

С.И. ЛАПТА, Г.Е. ЛАПТА

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕХАНИЗМА АУТОРЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Математическому моделированию механизма ауторегуляции уровня глюкозы в крови человека посвящено большое количество публикаций, например [1-3]. Актуальность данной проблемы обусловлена большим значением этой физиологической системы в жизнеобеспечении организма человека, а также часто возникающими её патологиями, не поддающимися лечению в обычном смысле и допускающими лишь их коррекцию. Применяемые для такой коррекции уровня глюкозы в крови без частого его измерения компактные инсулиновые насосы-дозаторы требуют либо обоснованных рекомендаций по режиму инъекций, выполняемых вручную самим больным, либо при автоматизации этой процедуры - управляющего микропроцессора. Оба варианта предусматривают наличие достаточно эффективной математической модели системы ауторегуляции уровня глюкозы в крови, индивидуализированной для конкретного пациента. При всех достижениях науки в данном направлении существующие математические модели системы ещё далеки от совершенства. Проблема их улучшения, повышения физиологической обоснованности ввиду ответственности за возможные необратимые последствия их недостатков для здоровья больного остаётся всё ещё актуальной.

Несмотря на множественность обратных связей и переменных, в рассматриваемой системе регуляции исключительное место среди них занимают лишь две: сам уровень глюкозы и концентрация инсулина. Поэтому уравнения модели будем записывать лишь относительно этих переменных, причем для их номинальных значений, а не их отклонений от базальных.

В литературе принято концентрацию глюкозы в крови измерять в мг %, т.е. количеством мг глюкозы на 100 мл крови, а концентрацию инсулина - в мкЕд/мл, т.е. числом мкЕд инсулина (1 Ед инсулина равна 0,04 мг) на 1 мл крови. Для единообразия все величины, входящие в уравнения, будем относить к 100 мл крови, полагая при пересчёте полный объём крови равным пяти литрам.

Согласно физиологическим представлениям полная скорость изменения концентрации глюкозы $g(t)$ и инсулина $i(t)$ в крови определяются формулами

$$\frac{dg}{dt} = -\alpha i(t)g(t) + \beta Es(M - g(t)) - A - BEs(i(t) - i^*) - \gamma Es(g(t) - g^*) + f(t), \quad (1)$$

$$\frac{di}{dt} = -\zeta i(t) + kg(t) + \varphi(t).$$

Здесь первый член правой части первого уравнения соответствует гликогенезу - процессу утилизации глюкозы в гликоген, который согласно [4] определяется произведением концентраций глюкозы и инсулина. Второй член описывает процессы производства глюкозы. Это в основном гликогенолиз - обратный процесс расщепления гликогена с выделением глюкозы в кровь, определяемый контррегуляторными гормонами: глюкагоном (в печени) и адреналином и норадреналином (в мышцах). При длительных перерывах в приёме пищи (более 12 часов) существенным становится также глюконеогенез - процесс образования глюкозы из неуглеводных предшественников, контролируемый гормонами гипофиза, глюкокортикоидами, катехоламинами и тиреоидными гормонами. Действие контррегуляторных гормонов в гликогенолизе и глюконеогенезе затруднительно индивидуализировать, поэтому будем считать, что управляющим сигналом в каждом из этих процессов является сам уровень глюкозы, вернее, отклонение его от предельной пороговой концентрации процесса, при превышении которой данный процесс, как известно [4], прекращается. Для упрощения положим также, что пороговые значения концентрации глюкозы в крови в обоих процессах одинаковы. Пороговый характер процесса удобно описывать функцией

$$Es(z) = ze(z), \quad (2)$$

где $e(z) = \begin{cases} 1, z \geq 0, \\ 0, z < 0 \end{cases}$ - единичная функция Хевисайда. Следующие два

члена - базальная интенсивность потребления глюкозы мозгом и эритроцитами и интенсивность расходования глюкозы периферическими инсулинзависимыми тканями, мышечной и жировой, при высоких значениях концентрации инсулина, превышающих пороговую i^* [4]. Предпоследний член соответствует прохождению глюкозы в мочу при превышении её концентрации в крови пороговой g^* . Скорость поступления экзогенной глюкозы обозначена $f(t)$.

Первый член правой части второго уравнения соответствует спонтанному распаду инсулина, второй - его секреции в кровь, которая, как следует из физиологических данных [4,5], определяется уровнем глюкозы в момент времени на τ минут раньше текущего. Через $\varphi(t)$ обозначена скорость поступления экзогенного инсулина.

Коэффициенты $\alpha, \beta, A, B, \gamma, \zeta, k$, означающие интенсивность соответствующих процессов, и пороговые значения M, i^*, g^* подлежат идентификации - подбору с использованием физиологических данных.

Полученная система (1) двух нелинейных дифференциальных уравнений первого порядка, разрешённых относительно производных, с добавлением начальных условий имеет решение, притом единственное, благодаря непрерывности их правых частей по всем переменным и выполнению известных условий Липшица [6].

Решение системы (1) можно найти, например, методом последовательных приближений Пикара-Линделефа [6]. Если же учесть определенное временное запаздывание воздействия одних параметров на другие (из физиологических представлений можно считать его равным одной минуте), система (1) превратится в систему дифференциально-разностных уравнений, существование и единственность решения которой определяется подобно предыдущему, причём решение можно найти очень простым методом последовательного интегрирования (шагов) [7]. Это значит, что на каждом шаге система (1) распадается на два отдельных уравнения: первое - относительно функции $g(t)$ с известной величиной $i_1(t)$, значение которой вычисляется на предыдущем шаге в момент времени на одну минуту раньше: $i_1(t) = i(t-1)$; второе - относительно функции $i(t)$, в нём величина $g_\tau(t)$ считается известной, она находится в предшествующий момент времени на τ минут раньше: $g_\tau(t) = g(t-\tau)$. Запаздывание τ изменяется как в каждом переходном процессе, увеличиваясь от одной минуты до тридцати - сорока минут, так и в течение суток, уменьшаясь с утра до ночи [5]. Для упрощения будем считать его постоянным, равным двадцати минутам.

Таким образом, на каждом шаге решение уравнений (1) можно представить в виде:

$$g(t) = e^{-\int_z^t r(\tau) d\tau} \left[g(z) + \int_z^t F(s) e^{\int_z^s r(\tau) d\tau} ds \right],$$

$$i(t) = e^{-\zeta t} \left[i(V_0) + \int_{t_0}^t e^{\zeta \tau} h(\tau) d\tau \right], \quad (3)$$

где $r(t) = \alpha j_1(t) + \sigma$;

$F(t) = -A - BEs(i_1(t) - i^*) + f(t) + \sigma\rho$;

$h(t) = k g_\tau(t) + \varphi(t)$;

t_0 - начальный момент времени, в который заданы начальные условия $g(t_0)$ и $i(t_0)$ (вернее, задаются начальные функции $\psi(t)$ и $f(t)$: $g(t) = \psi(t)$ при $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ и $i(t) = \chi(t)$ при $t_0 - 1 \leq t \leq t_0$, которые будем считать постоянными), для простоты t_0 будем полагать равным нулю.

Момент времени z вначале совпадает с t_0 , а затем с моментами времени, в которые функция $g(t)$ проходит одно из пороговых значений M , g^* ($M < g^*$). При этом, если $g(t) < M$, $\sigma = \beta$ и $\rho = M$, при $M < g(t) < g^*$ $\sigma = \rho = 0$ и в случае $g^* < g(t)$ $\sigma = \gamma$, $\rho = g^*$.

Входящие в (3) определенные интегралы будем вычислять с помощью квадратурной формулы трапеций с шагом единица. Возникающую из-за такой замены погрешность в окончательных результатах можно оценить по точности их выхода на базальные значения.

При этом для нахождения значений искомых функций $g(t)$ и $i(t)$ в эквидистантных точках с шагом в одну минуту получаем формулы, по которым непосредственно проводятся вычисления:

$$\begin{aligned}
 g[m] &= e^{-R_1[m]} \{g[N] + R_2[m]\}, \\
 (m &= 1, 2, 3, \dots) \\
 i[m] &= e^{-s(m-1)} \{i[1] + Q[m]\}, \\
 R_j[m] &= \begin{cases} 0, & m = N, \\ R_j[m-1] + \frac{1}{2}(r_j[m-1] + r_j[m]), & m \geq N+1, \end{cases} \\
 Q[m] &= \begin{cases} 0, & m = 1, \\ Q[m-1] + \frac{1}{2}(q[m-1] + q[m]), & m \geq 2, \end{cases} \\
 r_1[m] &= \alpha i_1[m] + \sigma, \quad r_2[m] = F[m] e^{R_1[m]}, \quad q[m] = e^{s(m-1)} h[m].
 \end{aligned} \tag{4}$$

При пероральном введении глюкозы кривую временной зависимости интенсивности её всасывания в желудке и кишечнике можно описать формулой [5]:

$$f(t) = D(e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \tag{5}$$

где D , λ_1 , λ_2 - некоторые постоянные.

Как уже отмечено, коэффициенты α , β , A , B , γ , ζ , k , M , g^* , i^* , D , λ_1 , λ_2 требуют идентификации, которая для получения базовой общей модели, по-видимому, должна опираться лишь на общепринятые физиологические представления и обширные клинические данные, имеющие широкую вариабельность [4,8], а не отдельные экспериментальные данные для конкретного человека, которые к тому же почти отсутствуют. Использование экспериментальных данных, полученных на животных-

живых моделях человека, тем более сомнительно для нашей цели. Опираясь на средние клинические данные [8], получим усреднённую базовую модель, которую при необходимости затем можно будет привязать к конкретному пациенту, т. е. индивидуализировать.

При идентификации сопоставлялись расчётные и клинические значения базального уровня глюкозы и инсулина, различные в норме и в патологии, точки максимума гипергликемии, время его достижения, время возврата к исходному уровню, величина и длительность гипогликемической фазы.

В результате идентификации были получены следующие значения коэффициентов модели в норме:

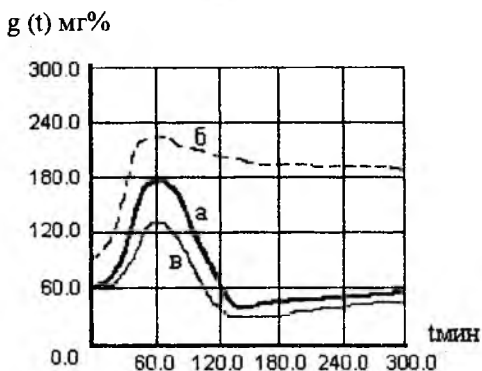
$$\begin{aligned} \alpha &= 0,62 \cdot 10^{-5} \text{ (мкЕд \% мин)}^{-1}; \beta = 0,0112 \text{ мин}^{-1}; A = 0,28 \text{ мг \% мин}^{-1}; \\ B &= 0,001 \text{ мг (мкЕд \% мин)}^{-1}; \gamma = 0,4 \text{ мин}^{-1}; \zeta = 0,016 \text{ мин}^{-1}; \\ k &= 0,4 \text{ мкЕд \% (мг \% мин)}^{-1}; M = 135 \text{ мг \%}; g^* = 190 \text{ мг \%}; \\ i^* &= 6000 \text{ мкЕд \%}; D = 20 \text{ мг \% мин}^{-1}; \lambda_1 = 0,01 \text{ мин}^{-1}; \lambda_2 = 0,02 \text{ мин}^{-1}. \end{aligned}$$

При таких значениях коэффициентов модель хорошо воспроизводит кривую глюкозотолерантного теста в норме, в том числе её гипогликемическую фазу (рисунок, кривая а), причём при любых начальных условиях и произвольных экзогенных поступлениях глюкозы и инсулина модель асимптотически выходит на базальный уровень 60 мг % глюкозы и 1500 мкЕд% инсулина.

Изменяя коэффициенты модели, можно продемонстрировать известные патологии механизма ауторегуляции уровня глюкозы в крови с установлением соответствующего базального уровня, характерного для патологии. Так, при снижении секреции инсулина (уменьшении коэффициента k) либо при ослаблении его эффективности в результате отсутствия белков-рецепторов в мембранах клеток печени (уменьшение коэффициента α) и уменьшении утилизации глюкозы периферическими тканями (уменьшении коэффициента β) получается гипергликемический эффект типа инсулинзависимого (ИЗСД I типа) или инсулиннезависимого (ИНСД II типа) сахарного диабета, соответственно (рисунок, кривая б). Подобным образом проявляется и эффект увеличения продукции глюкозы печенью (возрастание коэффициента β или порогового значения M) при продолжительной гиперсекреции гормонов антагонистов инсулина: гормона роста (акромегалия), глюкокортикоидов (синдром Кушинга), катехоламинов (феохромоцитома). Базальный уровень при этом повышается.

Гипогликемические нарушения происходят при повышенной секреции инсулина в результате инсулиномы (увеличение коэффициента k), а также при уменьшении продукции глюкозы печенью в случае недостаточности контррегуляторных гормонов (уменьшении коэффициента β), при гипопигуитаризме и гипофункции других периферических эндокринных

желез (рисунок, кривая в). В этом случае может понизиться базальный уровень, а также усилиться и продлиться гипогликемическая фаза.



Приведенные результаты демонстрируют эффективность предложенной модели для описания механизма ауторегуляции уровня глюкозы в крови человека в норме и при гипер- и гипогликемии. Являясь минимальной моделью по принятой терминологии, она описывает гипергликемические нарушения системы не хуже наиболее эффективных из предшествующих математических моделей – интегральных Албиссера, Кобелли, Новосельцева [2, 9, 10] и соответствующих им упрощенных минимальных [11,12], которые используются обычно в комплексе и поэтому дают совпадающие результаты. При этом предложенная нами модель более точно воспроизводит нормальную гликемическую кривую глюкозотолерантного теста, включая её характерную гипогликемическую фазу. Следует отметить, что формально, на языке управляющих сигналов, гликемическую кривую с гипогликемической фазой даёт и модель Антомонова [1], исторически первая доведенная до сопоставления с клиническими и экспериментальными данными. Кроме того, предложенная модель, по-видимому, впервые позволяет демонстрировать различные гипогликемические нарушения механизма уровня ауторегуляции уровня глюкозы в крови.

Список литературы: 1. Антомонов Ю.Г., Кифоренко С.И., Микильская И.А., Пароконная Н.К. Математическая теория системы сахара крови. К.: Наук. думка, 1971. 83 с. 2. Ахутин В.М., Нефедов В.П., Сахаров М.П. Инженерная физиология и моделирование систем организма. Новосибирск: Наука, 1987. 236 с. 3. Нефедов В.П., Ясайтис А.А., Новосельцев В.Н. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем. Новосибирск: Наука, 1991. 230 с. 4. Эндокринология и метаболизм/ Под ред. Ф. Фелига, Дж. Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. М.: Медицина, 1985. Т. 2. 416 с. 5. Петридес П., Вайсс Л., Леффлер Г., Виילанд О. Сахарный диабет. М.:

- Медицина, 1980. 200 с. 6. Камке Э. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям. М.: Наука, 1965. 703 с. 7. Эльсгольц А.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971. 296 с. 8. Клиническая оценка лабораторных тестов/ Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 356 с. 9. Albisser A.M., Spencer W. J. Electronics and the diabetes. I IEEE Trans. Ser. BME. 1982. Vol. 29, № 4. P. 239-248. 10. Cobelli C., Bergman R.N. Carbohydrate metabolism. N.Y.,L., John Wiley and Sons. 1981. 193 p. 11. Новосельцев В.Н. Теория управления и биосистемы. М.: Наука, 1978. 100 с. 12. Bergman R.N., Cobelli C. Minimal modeling, partitional analysis and the estimation of insulin sensitivity. Fed. Proceedings. 1980. Vol. 39. P. 110-115.

Поступила в редколлегию 05.07.99