

ПРОСТАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПТТГ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

О.И. Соловьёва, к.ф.-м.н. С.И. Лапта
(представил д.ф.-м.н., проф. А.Г. Нерух)

Проведена модификация математической модели перорального теста толерантности к глюкозе и получена ее новая форма в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода, которая позволяет ее применение для ранней диагностики сахарного диабета типа 2.

Постановка проблемы. Сахарный диабет (СД) – тяжелое эндокринное заболевание, распространенность которого в настоящее время составляет 6% населения промышленно развитых стран и имеет тенденцию к удвоению каждые 20 лет [1]. В 85 – 90% случаев он имеет второй тип, обусловленный резистентностью тканей организма человека к инсулину (СД2). Он характерен многолетними латентными, обычно поздно диагностируемыми формами, сопровождающимися при этом смертельно опасными сосудистыми и неврологическими осложнениями. Поэтому совершенствование ранней, своевременной диагностики СД2, является актуальной проблемой не только медицинского, но и социального характера. Одним из наиболее перспективных направлений ее решения является получение диагностических характеристик регуляции углеводного обмена пациента путем компьютерной обработки его гликемических данных перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) на основе математической модели динамики гликемии [2].

Анализ литературы. Хотя математическому моделированию динамики гликемии посвящено уже значительное число публикаций [2 – 6], в большинстве из них [2] представлены физиологически неадекватные модели [3]. Их применение для реальной диагностики СД2 и их дальнейшее развитие не представляются возможными. В плане совершенствования наиболее перспективной является, по-видимому, самая простая модель ПТТГ в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода, которая адекватно, но лишь формально описывает временную зависимость гликемии [5]. Эффективной в приложениях оказалась модель динамики гликемии, представляющая собой дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом [4]. На ее основе был разработан трехпараметрический метод ранней диагностики

СД2 [6]. Однако эта модель содержит избыточное число параметров, не участвующих в предложенном методе диагностики, но требующих излишних затрат вычисления их значений в процессе индивидуализации по клиническим данным пациента. По-видимому, компьютерная диагностика СД2 без ухудшения ее качества может быть осуществлена экономнее с более простой моделью, чем модель из работ [4, 6].

Цель статьи. Разработка простой математической модели ПТТГ, на основе которой будет возможна ранняя диагностика СД2.

Описание оригинальных исследований. Результаты. Получить эту модель динамики гликемии удобно путем модификации модели ПТТГ в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода [5]. Для возможности использования ее в практической ранней диагностике СД2 было проведено ее усовершенствование для согласования с перорально вводимой дозой глюкозной нагрузки.

При этом учтена функция всасывания глюкозы в кишечнике, которую в интегральном виде в соответствии с (2) [6] можно представить формулой

$$\varphi(t) = \frac{D}{T - d/2 + 1/m} \begin{cases} 0, & t < 0; \\ t^2/2d, & 0 \leq t < d; \\ t - d/2, & d \leq t < T; \\ T - d/2 + [1 - \exp(-m(t - T))]/m, & t \geq T, \end{cases} \quad (1)$$

где D – доза перорально принятой глюкозы, нормированная на 100 мл крови; d – время (в минутах) переходного процесса окончательного заполнения кишечного тракта раствором глюкозы и достижения интенсивностью ее всасывания в кровь максимально возможного значения; T – момент времени, начиная с которого интенсивность ее всасывания в кровь определяется невосполнимым остаточным ее количеством.

Кроме того, был проведен учет быстрой инсулинозависимой утилизации глюкозы, обусловленной скоростью ее поступления в кровь и характеризуемой параметром α .

Известно, что при латентных формах СД2 уровень гликемии даже после пероральной глюкозной нагрузки не превышает 200 мг% (мг глюкозы в 100 мл крови). Поэтому в модели можно не учитывать безинерционную составляющую утилизации глюкозы, которая оказывает заметное влияние лишь при очень высокой гипергликемии [4]. Кроме того, в отличие от явного СД2 его латентные формы так же, как и норма не сопровождаются глюкозурией, поэтому ее также можно не учитывать в модели.

В результате был получен следующий, окончательный вид уравнения ПТТГ, обобщающий уравнение (10) работы [5]:

$$g(t) = g_b + (1 - \alpha)\varphi(t) - \beta \int_0^{t-\tau} [g(s) - g_b] ds, \quad (2)$$

где g_b – базальное значение гликемии (натощак); β – параметр; τ – время запаздывания в инсулиновой регуляции, которая является главной в эндокринной регуляции гликемии.

Это уравнение существенно проще, чем соответствующее уравнение (1) работы [6]. При этом параметры g_b и α в них полностью идентичны. Одному параметру β модели (2) в уравнении (1) [6] соответствуют три параметра: β^- , β^+ и γ . При этом в результирующем диагностическом анализе в работе [6] они используются лишь в интегральном виде $\beta = \beta^- + \gamma$. Таким образом, одинаково обозначенные диагностические параметры β в данной работе и в работе [6] имеют близкий, но не идентичный смысл. Аналогично, параметры τ хотя имеет сходный смысл в обеих моделях, однако, это разные, в принципе, не обязательно совпадающие величины.

Благодаря запаздыванию на $\tau \in \mathbb{N}$ минут в верхнем пределе интеграла в уравнении (2) его решение при заданных значениях параметров g_b , α , β и τ может быть легко найдено численно в последовательных узлах сетки, равноотстоящих на 1 минуту, стандартными методами вычисления определенного интеграла с наперед заданной точностью. Значения подинтегральной функции в промежуточных точках при этом интерполируются по найденным ранее ее значениям в узлах сетки, используя формулы Ньютона, в том числе в конце таблицы [7].

Проверка адекватности и эффективности модели ПТТГ (2) была проведена на клиническом материале, представленном ранее в работе [6]. Числовые значения параметров модели (2) находились аналогично работе [6] стандартными методами оптимизации в процессе минимизации значения целевой функции, имеющей смысл среднеквадратического отклонения теоретических расчетных гликемических значений от соответствующих им клинических данных, с использованием пакета расширения MatLab 6.5. Maximization (программа Lsqcurvefit).

В табл. 1 в качестве примера приведены результаты автоматизированной компьютерной обработки наборов гликемических данных (натощак, через 30 минут после перорального приема глюкозы, через 60, 120, 180 и 240 минут) двух типичных пациентов по двум программам, соответствующих модели (2) и модели (1) из работы [6]. Соответствующие им клинические данные и расчетные гликемические кривые для наглядности приведены на рис. 1 (сплошные кривые дает модель

(2), штрихованные – модель (1) [6]. При этом затраты машинного времени на вычисления по программе модели (2) оказались на порядок меньше, чем в случае модели (1) работы [6].

Таблица 1

Результаты компьютерной обработки наборов гликемических данных

Параметры моделей	Порядковый № пациента (вектор гликемических данных)			
	1 (89,131,119,109,101,95)		2 (92,163,195,110,74,92)	
	Значения параметров модели		Значения параметров модели	
	Модель (2)	Модель(1) [6]	Модель (2)	Модель (1) [6]
g_b	89	89	92	92
α	0,977	0,965	0,940	0,928
β	0,00730	0,01048	0,01420	0,01420
τ	50	1	50	46
β^-	–	0,00524	–	0,01420
β^+	–	0	–	0,03870
γ	–	0,00524	–	0

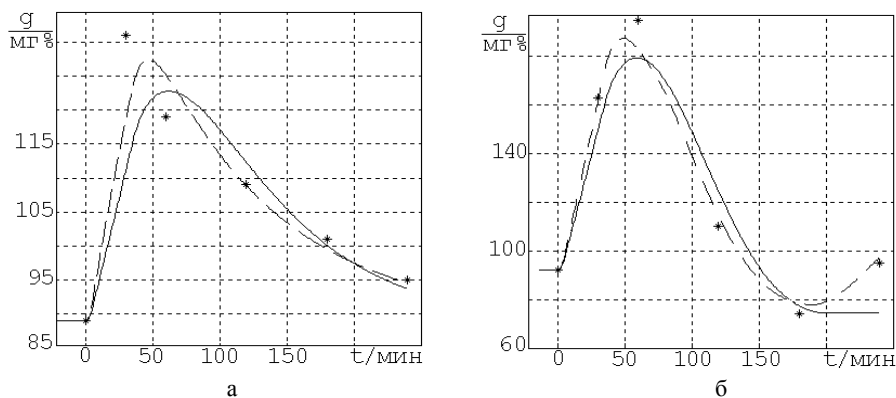


Рис. 1. Расчетные гликемические кривые для данных табл. 1

Из рис. 1 следует, что обе модели достаточно хорошо и близко друг к другу воспроизводят клинические данные в первые 180 минут, значения которых являются наиболее важными для ранней диагностики СД2. Странное на первый взгляд различие в полученных значениях параметра α при автоматизированной индивидуализации двух моделей по одним и тем же клиническим данным поясняет рис. 1. При аппроксимации набора клинических точек решениями двух достаточно близких, но принципиально разных уравнений естественно, что получаются расчетные гликемические кривые с разной высотой подъема. Следует заме-

тить, что величина подъема штриховой кривой всегда выше, чем у сплошной. Параметр α , как известно [6], формально отвечает за подъем гликемической кривой: чем больше значение α , тем ниже кривая, что наглядно подтверждается на рис. 1. Представляет интерес также то, что значения параметров β (принципиально разных) в двух моделях одного и того же пациента тем больше отличаются друг от друга, чем менее нормальными являются его клинические данные.

Однако, несмотря на отмеченные различия, обе модели динамики гликемии при ПТТГ (2) и (1) [6], индивидуализированные по клиническим данным пациента, качественно одинаково описывают состояние системы регуляции гликемии у него и, следовательно, одинаково успешно могут быть использованы для ранней диагностики СД2. Диагностика СД2 по значениям параметров модели (2) будет, по-видимому, столь же эффективной, как и метод, предложенный в работе [6], однако более быстрой и экономной. Разумеется, при этом потребуются разработка своих новых критериев диагностики, отличных от тех, которые приведены ранее в работе [6].

Выводы. Получена новая математическая модель ПТТГ в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра 2-го рода. По своим качествам она близка к аналогичной модели из работы [6], однако превосходит ее в простоте и удобстве в работе. Поэтому в перспективе на ее основе возможно построение автоматизированной диагностики СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И.. *Диабетология*. – М.: Медицина. – 2000. – 672 с.
2. *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.
3. Лапта С.И. *Анализ физиологической адекватности математических моделей углеводного обмена и динамики гликемии // Системы обработки информации*. – Х.: ХВУ. – 2004. – Вып. 2. – С. 42 – 46.
4. Лапта С.И., Лапта С.С. *Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозотолерантного теста // Проблемы бионики*. – Х.: ХТУРЭ. – 2000. – Вып. 52. – С. 52 – 57.
5. Лапта С.И. *Новая форма минимальной модели динамики гликемии в виде обобщенного интегрального уравнения Вольтерра второго рода и его аналитическое решение // АСУ и приборы автоматики*. – 2003. – Вып. 123. – С. 67 – 71.
6. Лапта С.И., Лапта С.С. *Компьютерная ранняя диагностика сахарного диабета методами математического моделирования // АСУ и приборы автоматики*. – 2004. – Вып. 128. – С. 52 – 61.
7. Крылов В.И., Бобков В.В., Монастырский П.И. *Вычислительные методы*. – М.: Наука. – Т. 1. – 1976. – 303 с.

Поступила 11.10.2004

СОЛОВЬЁВА Ольга Игоревна, ст. преп. ХУВС. В 2001 году окончила ХНУРЭ.
Область научных интересов – математическое моделирование.

ЛАПТА Сергей Иванович, канд. физ.-мат. наук, доцент каф. ВМ ХНУРЭ. В 1968 году
окончил физфак ХГУ. Область научных интересов – математическое моделирование.
