0), \quad k > 0, \quad (2)$$

где g_b – базальное значение гликемии.

Эти модели описывают спадающий участок гликемической кривой внутривенного теста толерантности к глюкозе. Предложенные медиками и используемые ими при возможности проведения внутривенного теста толерантности к глюкозе, они не оказали влияния на дальнейшие разработки математического моделирования процессов углеводного обмена, которые можно отнести ко второй группе. В ее основе находится гипотетическая интегральная модель Болье (1961) [3]. В упрощенной однокомпарментной форме она имеет вид [4]:

$$\begin{cases} V g' = f_1(g, i) + G', \\ V i' = f_2(g, i) + I', \end{cases} \quad (3)$$

где V – объем компартмента, $g = g(t)$ – гликемия, $i = i(t)$ – инсулинемия, штрих означает производную по времени, $G' = G'(t)$ ($I' = I'(t)$) – интенсивность поступления в компартмент экзогенной глюкозы (инсулина) соответственно.

Формально, в пренебрежении спецификой всасывания глюкозы в кишечнике, эти модели позволяют описание отдельных гликемических кривых ПТТГ. Третью группу моделей составляют модификации модели Бергмана–Кобелли (1979) [5], описывающие гликемическую кривую внутривенного теста толерантности к глюкозе:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = -\alpha [g(t) - g_b] - X(t)g(t), & g(0) = g_0, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -\beta X(t) + \gamma [i(t) - i_b], & X(0) = 0. \end{cases} \quad (4)$$

Здесь $g(t)$ и $i(t)$ так же, как и ранее, гликемия и инсулинемия; g_b и i_b – их базальные значения; $X(t)$ – не имеющая четкого физиологического смысла принципиально неизмеряемая величина, которую автор назвал "инсулин на периферии"; α, β, γ – числовые коэффициенты.

Позже автор попытался дополнить систему уравнений (4) третьим уравнением, описывающим динамику инсулина, но неудачно. К этой третьей группе моделей примыкает и модель Гаetano-Арино (2000) [6]:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = -\alpha g(t) - \beta i(t) g(t) + \gamma, & g(0) = g_0, \quad g(t) = g_b \quad \forall t \in [-\tau, 0]; \\ \frac{di(t)}{dt} = -\lambda i(t) + \mu \int_{t-\tau}^t g(s) ds, & i(0) = i_0. \end{cases} \quad (5)$$

К четвертой группе моделей следует отнести модель автора этой статьи (2002) [7] и ее модификации в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= (1-\alpha)f(t) - \beta^- Es(y(t-\tau)) + \beta^+ Es(-y(t-\tau)) - \mu Es(y(t-1)) - \\ &\quad - \delta Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0; \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Здесь $y(t) = g(t) - g_b$ – отклонение текущего уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b , g^* – почечный порог глюкозурии, $Es(z) = ze(z)$ – пороговая функция, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда, $f(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы, τ – время запаздывания в инерционной составляющей эндокринной регуляции, $\alpha, \beta^\mp, \mu, \delta$ – числовые параметры, причем индекс "-" у параметра β берут при положительных значениях функции $y(t)$, а "+" при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом.

Описание оригинальных исследований. Результаты. Известно, что в основе всех биохимических и физиологических явлений лежит закон действующих масс [8], математически представляющий собой дифференциальное уравнение 1-го порядка. Поэтому динамика глике-

мии должна описываться либо одним дифференциальным уравнением 1-го порядка (обыкновенным или с запаздывающим аргументом), либо системой таких уравнений.

Известно, что решение одного обыкновенного дифференциального уравнения соответствует лишь аperiodическому переходному процессу. Для описания осцилляций гликемической кривой необходимо иметь дифференциальное уравнение с запаздывающим аргументом любого порядка, либо обыкновенное дифференциальное уравнение порядка не ниже 2-го или эквивалентную ему нормальную систему обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка [8]. Нормальность такой системы уравнений для гликемии и инсулинемии означает, что скорость утилизации глюкозы определяется ее уровнем и уровнем инсулина в крови, как в модели (3). Однако известно эмпирическое правило выбора необходимой дозы инъекции инсулина для коррекции уровня гликемии: 1 Ед инсулина обеспечивает утилизацию 3 грамм глюкозы. Откуда следует, что интенсивность утилизации глюкозы пропорциональна скорости поступления инсулина в кровь. Следовательно, реальные взаимозависимости гликемии и инсулинемии нельзя описать нормальной системой обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка вида (3) или, что то же самое, их нельзя описать обыкновенным дифференциальным уравнением 2-го порядка. Первые уравнения моделей (4) и (5) также противоречат существующей взаимосвязи динамики гликемии и инсулинемии.

Выводы и перспективы дальнейших разработок. Модели (3) – (5) – номинально-содержательные описания процессов углеводного обмена, их параметрам придан неформальный физиологический смысл. Однако они также, как и модели (1), (2), непригодны для построения БТС диагностики СД ни по сути, ни с формальной точки зрения. Действительно, модели (4) и (5) не в состоянии описать даже всю гликемическую кривую внутривенного теста толерантности к глюкозе. Модель (3) воспроизводит вид отдельных гликемических кривых перорального теста толерантности к глюкозе, но лишь формально, без согласования с дозой глюкозной нагрузки.

Такая ограниченность моделей (3) – (5), присущая аппроксимациям, но не свойственная математическим моделям в полном смысле слова, обусловлена гипотетическими положениями, использованными при их построении, которые противоречат физиологическим данным. Поэтому эти модели в дальнейшем могут применяться лишь в качестве аппроксимаций процессов углеводного обмена и их следует рассматривать только как таковые.

Модель (6) соответствует физиологическим и клиническим данным. Она универсально пригодна для описания динамики гликемии при любой глюкозной нагрузке. Параметры модели (6), индивидуализированной для пациента, не зависят от дозы нагрузки. Все они имеют четкий физиологический смысл и отвечают за определенные участки гликемической кривой. Поэтому модель (6) позволяет проведение эффективной диагностики СД и НТГ. В перспективе на ее основе возможно построение БТС диагностики СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Итоги науки и техники. Математическая биология и медицина. Т. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация / Под ред. В.И. Толокнова. – М.: ВИНТИ. – 1989. – 218 с.*
2. *Conard V., Franckson J.R.M. et al. Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un "Coefficient d'assimilation glucidique" // Arch. Int. Pharmacodyn. – 1953. – 93. – P. 277 – 286.*
3. *Bolie V.W. Coeficients of normal blood glucose regulation // J. Appl. Physiol. – 1961. – V. 16. – P. 783 – 788.*
4. *Болье В. Теория глюкозо-инсулиновой обратной связи // Электроника в медицине. – Рига. – 1962. – С. 175 – 184.*
5. *Bergman R.N., Ider Y.Z. et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. – 1979. – V. 236. – P. E667 – E677.*
6. *De Gaetano A., Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. – 2000. – V. 40. – P. 136 – 168.*
7. *Лапта С.И. Феноменологические математические модели динамики уровня глюкозы в крови человека и их применение в диабетологии // Проблемы бионики. – 2002. – Вып. 56. – С. 49 – 55.*
8. *Марри Д. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. – М.: Мир. – 1983. – 398 с.*

Поступила 22.12.2003

ЛАПТА Сергей Иванович, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры высшей математики Харьковского Национального университета радиоэлектроники. В 1968 году окончил Харьковский государственный университет. Область научных интересов – математические модели биологических систем.
