

УДК 519.95:612.018

С. И. ЛАПТА, С. С. ЛАПТА

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА

Необходимость в математической модели перорального глюкозотолерантного теста появилась давно в связи с его применением в диагностике сахарного диабета и потребностью в повышении ее точности. Однако известные минимальные модели этого теста [1-3] физиологически неадекватны даже в первом грубом приближении. Всеохватывающая интегральная модель [4] столь громоздка, что она нуждается в настройке по тем же минимальным моделям. До сих пор не было эффективной математической модели перорального глюкозотолерантного теста, описывающей его в целом. Особую актуальность проблема моделирования перорального глюкозотолерантного теста приобрела в последнее время в связи с выделением в 1979 г Комитетом экспертов ВОЗ по сахарному диабету нарушения толерантности к глюкозе в отдельный клинический класс и последующим подтверждением этой классификации в 1985 году [7]. Такое решение обусловлено как эпидемиологической обстановкой, сложившейся с данным заболеванием [8], так и выяснением опасности его тяжелых поздних осложнений, тех же, что и при сахарном диабете [9].

Пероральный глюкозотолерантный тест – основной, самый простой, физиологичный и надежный в диагностике сахарного диабета – состоит в измерении уровня глюкозы в цельной капиллярной крови натощак и затем еще несколько раз после приема внутрь глюкозной нагрузки 25-75 г. В норме базальный уровень глюкозы натощак составляет 60-100 мг% (60-100 мг глюкозы на 100 мл крови) [7, 10]. Заметим, что при определении гликемии в стационарных лабораторных условиях обычно используют плазму венозной крови, в которой уровень глюкозы всегда на 10-15 % выше, чем в цельной капиллярной крови [7, 10]. Через полчаса-час после приема глюкозы ее уровень в крови возрастает до максимального значения 120-160 мг% [10]. Еще через час он снижается практически до базального. В последующие два часа наблюдается слабая гипогликемия с повторным выходом на базальный уровень к концу четвертого часа (рис. 1) [11].

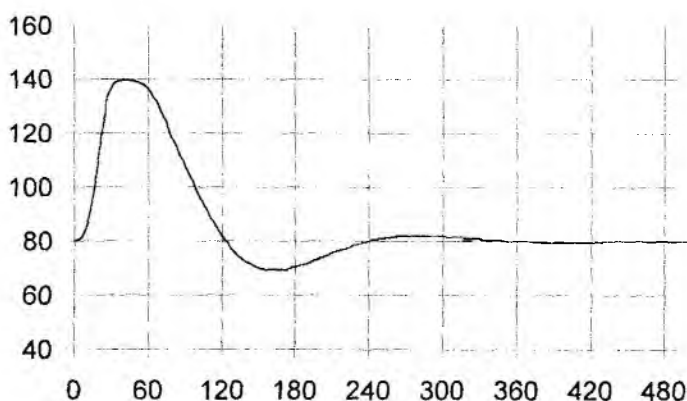


Рис. 1.

Дальнейшее поведение гликемической кривой не представляло интереса для медиков и физиологов. Принято считать, что в норме спустя четыре часа после глюкозной нагрузки гликемическая кривая окончательно выходит на базальный уровень. Заметим, что наличие у нормальной гликемической кривой гипогликемической фазы, хотя и относительно слабо выраженной, имеет столь большое принципиальное физиологическое значение, что его недопустимо не учитывать при моделировании.

Если уровень глюкозы натошак (при двух–трех повторных определениях) больше 120 мг%, а через два часа после глюкозной нагрузки более 200 мг%, что сопровождается глюкозурией, диагностируется сахарный диабет [7].

Все промежуточные состояния гликемии без какого-либо различия трактуются сейчас как преддиабет или нарушение толерантности к глюкозе [7]. Однако они в свою очередь нуждаются в отдельном исследовании с диагностикой и соответствующей дифференцировкой, т. е. в более точном, чем раньше, анализе результатов перорального глюкозотолерантного теста. Предлагаемая ниже его математическая модель может помочь в решении этой проблемы.

При построении модели перорального глюкозотолерантного теста будем исходить из следующих положений. Для обеспечения практической эффективности модель должна быть минимальной и описывать лишь динамику гликемии в капиллярной крови. Участие в процессе регуляции уровня глюкозы в крови многочисленных факторов, включая также и инсулин, возможно описывать опосредованно, в конечном итоге через саму глюкозу.

Из общих физиологических соображений вытекает первый порядок самой минимальной модели динамики гликемии в крови.

Реализация такого формального подхода, не учитывающего сложную внутреннюю структуру механизма регуляции уровня глюкозы в крови, однако, с последовательным прослеживанием физиологической адекватности описания приводит к модели не просто типа "черного ящика", а к эффективной функционально-феноменологической модели перорального глюкозотолерантного теста.

Известно, что в результате биохимических и физиологических процессов уровень глюкозы в крови при любых возмущениях со временем обязательно возвращается к некоторому исходному, присущему данному пациенту, базальному значению. В этой связи можно считать, что – ауторегуляция, обеспечиваемая нейрогормональными средствами, в целом осуществляется по принципу обратной отрицательной связи, характер которой качественно изменяется в зависимости от поступления в кровь экзогенной глюкозы. В норме динамика гипер- и гипогликемических отклонений уровня глюкозы от базального значения, их физиологическая значимость и интенсивность регуляции и контррегуляции характеризуются резкой несимметричностью. Вернее, на квазисимметричную базальную регуляцию, осуществляемую, с одной стороны, посредством инсулина, а с другой – целого набора контррегуляторных гормонов, накладывается экстренная усиленная односторонняя регуляция соответствующим мощным выбросом в кровь секреции инсулина в ответ на посталиментарную гипергликемию. Поэтому, описывая механизм регуляции уровня глюкозы в крови формально на языке обратной отрицательной связи, также удобно выделить два отдельных канала регуляции, каждый со своим управляющим сигналом. Первый из этих каналов, обеспечивающий квазисимметричную регуляцию, действует постоянно. Управляющим сигналом в нем является само отклонение текущего уровня глюкозы $g(t)$ от его базального значения g_B ,

т. е. рассогласование $y = y(t) = g(t) - g_B$. Соответствующая парциальная скорость возвращения уровня глюкозы к базальному значению является функцией рассогласования с противоположным знаком $-F(y)$. Как легко можно убедиться, эта функция – нечетная, обращается в нуль в нуле, при положительном значении аргумента принимает положительное значение и возрастает по модулю с увеличением модуля аргумента.

Второй, экстренный, односторонний, канал обратной отрицательной связи, качественно усиливающий ее, включается лишь в моменты поступления в кровь экзогенной глюкозы. Управляющим сигналом в этом канале служит интенсивность ее поступления $f(t) \geq 0$. Отсюда следует, что соответствующая парциальная скорость изменения уровня глюкозы в крови является всегда отрицательной функцией аргумента $f(t): -\Phi(f(t))$. Сама функ-

ция $\Phi(f(t))$ при этом обращается в нуль в нуле, всегда положительна и, как следует из общих соображений, монотонно возрастает, принимая всюду значения меньше, чем аргумент. Нетрудно видеть, что перечисленным условиям удовлетворяет лишь линейная функция с нулевым свободным членом: $\Phi(f(t)) = \alpha\Phi(f(t))$, где $0 < \alpha < 1$.

С учетом возможной глюкозурии при превышении почечного порога и поступления экзогенной глюкозы динамику изменения ее уровня в крови можно описать уравнением

$$g'(t) = f(t) - F(y(t)) - \alpha f(t) - \gamma Es(g(t) - g^*), \quad (1)$$

где t – текущее время, мин, g^* – почечный порог глюкозурии,

$Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда, $\gamma > 0$ – числовой коэффициент; все величины нормированы на 100 мл крови.

Если уравнение (1) рассматривать как обыкновенное дифференциальное уравнение 1-го порядка, то описываемый им переходной процесс, как легко видеть, носит апериодический, монотонный характер, что не соответствует слабоосцилляционному поведению нормальной гликемической кривой перорального глюкозотолерантного теста (см. рис. 1). При таком подходе модель, описываемая уравнением (1), противоречит критерию формы идентификации структуры функционального моделирования [6]. Не замечая этого противоречия, в работе [3], по сути, ограничились моделированием лишь резко спадающей части нормальной гликемической кривой глюкозотолерантного теста. Предложенная специально для устранения данного противоречия модель Болье [1], содержащая систему двух обыкновенных линейных дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно глюкозы и инсулина, как легко видеть, также не может иметь осцилляционных решений. Это противоречие было, как бы устранено чисто формальным переходом к обыкновенному дифференциальному уравнению 2-го порядка, допускающему осцилляционное решение [6]. Такое разрешение проблемы не устранило противоречия, а лишь перенесло его из одного критерия (формы) в другой – (адекватности математической модели исследуемому объекту), которым, как полагают [6], допустимо пренебречь в прикладных задачах.

Отмеченное противоречие можно легко преодолеть в соответствии со всеми критериями идентификации структуры функционального моделирования, если рассматривать уравнение (1) не как обыкновенное дифференциальное, а как дифференциально-разностное уравнение запаздывающего вида

$$g(t) = (1 - \alpha)f(t) - F(y(t - \tau)) - \gamma Es(g(t) - g^*), \quad (2)$$

где τ – некоторое время запаздывания в стационарной обратной отрицательной связи системы ауторегуляции уровня глюкозы в крови, которое, вообще говоря, не обязательно одно и то же при положительных и отрицательных значениях рассогласования y . Известная некоторая инерционность этой системы ауторегуляции [9] служит физиологическим обоснованием такому подходу.

Общая теория дифференциально-разностных уравнений хорошо развита [12]. В отличие от уравнения (1), уравнение (2) для получения частного решения требует задания не только начального условия, а также так называемой начальной функции $\varphi(t)$ на промежутке $-\tau \leq t \leq 0$. Имеется общий метод решения таких уравнений – метод шагов (последовательного интегрирования) на каждом интервале длиной, равной времени запаздывания.

Уже из самого вида уравнения (2) легко видно, что оно допускает решение, характер которого соответствует нормальной гликемической кривой перорального глюкозотолерантного теста. Действительно, полагая для простоты начальную функцию $\varphi(t)$ тождественно равной значе-

нию g_B , получим на первом шаге при $0 \leq t \leq \tau$ $g(t - \tau) = g_B$ и $y(t - \tau) = 0$, соответственно $F(y(t - \tau)) \equiv 0$. При этом в отсутствии глюкозурии скорость изменения уровня глюкозы $g'(t)$ просто равна интенсивности поступления экзогенной глюкозы с множителем $1 - \alpha$, так что фун-

кция $g(t)$ растет по закону $g_B + (1 - \alpha) \int_0^t f(s) ds$. Начиная с момента времени $t = \tau$, скорость $g'(t)$

является уже разностью положительной величины $(1 - \alpha)f(t)$ и все возрастающей пока также положительной функции $F(y(t - \tau))$. В результате возрастание функции $g(t)$ замедляется и ее график выполаживается. Если к тому же прекратится поступление экзогенной глюкозы, то скорость $g'(t)$ станет отрицательной и кривая $g(t)$ пойдет резко вниз. Заметим, что при подходе величины $g(t)$ к базальному уровню g_B ее отрицательная скорость изменения $g'(t)$ будет все еще велика по модулю соответственно значительно большему значению рассогласования $y(t - \tau)$. Следовательно, равновесное базальное значение g_B будет пройдено функцией $g(t)$ в момент времени t_1 со скоростью, определяемой значением уровня глюкозы в момент времени $t_1 - \tau$ (см. рис. 1). В свою очередь, прохождение уровня глюкозы через базальное значение g_B в момент времени t_1 приближается к нулевой скорости его изменения лишь в момент времени на τ минут позже, т. е. при $t = t_1 + \tau$. На графике этот момент времени обозначен t_2 (см. рис. 1). В ближайшие последующие моменты времени $y(t - \tau) < 0$, соответственно скорость изменения уровня глюкозы $g'(t) > 0$, т. е. он возрастает. Скорость $g'(t)$ будет оставаться положительной и в момент времени t_3 повторного прохождения функцией $g(t)$ через базальное значение. Это равновесное состояние уровня глюкозы в момент времени t_3 определит его нулевую скорость изменения в момент времени $t_4 = t_3 + \tau$, после которого скорость $g'(t)$ вновь станет отрицательной и функция $g(t)$ снова будет убывать и т. д.

Следует заметить, что определенная инерционность, присущая всем физиологическим процессам, требует последовательного учета соответствующего запаздывания. Пренебрегая запаздыванием во втором экстренном канале обратной отрицательной связи, где оно мало и непринципиально, учтем его в процессе глюкозурии. Здесь запаздывание обусловлено конечным временем распространения возмущения концентрации глюкозы по кровеносной системе. Учитывая, что за одну минуту сердце человека перекачивает практически весь наличный объем крови, и полагая, что за один такой пассаж происходит ее полное перемешивание, можно принять время запаздывания при глюкозурии равным одной минуте.

Согласно физиологическим данным, вся принятая перорально глюкоза за время до одного часа полностью всасывается в тонком кишечнике и поступает в кровь, а затем уже в остальные органы. Интенсивность ее поступления в кровь удобно смоделировать модифицированной гауссовой кривой:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{Q}{\sigma\sqrt{2\pi}} \left[\exp\left(-\frac{(t-a)^2}{2\sigma^2}\right) - \exp\left(-\frac{a^2}{2\sigma^2}\right) \right], & 0 \leq t < 2a, \\ 0, & t \geq 2a \end{cases},$$

где $2a$ – время процесса поступления в кровь экзогенной глюкозы; σ^2 – дисперсия; Q – доза или количество поступившей экзогенной глюкозы в пересчете на 100 мл крови (в случае $a \geq 3\sigma$).

Разложив функцию $F(y(t))$ в ряд по степеням аргумента отдельно при положительных и при отрицательных его значениях и ограничиваясь линейным приближением, получим уравнение для рассогласования $y(t)$:

$$\begin{aligned} y'(t) &= (1 - \alpha)f(t) - \beta^{\mp} y(t - \tau^{\mp}) - \gamma Es(y(t - 1) + g_B - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t \leq 0, \end{aligned} \quad (3)$$

где индекс "–" берется при положительных значениях функции $y(t)$; а "+" – при ее отрицательных значениях; α – коэффициент интенсивности утилизации глюкозы, контролируемой инсулином, при ее экзогенном поступлении; $\beta^{\mp} > 0$ – параметры интенсивности обратной отрицательной связи в системе регуляции уровня глюкозы в крови; $\tau^{\mp}$ – время запаздывания в этой системе регуляции, обладающей инерционностью (β^- и τ^- – коэффициент интенсивности и время запаздывания в базальной гипогликемической регуляции, осуществляемой инсулином при гипергликемических отклонениях уровня глюкозы в крови от базального значения, β^+ и τ^+ – коэффициент интенсивности и время запаздывания в базальной гипергликемической регуляции при гипогликемических отклонениях, осуществляемой контррегуляторными гормонами в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза); γ – параметр, характеризующий интенсивность глюкозурии при превышении концентрации глюкозы в крови почечного порога реабсорбции.

В каждый момент времени t это уравнение с начальной функцией (3) сводится к элементарной задаче нахождения неизвестного значения функции $y(t)$ по ее известной производной:

$$y(t) = \int_0^t [(1 - \alpha)f(s) - \beta^{\mp} y(s - \tau^{\mp}) - \gamma Es(y(s - 1) + g_B - g^*)] ds. \quad (4)$$

Интеграл в правой части формулы (4) вычисляется с помощью квадратурной формулы.

Согласно данному алгоритму была составлена программа вычислений на ПЭВМ, по которой проводится численный анализ. В процессе численных экспериментов методами идентификации математических моделей биологических систем находят числовые значения параметров задачи, соответствующие клиническим гликемическим данным. Эти параметры имеют конкретный физиологический смысл, численные значения каждого из них определяют вид гликемической кривой на соответствующем ее участке. Величина параметра α , второго по значимости после базального уровня гликемии в диагностике состояния регуляции углеводного обмена, определяет максимум посталиментарного подъема гликемии. Параметры β^- и τ^- , каждый в отдельности, определяют первую фазу переходного процесса (понижения уровня гликемии), β^+ и τ^+ – соответственно вторую его фазу (последующего подъема уровня гликемии). Значения параметров γ и g^* находятся по данным глюкозурии и существенны лишь при глубоких нарушениях регуляции углеводного обмена типа сахарный диабет. В качестве примера проведена идентификация коэффициентов модели по клиническим данным перорального глюкозотолерантного теста в норме, взятым из работы [13]. Глюкозной нагрузке в 30 г и гликемическим значениям в плазме крови $g_B = 90 \pm 3$ мг%, $g(30) = 146 \pm 6$ мг%, $g(60) = 147 \pm 9$ мг%, $g(120) = 93 \pm 6$ мг%, $g(180) = 77 \pm 4$ мг% соответ-

ствуют значения коэффициентов модели: $\alpha = 0,8577$, $\beta^{\mp} = 0,017 \frac{1}{\text{мин}}$, $\tau^{\mp} = 40$ мин,

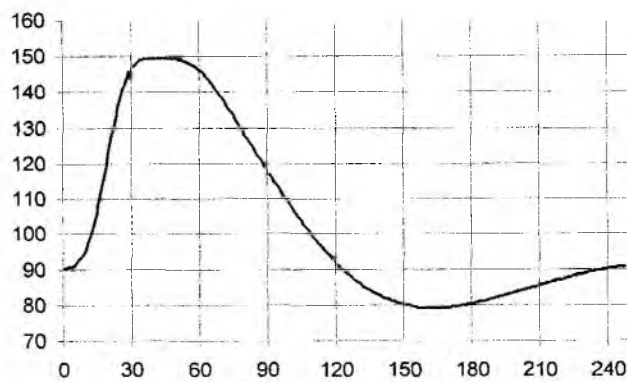


Рис. 2.

$\gamma = 0,0091$, $g^* = 170 \text{ мг\%}$, $Q = 600 \text{ мг\%}$, $a = 21 \text{ мин}$, $\sigma = 7 \text{ мин}$. При сопоставлении расчетной гликемической кривой с клиническими данными (рис. 2) очевидна очень высокая степень их согласованности, что с учетом воспроизведения всех качественных особенностей гликемической кривой позволяет считать предлагаемую модель физиологически адекватной.

Таким образом, по численным значениям параметров модели, определяемым по клиническим данным перорального глюкозотолерантного теста, можно проводить достаточно точную дифференцировку разных случаев нарушений толерантности к глюкозе. Это позволяет принципиально улучшить раннюю диагностику сахарного диабета. Появляется возможность строить более определенные заключения о перспективах нормализации состояния с данным конкретным нарушением толерантности к глюкозе либо о его поздних сосудистых осложнениях и развитии сахарного диабета.

Список литературы: 1. Bolie V.W. Coefficients of normal blood glucose regulation // J. Appl. Physiol. 1961, Vol. 16. P. 783- 788. 2. Bergman R.N., Cobelli C. Minimal modeling, partitional analysis and the estimation of insulin sensitivity // Fed. Proceedings. 1980. Vol. 39. P. 110-115. 3. Древаль А.В. Анализ результатов перорального теста толерантности к глюкозе с помощью математической модели // Лабораторное дело. 1985, № 12, С. 737-741. 4. Albisser A.M., Spencer W. J. Electronics and the diabetes // IEEE Trans. Ser. BME. 1982. Vol. 29, № 4. P. 239-248. 5. Математическая теория системы сахара крови / Ю.Г. Антомонов, С.И. Кифоренко, И.А. Микульская, Н.К. Пароконная. К.: Наукова думка, 1971. 83с. 6. Методы математической биологии / Под ред. В.М. Глушкова. // Кн. 4: Методы идентификации математических моделей биологических систем. К.: Вища школа, 1982. 191 с. 7. Сахарный диабет: Доклад Исследовательской группы ВОЗ // Серия технических докладов ВОЗ, № 727. М.: Медицина, 1987. 126 с. 8. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология нарушений толерантности к глюкозе // Проблемы эндокринологии. 1999. N. 45, № 2. С. 48-52. 9. Сахарный диабет / П. Петридес, Л. Вайсс, Г. Леффлер, О. Вийланд. Москва. 9а. Albisser A.M., Spencer W. J. Electronics and the diabetes // IEEE Trans. Ser. BME. 1982. Vol. 29, № 4. P. 239-248. 10. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица. М.: Медицина, 1986. 356 с. 11. Биохимия человека: В 2-х т. / Р. Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. М.: Мир, 1993. Т. 1. 384 с. 12. Эльсгольц А.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука. 1971. 296 с. 13. Дзеранова Н.Я., Шлимович П.Б. Динамика уровня иммунореактивного инсулина в плазме крови после приема внутрь разных количеств глюкозы // Проблемы эндокринологии. 1971. Т. 17, № 3. С. 14-17.

Поступила в редколлегию 15.06.2000