

УДК 519.95:612.018

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДИНАМИКИ ГЛИКЕМИИ В ЭКТЕРОЛОГИИ

С.И. ЛАПТА, С.С. ЛАПТА

На основе оригинальной математической модели динамики гликемии предложен метод косвенного нахождения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента. Использование компьютерной обработки клинических данных перорального и внутривенного тестов, определяющих толерантность к глюкозе, позволяет восстановить вид данной функции.

On the basis of original mathematical model of glycemie dynamics the indirect method for determining a value of function of glucose absorption in the patient's intestinal tract is proposed. Using computer processing of the clinical data of the oral and intravenous tests determining the tolerance to a glucose allows to restore strict form of the function.

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина имеет особую характерную тенденцию все более тесной интеграции с точными техническими науками. Пока что это проявляется в основном в механическом оснащении медицины современными наукоемкими техническими средствами и компьютерной техникой, а также в их простом использовании, которое не затрагивает глубоко ее основ, подходов и методов. Даже этот начальный этап интеграции дал медицине мощный толчок в развитии, обусловил появление принципиально новых методов, разрешил повысить качество диагностики и терапии заболеваний. Безусловно, что возможное в дальнейшем привлечение к решению проблем медицины аналитических и численных методов математики позволило достичь еще больших успехов. Математическое описание физиологических процессов, использование математического моделирования в диагностике и терапии окончательно приблизят медицину к уровню точных наук. Заложенные в основу математических моделей клинический опыт, интуиция и мастерство лучших врачей станут доступными для всех медиков, основой для разработки эффективной медицинской техники нового поколения – биотехнических систем диагностики и терапии заболеваний.

В данной работе рассматривается математическое моделирование функции всасывания глюкозы кишечником.

1. ПОСТАНОВКА И АКТУАЛЬНОСТЬ РАССМАТРИВАЕМОЙ ПРОБЛЕМЫ

Энтеральная недостаточность – полиэтиологическое заболевание тонкой кишки, которое характеризуется развитием воспалительно-дистрофических процессов, дисрегуляторными изменениями, атрофией слизистой оболочки тонкой кишки различной степени,

нарушениями всех функций тонкой кишки, в первую очередь – пищеварения и всасывания [1]. Среди обширного множества различных кишечных заболеваний, объединенных этим термином, есть редкие, очень редкие, но есть и широко распространенные: дефицит лактазы, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит. Эти заболевания в большинстве идентифицированы и описаны в медицине совсем недавно – всего 100...50 лет назад и менее. Только в последнее время сформировался комплексный взгляд на проблему энтеральной недостаточности, ее диагностики и терапии, введена единая классификация и терминология [1].

Углеводы играют ведущую роль в энергетическом обмене организма человека. В типичной диете европейцев и американцев они составляют 60% калорий, в некоторых странах их доля в питании еще выше [2]. Несмотря на разнообразие видов углеводов и их пищевых источников, конечными продуктами пищеварения, всасывающимися в кишечнике в кровь, являются простые сахара: в основном глюкоза [1, 2].

Недавнее введение в практику терапии сахарного диабета, атеросклероза и ожирения фармацевтических препаратов-ингибиторов ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ослабляющих процессы пищеварения и абсорбции глюкозы в кровь у пациента [1, 3], повысило актуальность их всестороннего исследования в норме и в патологии.

2. ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДАННОЙ ПРОБЛЕМЕ, НЕ РАЗРЕШЕННЫЕ РАНЕЕ ЕЕ АСПЕКТЫ

До последнего времени не было известно ни прямых, ни косвенных методов количественного измерения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике. При этом для качественного косвенного ее исследования уже давно был предложен метод «сахарных

нагрузок», который состоит в измерениях уровня гликемии в течение проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [4]. В норме, если после перорального приема 75 г глюкозы уровень гликемии через полчаса–час увеличивается на 40–60 мг% с базального значения в 60–100 мг% (60–100 мг глюкозы на 100 мл крови) и возвращается к исходному значению через 2 часа (рис. 1, кривая 1).

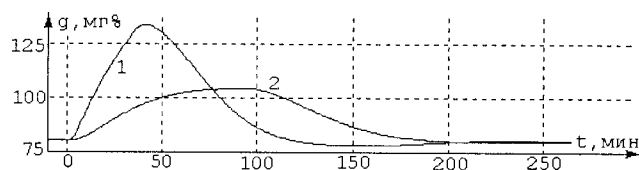


Рис. 1. Сравнение гликемических кривых ПТТГ со стандартной глюкозной нагрузкой, принятой в нулевой момент времени при нормальном функционировании нейрогормональной системы ауторегуляции уровня гликемии и различном состоянии функции всасывания глюкозы в ЖКТ: кривая 1 соответствует нормальному всасыванию, 2 – малъабсорбции [5]

О расстройстве кишечной абсорбции качественно можно судить по уплощению гликемической кривой за счет понижения и удлинения ее подъема (рис. 1, кривая 2). Однако известно, что подобный эффект может наблюдаться не только при малъабсорбции, но и при ускоренном усвоении углеводов печенью или мышцами. Чтобы учесть все эти факторы, было предложено сравнивать кривые толерантности к глюкозе при введении ее перорально и внутривенно [5]. Плоская кривая при ПТТГ и нормальная кривая при внутривенном тесте толерантности к глюкозе (ВТТГ) свидетельствуют о нарушении всасывания, но также только качественно. Поэтому метод «сахарных нагрузок» так и не был внедрен в клиническую практику диагностики малъабсорбции. Его заменили на более удобную аналогичную, но неадекватную процедуру с искусственным сахаром *D*-ксилозой, который не участвует в углеводном обмене и в отличие от глюкозы в норме экскретируется с мочой [1].

3. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И МЕТОДЫ ЕЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Автором данной статьи недавно была предложена оригинальная эффективная математическая модель динамики гликемии, которая универсально описывает гликемические кривые при любой глюкозной нагрузке [6]. Применение этой модели позволяет превратить известный метод «сахарных нагрузок» исследования малъабсорбции по клиническим данным ПТТГ и ВТТГ из качественного метода в количественный. Цель статьи состоит в разработке метода косвенного определения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике по данным ПТТГ и ВТТГ при их компьютерной обработке на основе авторской математической модели динамики гликемии автора [6]. Очевидно, что при проведении индивидуализации модели динамики гликемии по клиническим данным одного и того же

пациента в случаях ПТТГ и ВТТГ значения всех ее параметров, не связанных со способом введения глюкозы, должны совпадать. Это позволяет по известной контролируемой функции поступления в кровь при ВТТГ восстановить ее неизвестный вид при ПТТГ.

В самом общем случае математическая модель динамики гликемии [6] имеет вид:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} = & (1 - \alpha_v)f_v(t) + (1 - \alpha_p)f_p(t) - \\ & - \beta^- Es(y(t - \tau)) + \beta^+ Es(-y(t - \tau)) - \\ & - \gamma Es(g(t - 1) - g_p) - \delta Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \quad (1) \\ y(t) = \phi(t) = & 0, \quad -\tau \leq t \leq 0. \end{aligned}$$

Это дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом [7]. В отличие от обыкновенного дифференциального уравнения оно требует дополнительного задания не только начального значения решения, но и всех его значений на промежутке $[-\tau, 0]$, так называемой начальной функции $\phi(t)$.

В модели (1) учтены все экзогенные факторы изменения уровня гликемии: поступление в кровь экзогенной глюкозы со скоростью $f_v(t)$ и $f_p(t)$, которая соответственно инъецирована внутривенно или принята перорально, и непосредственно, практически мгновенно, обусловленные ими потоки утилизации глюкозы с интенсивностями: $\alpha_v f_v(t)$, $\alpha_p f_p(t)$.

Известно, что первая фаза реакции секреции инсулина на глюкозный стимул начинается сразу и определяется интенсивностью поступления в кровь экзогенной глюкозы $f(t)$ [8]. Потом наблюдается более медленная и длительная вторая фаза секреции инсулина, которая зависит уже кроме той же величины $f(t)$ также и от общего количества дополнительно введенной глюкозы, или, что практически то же самое, от отклонения $y(t) = g(t) - g_b$ текущего уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b (натощак). Замечено, что второй фазе секреции инсулина присуща некоторая инерционность, или запаздывание относительно глюкозного стимула [9]. Как следствие, инсулинозависимая утилизация глюкозы имеет инерционную составляющую, которая в норме приводит к осцилляциям — появлению гипогликемической фазы гликемической кривой.

Управляющих сигналов ауторегуляции уровня гликемии в модели (1) несколько. Во первых, — это просто рассогласование текущего уровня гликемии относительно какого-либо его порогового значения (значений) g_p : $(g(t) - g_p)$. Без существенного ограничения общности можно положить $g_p = g_b$. Кроме того, для обеспечения возможности осцилляций уровня гликемии возле его базального значения g_b имеется инерционный канал ауторегуляции, то есть с запаздыванием в управляющем сигнале регуляции по рассогласованию текущего и базального уровней гликемии: $(g(t - \tau) - g_b)$.

Это соответствует отмеченной ранее инерционности инсуляторного механизма регуляции уровня гликемии. Известно, что она осуществляется посредством

как нервных (быстрых), так и гормональных (медленных) факторов. Последние требуют некоторого времени для начала проявления своего действия, а потом для его завершения. Поскольку все гормоны переносятся к мишени своего действия током крови, что также требует времени, любая, даже комбинированная с нервной гормональная регуляция должна иметь какое-то запаздывание. Учитывая, что за одну минуту происходит практически полное обращение крови по сосудистой системе и ее перемешивание [10], можно считать, что в уравнении динамики гликемии везде, за исключением «мгновенных» потоков утилизации ($\alpha_v f_v(t)$, $\alpha_p f_p(t)$), должно быть запаздывание, по крайней мере минимальное, в 1 минуту.

Почти все описываемые процессы имеют пороговый характер, поэтому для них применена специальная пороговая функция $Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда. При этом $-\gamma Es(y(t-1))$ и $-\beta Es(y(t-\tau))$ – безинерционная и инерционная составляющие интенсивности утилизации глюкозы, которые обусловлены превышением ее концентрации над ее базальным уровнем. При отрицательных значениях функции $y(t-\tau)$, когда уровень гликемии меньше его базального значения, четвертый член правой части уравнения (1) $\beta^+ Es(-y(t-\tau))$ определяет дальнейший подъем уровня гликемии за счет эндогенной продукции глюкозы. Предпоследний член правой части уравнения (1) $-\delta Es(g(t-1) - g^*)$ – интенсивность известного порогового процесса глюкозурии (прохождения глюкозы в мочу) при превышении уровнем гликемии почечного порога реабсорбции глюкозы g^* [11].

Индексы $\mp$ у параметра β : $\beta^\pm$ взяты в соответствии с направлением изменения уровня гликемии в этих регуляторных и контррегуляторных процессах. Это разделение на регуляторные и контррегуляторные процессы, если строго подходить, следовало бы распространить и на параметр запаздывания τ . То есть, надо было бы различать два параметра запаздывания $\tau^\pm$, в зависимости от типа процессов, соответственно от знака функции $y(t)$ (точнее наоборот соответственно). Однако, ограничиваясь малыми отклонениями от нормы в системе регуляции уровня гликемии и, учитывая, что отличие значения τ^+ от значения τ^- практически ощутимо лишь на конечном участке гликемической кривой, для простоты положим $\tau^+ = \tau^- = \tau$.

Характер реакции динамики уровня гликемии на экзогенную глюкозную нагрузку при ВТТГ и при ПТТГ принципиально различный [2]. В первом случае происходит практически мгновенное выведение системы регуляции уровня гликемии из равновесного базального состояния экзогенной глюкозой с контролируемой интенсивностью поступления

$$f_v(t) = \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{D_v}{T}, & 0 \leq t \leq T, \\ 0, & t > T. \end{cases} \quad (2)$$

где $T = 2$ мин – продолжительность, $D_v = 617,3$ мг % – доза внутривенной нагрузки в пересчете на 100 мл

крови, и затем однородный процесс возвращения к нему без влияния экзогенных факторов. Во втором случае поступление в кровь экзогенной глюкозы растянуто во времени и длительно сказывается на динамике гликемии соответственно индивидуальному, неконтролируемому характеру функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$. Кроме того, в этом случае появляется дополнительный энтеральный фактор – гастроэнтеральный гормон (гормоны), повышающий секрецию инсулина поджелудочной железой и соответственно усиливающий утилизацию глюкозы в крови [8].

Все параметры модели (1) имеют определенный физиологический смысл. Он связан с инсулинозависимой и инсулинонезависимой утилизацией глюкозы тканями, эндогенной продукцией глюкозы и с глюкозурией. Инсулинозависимая утилизация глюкозы, в свою очередь, обусловлена интенсивностью секреции инсулина и его восприимчивостью тканями. В практически однородном случае ВТТГ численные значения каждого параметра модели (1) определяют вид гликемической кривой на соответствующем ему участке. При ПТТГ эта простая взаимосвязь несколько деформирована непрерывным поступлением в кровь экзогенной глюкозы из ЖКТ с интенсивностью $f_p(t)$.

Параметр α , второй по значимости после g_b – базального уровня гликемии в диагностике состояния механизма регуляции углеводного обмена, характеризует первую острую фазу двухфазной секреции инсулина поджелудочной железой и определяет максимум посталиментарного подъема уровня гликемии. Эта первая фаза и параметр α , который ее описывает, имеют разное значение при внутривенной α_v и при пероральной α_p глюкозной нагрузке. Во втором случае они возрастают за счет действия гастроэнтерального гормона.

Вторая фаза секреции инсулина поджелудочной железой описывается параметром β^- , а также отчасти и параметром γ . Они, каждый по своему, определяют ниспадающий участок переходного процесса (понижения уровня гликемии): начало его зависит в основном от значения параметра γ , а конец – от величины параметра β^- . Параметр β^+ определяет дальнейший подъем уровня гликемии за счет дополнительной эндогенной продукции глюкозы в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза, которые контролируются так называемыми контррегуляторными гормонами (глюкагоном, кортизолом, адреналином и тироксином).

Для практической работы с моделью (1) необходимо вычисление интегралов и нахождение решения дифференциального уравнения при определенных численных значениях его параметров. Для индивидуализации модели согласно клиническим данным пациента необходимо, кроме того, в каждом конкретном случае решать задачу оптимизации подбора значений ее параметров. Ввиду достаточной сложности модели и масштабов необходимой работы, она может быть выполнена только численными методами на компьютере.

Численный анализ модели динамики гликемии (1) основан на доказанной для этого дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом теореме существования и единственности решения [7], а также на специфическом методе его нахождения: методе пошагового интегрирования. В связи с наличием в модели двух времен запаздывания в одну и в τ ($\tau \in N$) минут, шаг интегрирования был выбран равным меньшему из них интервалу – одной минуте. В каждый момент времени t определенный интеграл, следующий из уравнения (1),

$$y(t) = \int_0^t (1 - \alpha_v) f_v(s) + (1 - \alpha_p) f_p(s) - \beta^- Es(y(s - \tau)) + \beta^+ Es(-y(s - \tau)) - \gamma Es(g(s - 1) - g_p) - \delta Es(g(s - 1) - g^*)] ds \quad (3)$$

вычисляется с помощью квадратурной формулы трапеций с шагом единица:

$$y[m] = \sum_{i=1}^m A_i \varphi[i] + R_m\{\varphi\}, \quad m \in N,$$

где A_i – числовые коэффициенты: $A_1 = A_m = \frac{1}{2}$, $A_2 = A_3 = \dots = A_{m-1} = 1$; $R_m\{\varphi\}$ – остаточный член (погрешность),

$$\begin{aligned} \varphi[i] &= (1 - \alpha_v) f_v[i] + (1 - \alpha_p) f_p[i] - \\ &- \beta^- Es(y[i - \tau]) + \beta^+ Es(-y[i - \tau]) - \\ &- \gamma Es(y[i - 1] + g_b - g_p) - \delta Es(y[i - 1] + g_b - g^*); \\ i &= t + 1; \quad y[i] = y(i - 1); \quad f_{v,p}[i] = f_{v,p}(i - 1); \\ y[j + 1 - \tau] &= y(j - \tau) = 0; \quad j = 0, 1, 2, 3, \dots, \tau, \quad \tau \in N \end{aligned} \quad (4)$$

Полагая погрешность $R_m\{\varphi\}$ малой и отбрасывая ее, получаем рекуррентную формулу для нахождения значений искомой функции $y[m]$ в эквидистантных точках с шагом в одну минуту:

$$\begin{aligned} y[m] &= y[m - 1] + \frac{1}{2}(\varphi[m - 1] + \varphi[m]), \quad m = 2, 3, 4, \dots; \\ y[1 - \tau] &= y[2 - \tau] = \dots = y[0] = y[1] = 0, \end{aligned} \quad (5)$$

по которой непосредственно проводятся вычисления.

Возникающую при этом погрешность в окончательных результатах можно оценить по точности асимптотического выхода уровня гликемии на базальное значение и по балансу поступления экзогенной глюкозы в кровь. Во всей серии численных экспериментов, проведенных с моделью в широких пределах изменения значений ее параметров, погрешность не превышала 1%.

Численный анализ модели (1) по формулам (3)–(5) проводился в системе для инженерных расчетов MatLab 6.5 [12]. Числовые значения параметров α , β^- , γ , β^+ , τ находились в процессе численных модельных экспериментов в соответствии с клиническими

гликемическими данными обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации значений целевой функции

$$F(X) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y(t_i, X) - y^*(t_i)|^2, \quad (6)$$

и методом покоординатного спуска [13], где $X = (\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \tau)$ – вектор параметров; N – число проведенных измерений гликемии; $y^*(t_i)$ – клиническое значение отклонения уровня гликемии от его базального значения, измеренное в момент времени t_i ; $y(t_i, X)$ – значение функции (2), принимаемое в момент времени t_i .

Оптимизация подбора численных значений параметров модели по этим данным осуществлялась с использованием пакета расширения MatLab 6.5 Maximization (программа Lsqcurvefit).

4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Очевидно, что в случае быстрого, к тому же стандартного внутривенного введения глюкозы с интенсивностью (2) клиническая гликемическая кривая и значения параметров математической модели динамики гликемии, которая ее воспроизводит, характеризуют только состояние нейрогормональной системы регуляции уровня гликемии. В случае ПТТГ на вид гликемической кривой, следовательно и на значения параметров воспроизводящей ее модели (1), оказывает влияние и функция всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$. При этом, не зная действительный вид этой функции и изменяя ее предполагаемый характер, одной и той же гликемической кривой ПТТГ можно будет поставить в соответствие несколько различных наборов значений параметров модели. Разумеется, что объективно отражает состояние пациента лишь один из них, совпадающий с набором параметров модели, индивидуализированной для него по гликемическим данным проведенного у него ВТТГ.

Действительно, вид уравнения модели динамики изменения уровня гликемии (1) инвариантен относительно характера глюкозной нагрузки: внутривенной или пероральной. Поэтому инвариантными относительно этого должны быть также и все параметры модели, индивидуализированной для данного пациента, прямо не связанные с процессом экзогенного поступления глюкозы в кровь. Очевидно, что это относится ко всем основным параметрам модели, за исключением параметров α_v и α_p . То есть, все основные параметры модели (1), индивидуализированной для данного пациента, кроме параметров α_v и α_p , должны совпадать как при определении их по данным ВТТГ, так и при определении их по данным ПТТГ, проведенным у него. Значения параметров α_v и α_p , описывающих интенсивность секреции инсулина, которая обусловлена скоростью поступления в кровь экзогенной глюкозы, как следует из физиологических соображений, должны быть различными.

Поэтому, в принципе имеется возможность решения обратной задачи восстановления неизвестного вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента $f_p(t)$ по гликемическим данным проведенного у него ПТТГ. Для этого надо предварительно провести у пациента ВТТГ и определить его объективный набор значений параметров модели, которые характеризуют состояние нейрогормональной системы регуляции уровня гликемии у него. Затем надо каким-либо образом установить новое значение параметра α в его индивидуализированной модели ПТТГ, т. е. величину α_p . Далее, не изменяя значений параметров модели (1), индивидуализированной для обследуемого пациента по данным ВТТГ, но с новым значением α_p , следует добиться воспроизведения ею гликемических данных проведенного у него ПТТГ за счет поточечного подбора значений функции $f_p(t)$.

В качестве критерия близости расчетной гликемической кривой клиническим данным ПТТГ можно опять взять достижение минимума значений целевой функции $F(X)$ (6), но с другим вектором параметров X , который подбирается. Теперь координатами этого вектора должны быть все поточечные значения неизвестной функции $f_p(t)$.

Однако даже при известном значении параметра α_p реализовать такое предложение практически невозможно из-за очень большого числа параметров, значения которых следует оптимизировать. К тому же какие-либо количественные физиологические данные об увеличении секреции инсулина благодаря действию гастроэнтерального гормона, соответственно и значения параметра α , в литературе отсутствуют. Известно лишь, что при пероральной глюкозной нагрузке секреция инсулина, усиленная этим гормоном, намного превосходит ее значение при внутривенной нагрузке, производимой с той же интенсивностью [8,14]. Поэтому определение точного количественного влияния гастроэнтерального фактора на значение параметра α является дополнительной проблемой, которую можно разрешить следующим образом.

Согласно уравнению (1) при поточечном подборе значений функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$ для наилучшего согласования расчетной гликемической кривой с клиническими данными ПТТГ его приходится проводить с весовым множителем $(1 - \alpha_p)$. То есть, в действительности поточечно следует подбирать значения функции $\vartheta(t) = (1 - \alpha_p) f_p(t)$. Поэтому, подобрав значения этой функции $\vartheta(t)$ и зная все количество глюкозы V , которое всосалось в кишечнике в течение ПТТГ в пересчете на 100 мл крови, можно легко найти значение параметра α_p по формуле:

$$\alpha_p = 1 - \frac{S}{V}, \text{ где } S = \int_0^{\infty} \vartheta(t) dt \text{ и } V = \int_0^{\infty} f_p(t) dt.$$

В случае полного всасывания глюкозной нагрузки ПТТГ, которое согласно физиологическим представлениям в норме происходит быстрее чем за 2 часа [2], величина V совпадает с D_p – дозой перорально приня-

той глюкозы, нормированной на 100 мл крови ($D_p = 1500 \text{ мг\%}$). При неполном всасывании глюкозы в ЖКТ (мальабсорбции) количество всосавшейся глюкозы в кишечнике V должно быть определено как-то иначе. Измерение этой величины имеет большой самостоятельный интерес для гастроэнтерологии. Однако до сих пор оно представляет актуальную неразрешенную задачу.

Таким образом, при условии полного всасывания глюкозы в ЖКТ пациента имеется принципиальная возможность восстановления вида функции всасывания $f_p(t)$ путем проведения минимизации значения целевой функции $F(X)$ (6) по параметру α_p и по нескольким сотням поточечных значений этой же функции. Очевидно, что это практически невозможно реализовать, даже при разумном прореживании ее значений. Современная компьютерная техника позволяет проведение процесса оптимизации лишь при небольшом числе параметров, что недостаточно для качественного поточечного представления функции $f_p(t)$. Поэтому надо каким-либо образом уменьшить число параметров, описывающих эту функцию. Это возможно, если восстановление вида функции всасывания глюкозы $f_p(t)$ проводить не поточечно, а в заданном классе функций. Несмотря на отсутствие соответствующих точных клинических данных, в физиологии имеются вполне определенные представления о виде функции всасывания глюкозы [2], подтверждаемые результатами ее математического моделирования [15]: сначала резкий подъем, потом замедление подъема, достижение предельно возможной интенсивности всасывания глюкозы и затем практически экспоненциальное убывание. Поэтому неизвестную функцию $f_p(t)$ целесообразно искать в виде трапециевидного импульса с экспоненциально убывающим задним фронтом:

$$f_p(t) = H \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{t}{d}, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ e^{-m(t-T)}, & t \geq T \end{cases} \quad (7)$$

При этом процесс минимизации значений целевой функции $F(X)$ (6) будет проводиться уже только по пяти параметрам — координатам вектора

$$X = (\alpha_p, H, d, T, m),$$

что практически выполнимо.

Для реализации предлагаемой процедуры определения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента необходимо знать клинические данные проведенных у него ПТТГ и ВТТГ. ПТТГ — простой и доступный для выполнения в любой биохимической лаборатории. Он безопасен и необременителен для пациента. ВТТГ в отличие от него требует дорогостоящей аппаратуры и небезопасен для здоро-

вья пациента в связи с возможностью внутривенного введения инфекции, в частности, ВИЧ инфекции. Поэтому в настоящее время ВТТГ проводится только с исследовательской целью в нескольких ведущих медицинских центрах дальнего зарубежья на заведомо здоровых добровольцах. Кроме того, приведенные в литературе немногочисленные клинические данные ВТТГ [16, 17] не сопровождаются соответствующими клиническими данными ПТТГ тех же пациентов.

Поэтому для демонстрации возможностей предлагаемого метода определения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике были использованы литературные справочные клинические данные ПТТГ и ВТТГ усредненного здорового человека [18].

По справочным гликемическим данным ВТТГ здорового человека [18], согласно методике, изложенной выше и в работе [6], были определены значения основных параметров модели динамики гликемии, индивидуализированной для этого гипотетического пациента:

$$\alpha_v = 0,66, \quad \beta^- = 0,010 \text{ мин}^{-1}, \quad \beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}, \\ \gamma = 0,020 \text{ мин}^{-1}, \quad \delta = 0,0411 \text{ мин}^{-1}, \quad \tau = 36 \text{ мин}. \quad (8)$$

При проведении предложенной процедуры нахождения функции $f_p(t)$ были получены значения четырех описывающих ее параметров, значение параметра α_p :

$$H = 35,29 \text{ мг\% мин}^{-1}; \quad d = 5 \text{ мин}; \quad m = 0,10 \text{ мин}^{-1}; \\ T = 35 \text{ мин}; \quad \alpha_p = 0,94; \quad (9)$$

и график этой функции, приведенный на рис. 2, а.

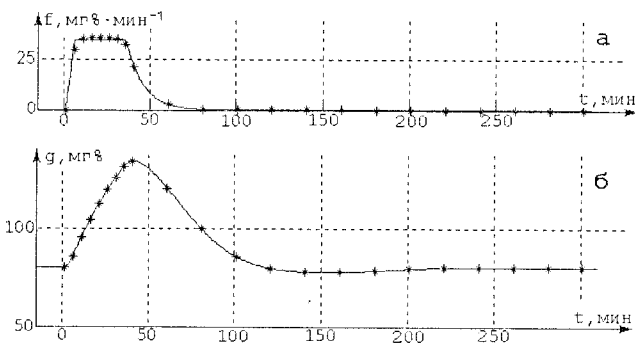


Рис. 2.

а) Функция всасывания глюкозы в кишечнике, восстановленная по клиническим данным ПТТГ и ВТТГ в норме, описываемая формулой (7), * – ее отдельные дискретные «клинические» значения;

б) соответствующие ей гликемические значения и кривая ПТТГ

Значения функции всасывания глюкозы в кишечнике $f_p(t)$, восстановленной компьютерными методами математического моделирования по клиническим данным ПТТГ и ВТТГ, можно рассматривать как ее «клинические» данные, найденные косвенным путем. Поэтому в дальнейшем будем изображать их помимо сплошной кривой временной зависимости функции $f_p(t)$ на рис. 2, а еще и отдельными дискретными точками подобно традиционному клиническому данным.

Кривая $f_p(t)$ на этом рисунке получена по справочным клиническим данным усредненного здорового пациента, поэтому в дальнейшем ее можно принять за НОРМУ функции всасывания глюкозы в кишечнике. При таком ее виде модель динамики гликемии (1) воспроизводит гликемическую кривую ПТТГ (рис. 2, б) при тех же значениях параметров (8), за исключением значения параметра α . Его значение при пероральной нагрузке за счет действия гастроэнтерального гормона оказывается значительно больше, чем при ВТТГ: $\alpha_p = 0,94$ против $\alpha_v = 0,66$.

Успешное проведение минимизации целевой функции $F(X)$ (6) с вектором $X = (\alpha_p, H, d, T, m)$ при воспроизведении моделью (1) клинических данных ПТТГ подтверждает, что функция всасывания глюкозы $f_p(t)$ в норме действительно похожа на трапецию (7) с максимальным значением интенсивности, равным

$$f_{p \max N} = 35,29 \text{ мг\% мин}^{-1}. \quad (10)$$

В качестве показателя влияния гастроэнтерального гормона на значение параметра α , на составляющую секреции инсулина, обусловленную скоростью поступления в кровь экзогенной глюкозы, можно взять либо саму величину α_p , либо разность значений α_p и α_v , нормировав их на значение α_v . По-видимому, целесообразно остановиться на первом варианте:

$$r = \frac{\alpha_p}{\alpha_v}. \quad (11)$$

Для рассматриваемого усредненного здорового пациента этот параметр влияния гастроэнтерального гормона имеет значение:

$$r \approx 1,42, \quad (12)$$

которое хорошо согласуется с физиологическими представлениями.

Из рис. 2, а следует, что практически вся стандартная глюкозная нагрузка ПТТГ в норме всасывается в кишечнике в кровь за один час, а полностью в течение полутора часов, как и предполагали ранее из общих физиологических соображений [2].

Заметим, что параметрам формально введенной функции всасывания глюкозы в ЖКТ (7) можно придать определенный физиологический смысл: d — время переходного процесса окончательного заполнения кишечного тракта раствором глюкозы (вернее, начального участка тонкой кишки, где в основном происходит всасывание глюкозы) и достижения интенсивностью ее всасывания в кровь максимально возможного значения, равного H ; T — момент времени, зависящий от дозы D_p перорально принятой глюкозы, начиная с которого интенсивность ее всасывания в кровь определяется невосполнимым остаточным ее количеством на участке всасывания. В течение времени от момента d до момента T кишечный тракт полностью заполнен раствором глюкозы, и она всасывается в кровь с постоянной предельной интенсивностью, равной H .

Таким образом, при нормальном полном всасывании в кишечнике стандартной глюкозной нагрузкой ПТТГ точное определение влияния гастроэнтерального гормона на динамику гликемии и нахождение самой функции всасывания легко проводится в совокупности согласно предложенному методу. При нарушенном всасывании их пока не представляется возможным найти вместе. Поэтому для того, чтобы и в этом случае иметь возможность определения значений функции всасывания глюкозы в кишечнике по гликемическим данным ПТТГ и ВТТГ, остается лишь принять разумное в первом приближении соглашение о том, что параметр влияния гастроэнтерального гормона r имеет одно и то же значение (12) для всех пациентов. При этом предлагаемая процедура восстановления функции всасывания глюкозы в ЖКТ пациента может быть всегда выполнена независимо от полноты ее всасывания, то есть, появляется возможность диагностики и исследования мальабсорбции.

С целью устранения необходимости проведения недоступного и небезопасного ВТТГ целесообразно пойти на дополнительные соглашения. Будем предполагать, что диагностику мальабсорбции необходимо провести у пациента с заведомо нормальной работой нейрогормональной системы регуляции уровня гликемии. Тогда без проведения у него ВТТГ можно считать, что значения основных параметров индивидуализированной для него модели динамики гликемии имеют вид (8). Недостающее значение параметра α_p находим по формулам (11), (12). В дальнейшем процедура определения значений искомой функции $f_p(t)$ не отличается от описанного ранее.

Таким образом, в случае нормального функционирования системы регуляции уровня гликемии, нормальной секреции и восприимчивости гастроэнтерального гормона у пациента при диагностике нарушений функции всасывания глюкозы в кишечнике у него, можно ограничиться проведением только ПТТГ, аналогично известному методу «сахарных нагрузок».

В этом методе критерии НОРМЫ и МАЛЬАБСОРБЦИИ, приведенные в табл. 1, были установлены по параметру $d_{\max}$ – максимальному подъему гликемической кривой ПТТГ: 40-60 мг% (кривая 1 на рис. 1) и < 30 мг% (ниже кривой 2 на рис. 1) соответственно.

Таблица 1

ДИАГНОЗ	СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ	
	ИЗВЕСТНАЯ	НОВАЯ
ПАРАМЕТРЫ	$d_{\max}$ мг%	k безр. %
НОРМА	40 – 60	85 – 113
НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ	30 – 40	42 – 85
МАЛЬАБСОРБЦИЯ	< 30	< 42

Очевидно, что восстановленный по клиническим данным глюкозотолерантного теста пациента согласно предложенной методике вид функции всасывания

глюкозы в кишечнике, ее количественные характеристики и степень отклонения их величин от их усредненных справочных нормальных значений, найденных ранее (9), наиболее объективно будут характеризовать состояние пациента. Поэтому на их основе можно предложить новую систему диагностики мальабсорбции, которая, по-видимому, позволит проводить тонкую количественную дифференцировку состояний пациента.

Для согласования ее с критериями НОРМЫ и МАЛЬАБСОРБЦИИ по максимальному подъему гликемической кривой, принятыми в методе «сахарных нагрузок», были проведены модельные компьютерные эксперименты. Из них следует, что критерии диагностики нарушений функции всасывания глюкозы по параметру $f_{p \max}$ целесообразно установить следующие: 30–40 мг%мин⁻¹ – НОРМА; 15–30 мг%мин⁻¹ – НАРУШЕНИЕ; < 15 мг%мин⁻¹ – МАЛЬАБСОРБЦИЯ. При нормировке этих значений на максимум интенсивности всасывания в норме $f_{p \max N}$ (10) получаем соответствующие критерии диагностики по более удоб-

ному безразмерному параметру $k = \frac{f_{p \max}}{f_{p \max N}} 100\%$,

представленному в процентах. В дополнение к основному диагностическому параметру k в новой системе диагностики можно использовать также остальные три параметра функции (7) для дифференциального описания различных видов нарушений функции всасывания: неполное всасывание, уменьшенная либо увеличенная предельная интенсивность всасывания, отличия в параметре переходного экспоненциального процесса.

В табл. 1 продемонстрировано сравнение критериев метода «сахарных нагрузок» и предлагаемой новой системы диагностики нарушений функции всасывания глюкозы в ЖКТ, основанных на непосредственном и модельном компьютерном анализе гликемических данных глюкозотолерантных тестов. Между ними, несмотря на формальную аналогию, имеется принципиальное различие. Диагностический параметр $d_{\max}$ непосредственно характеризует лишь уровень гликемии, который связан с исследуемой функцией всасывания очень сложными нелинейными соотношениями. Параметр k в новой системе диагностики – важнейшая характеристика самой функции всасывания. Поэтому диагностика по этому параметру имеет действительно количественный, дифференциальный характер, в то время как диагностика функции всасывания по параметру $d_{\max}$, несмотря на наличие числовых критериев, является принципиально качественной. Разумеется, полученные теоретические выводы нуждаются в дальнейшей проверке на клиническом материале.

К сожалению, все известные многочисленные клинические данные ПТТГ были получены только в эндокринологических, но не гастроэнтерологических

клиниках. Среди них отсутствуют данные с уплощенной гликемической кривой ПТТГ, подобной кривой, приведенной на рис. 1, соответствующей нарушению всасывания, описанной в литературе [1, 4, 5], но только качественно.

Поэтому, в связи с отсутствием подходящих точных количественных клинических данных, не удастся непосредственно продемонстрировать преимущества и достоинства предлагаемого компьютерного метода исследования функции всасывания глюкозы в кишечнике и придется ограничиться лишь общими соображениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с использованием в гастроэнтерологической практике *D*-ксилозы вместо глюкозы при исследовании ее всасывания в кишечнике представляет интерес выяснение, насколько это адекватно. Известных клинических данных с *D*-ксилозой для этого недостаточно, хотя их получение не представляет проблем. Обычно ограничиваются лишь интегральной, скорее качественной, чем количественной характеристикой ее полного поступления в кровь и затем экскрекции с мочой [1].

Предлагаемые способы косвенного количественного определения значений функции абсорбции глюкозы в кишечнике позволяют получить ее точный вид лишь при условии нормальной секреции и восприимчивости гастроэнтерального гормона у обследуемого пациента. В противном случае надо иметь дополнительный способ его исследования. Однако, в ближайшем будущем на это не приходится рассчитывать, поскольку биохимические затрудняются до сих пор даже с его идентификацией.

Кроме того, только в случае проведения у пациента ПТТГ и ВТТГ возможно восстановление значений функции всасывания глюкозы независимо от состояния системы регуляции уровня гликемии у него. В связи с известными сложностями, связанными с проведением ВТТГ, этот способ вряд ли найдет применение в клинической практике.

Только при условиях нормальной работы углеводного обмена и гастроэнтерального гормона у пациента для нахождения функции всасывания глюкозы у него достаточно данных одного ПТТГ. По-видимому, только этот упрощенный вариант методики можно рекомендовать для непосредственного применения в клинике. Он дает возможность проводить численное сопоставление результатов обследования с нормой и дифференцировать различные виды нарушений функции всасывания: неполное всасывание, уменьшенную либо увеличенную предельную интенсивность всасывания, отличия в параметре переходного экспоненциального процесса. Применение предлагаемого способа позволяет качественно повысить точность диагностики нарушений всасывательной функции ЖКТ, расширить возможности диагностики и терапии мальабсорбции.

Литература: 1. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. — 207 с. 2. Эндокринология и метаболизм. В 2-х т. Т. 2 / Под ред. Ф. Фелинга и др. — М.: Медицина, 1985. — 416 с. 3. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, — 2000. — 672 с. 4. Базанова Н.У., Ташенов К.Т., Файтельберг В.О. Закономерности всасывательной деятельности желудочно-кишечного тракта. — Алма-Ата: Наука, 1985. — 224 с. 5. Фролькис А.В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника. — М.: Медицина, 1973. — 256 с. 6. Лапта С.И. Математическая модель перорального теста толерантности к глюкозе с физиологичной функцией абсорбции глюкозы в кишечнике и ее возможные клинические приложения // Проблемы бионики. — Х. — 2003, — № 58. — С. 54-61. 7. Беллман Р., Кук К.Л. Дифференциально-разностные уравнения. — М.: Мир, 1967. — 548 с. 8. Генес С.Г., Журова М.В., Полторак В.В. Современные представления о механизме секреции инсулина // Проблемы эндокринологии. — 1980. — Т. 26, — № 5. — С. 73-79. 9. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 1991. — 512 с. 10. Физиология человека. В 3-х томах. Том 2. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса; Пер. с англ. — М.: Мир, 1996. — 688 с. 11. Рапопорт С.М. Медицинская биохимия. — М.: Медицина, 1966. — 892 с. 12. Дьяконов В. MATLAB: учебный курс. СПб: Питер, 2001. — 560 с. 13. Уайлд Д.Дж. Методы поиска экстремума. — М.: Наука, 1967. — 268 с. 14. De Fronzo R., Ferrannini E., Hendler R. et al. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of dluucose administration on splanchnic glucose exchange. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978. V. 75, №10. P. 5173-5177. 15. Лапта С.И., Лапта С.С., Борзенков И.А. Построение и анализ функционально-феноменологической математической модели процесса абсорбции глюкозы в кишечном тракте человека // Математичне моделювання. Дніпродзержинськ. — 2003. — № 1 (9). — С. 12-17. 16. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. 1979. V. 236. E667-E677. 17. De Gaetano A., Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. 2000. V.40. P. 136-168. 18. Клиническая оценка лабораторных тестов. / Под ред. Н.У. Типа. — М.: Медицина, 1986. — 356 с.

Поступила в редколлегию 26.02.2004



Лапта Сергей Иванович, кандидат физ.-мат. наук, доцент, доцент кафедры высшей математики ХНУРЭ. Области научных интересов: математика, радиоэлектроника, математическое моделирование физиологических процессов.



Лапта Станислав Сергеевич, аспирант кафедры биомедицинских электронных устройств и систем ХНУРЭ. Область научных интересов: математическое моделирование физиологических процессов и его применение в медицине.