

*С.И. ЛАПТА*, канд. физ.-мат. наук (г. Харьков)

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИНАМИКИ ГЛИКЕМИИ ЭКЗОГЕННЫМ ИНСУЛИНОМ

Запропоновано фізіологічно адекватну математичну модель корекції динаміки глікемії екзогенним інсуліном. Ця модель дозволяє в значній мірі замінити пацієнта у тривалих, обтяжливих клінічних пробах та прискорити їх.

The physiologically adequate mathematical model of glycemetic dynamics correction with exogenous insulin is proposed. This model permits in great measure to substitute the patient in long-term burdensome clinical tests and to speed its up.

**Постановка проблемы.** Известно, что только полная компенсация сахарного диабета (СД) у пациента, т.е. достижение у него нормогликемии, гарантирует его от смертельно опасных поздних сосудистых осложнений этого заболевания [1, 2]. Наиболее радикальным средством для этого является инсулинотерапия. В настоящее время ее чисто эмпирические методы предусматривают подбор режима компенсации СД исключительно на самом пациенте, что обременительно для него и сопряжено с возможностью скорого летального исхода при передозировке инсулина. Поэтому актуальная проблема современной инсулинотерапии состоит в разработке эффективных безопасных для пациента методов расчета дозы и времени введения инсулина для достижения достаточной компенсации СД. Хотя идея применения математического моделирования для расчета оптимального режима инсулинотерапии была высказана давно [3, 4], реализовать ее до последнего времени не представлялось возможным в связи с физиологической неадекватностью и принципиальной неэффективностью предлагавшихся для этой цели математических моделей углеводного обмена [5, 6].

**Анализ литературы.** Действительно, за последние 40 лет было разработано около 20 моделей углеводного обмена, номинально предназначенных для применения в инсулинотерапии [3,4,7]. Однако, ни одна из них не в состоянии дать универсальное описание динамики гликемии даже в отсутствии введения экзогенного инсулина. К тому же инсулинозависимая утилизация глюкозы представлена в них гипотетически, как можно показать, физиологически неадекватно [6].

Недавно автором этой статьи была предложена оригинальная математическая модель динамики гликемии в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом [8]. Она физиологически адекватна и позволяет универсальное воспроизведение всей гликемической кривой при любом виде глюкозной нагрузки.

**Цель статьи.** Обобщение новой модели динамики гликемии [8] на случай введения в кровь экзогенного инсулина и разработка на ее основе методики расчета оптимального режима инсулинотерапии СД. В связи с тем, что традиционная подкожная инъекция дозы инсулина требует учета ее неконтролируемого рассасывания при прохождении в кровь, для простоты ограничимся рассмотрением внутривенного его введения, что также представляет интерес для клинической практики при выведении больного из коматозного состояния [1].

**Описание оригинальных исследований. Результаты.** При модификации предложенной ранее модели динамики гликемии [8] на случай экзогенного поступления инсулина функциональную схему потоков глюкозы в компартмент крови и из него, а также регуляторных и контррегуляторных, управляющих ими, сигналов можно представить в виде, изображенном на рис. 1.

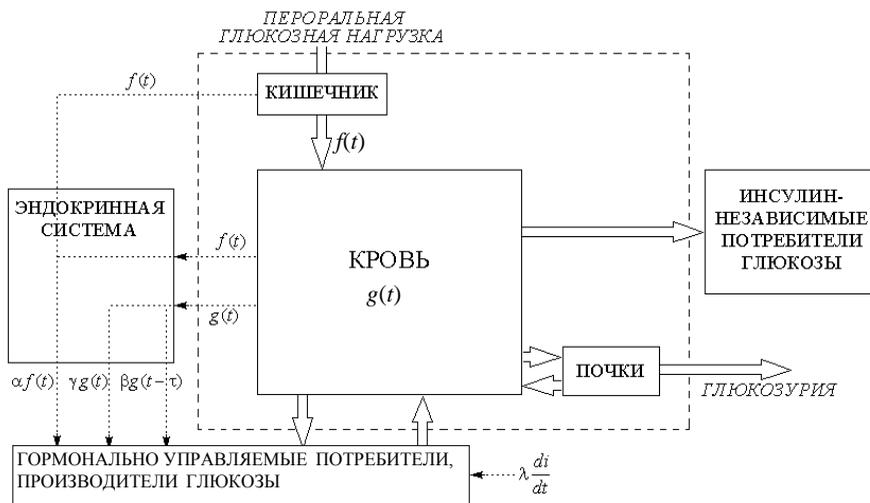


Рис. 1. Схема потоков глюкозы в компартмент крови и из него; пунктиром обведен компартмент крови, с уровнем гликемии в нем равным его значению на периферии, для которого составлено уравнение динамики гликемии (2); потоки глюкозы изображены стрелками  $\Rightarrow$ ; управляющие ими сигналы – другими стрелками  $\cdots \Rightarrow$

В этой схеме учтены все экзогенные факторы изменения уровня гликемии: поступление в кровь экзогенной глюкозы с интенсивностью  $f(t)$ , обусловленное приемами пищи, и инъекции экзогенного инсулина со скоростью внутривенного введения  $di/dt$ . Как следует из предыдущей

работы [8], функцию  $f(t)$  можно аппроксимировать в виде трапецевидного импульса:

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

Параметры функции  $f(t)$  (1) следует подбирать для каждого пациента таким образом, чтобы предварительно индивидуализированная для него по его клиническим данным ПТТГ модель динамики гликемии воспроизводила его суточный гликемический профиль. Такая подробная суточная гликемическая кривая здорового человека, заимствованная из работы [9], приведена на рис. 2.

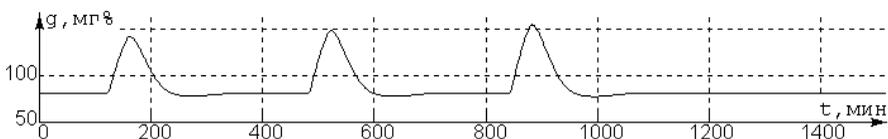


Рис. 2

Аналогичный суточный гликемический профиль пациента с СД средней тяжести построен на рис. 3 в соответствии с данными справочной литературы [10, 11]. Следует заметить, что в клинической практике такое подробное измерение гликемических данных пациента обычно не проводится. У больных СД гликемический профиль рекомендуют строить на основе 7 измерений гликемии в течение суток: до и через 90 мин после завтрака, обеда и ужина, а также перед сном [1]. Изредка проводят измерение и в 3 ч утра. Очевидно, что получаемая при этом ломанная слишком грубая и недостаточна для идентификации значений параметров функции  $f(t)$  (1).

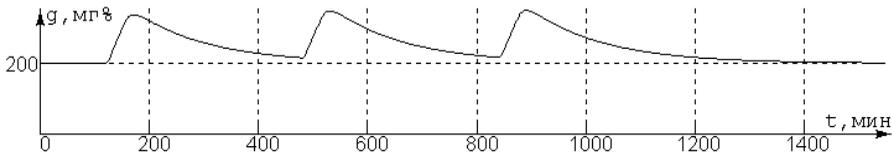


Рис. 3

Отсчет времени на рис. 2, 3 начинается с 6 часов утра. Три выраженных подъема этих гликемических кривых соответствуют приемам пищи пациентом за завтраком, обедом и ужином в 8 ч утра, в 2 ч дня и в 6 ч вечера.

Инъекция, соответственно секреция, экзогенного и эндогенного инсулина практически мгновенно обуславливает потоки утилизации глюкозы с интенсивностями:  $\lambda di/dt$  и  $\alpha f(t)$ . Т.е. воздействие эндогенного инсулина учтено в схеме потоков глюкозы (рис. 1) опосредовано через вызывающие его глюкозные стимулы.

Действие регуляторных и контррегуляторных процессов, обеспечивающих ауторегуляцию уровня гликемии при введении экзогенных глюкозы и инсулина, можно схематически наглядно изобразить в виде механической аналогии – маятника, на который совместно действуют несколько сил, стремящихся привести его к равновесному положению и выводящих из него (рис. 4).

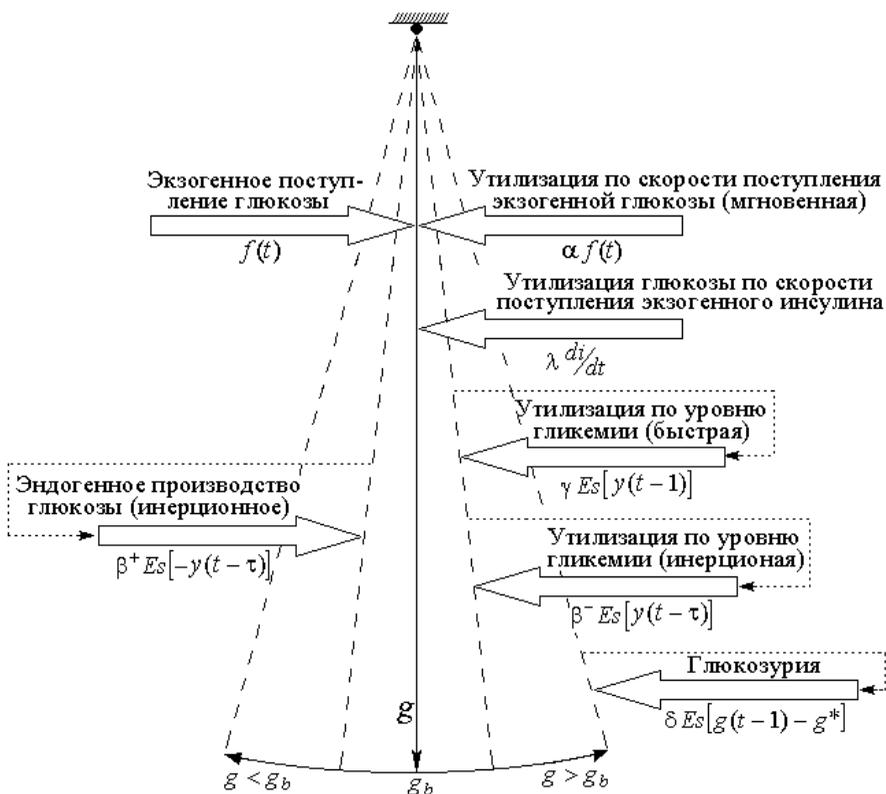


Рис. 4

Этой схеме соответствует обобщенное уравнение динамики гликемии в виде:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= (1-\alpha)f(t) - \lambda \frac{di}{dt} - \beta^- Es(y(t-\tau)) + \beta^+ Es(-y(t-\tau)) - \\ &- \gamma Es(y(t-1)) - \delta Es(g(t-1) - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t) &= 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (2)$$

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;  $\tau$  – время запаздывания в инерционной составляющей эндокринной регуляции;  $\alpha$ ,  $\beta^+$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  – числовые параметры, причем индекс "-" у параметра  $\beta$  берут при положительных значениях функции  $y(t)$ , а "+" при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом. Для нахождения значения параметра  $\lambda$ , которое обычно находится в пределах  $2 \cdot 10^{-3} \frac{M\mathcal{Z}}{мкЕ\mathcal{D}} \leq \lambda \leq 5 \cdot 10^{-3} \frac{M\mathcal{Z}}{мкЕ\mathcal{D}}$  [1], необходимо еще провести

клиническую пробу на восприимчивость пациента к тому типу инсулина, который предполагается использовать. Будем считать, что у данного пациента

$$\lambda = 5 \cdot 10^{-3} \frac{M\mathcal{Z}}{мкЕ\mathcal{D}}.$$

Все параметры модели (2) имеют определенный физиологический смысл. Он связан с инсулинозависимой и инсулиннезависимой утилизацией глюкозы тканями, эндогенной продукцией глюкозы и с глюкозурией. Инсулинозависимая утилизация глюкозы в свою очередь, обусловлена интенсивностью секреции инсулина и его восприимчивостью тканями.

Численный анализ модели (2) проводился методом пошагового интегрирования [12]. В связи с наличием в нем двух времен запаздывания в одну и  $\tau$  ( $\tau \in N$ ) минут шаг интегрирования составлял одну минуту.

Числовые значения параметров  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\gamma$ ,  $\beta^+$ ,  $\delta$  и  $\tau$  находились в процессе численных модельных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации значений целевой функции – суммы квадратов невязок расчетных и клинических данных.

Численные эксперименты по инсулинотерапии СД, проведенные на модели динамики гликемии (2), показали, что на ней можно эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином. В частности, быстрое однократное понижение уровня гликемии за счет внутривенной инъекции инсулина (рис. 5) практически сразу приводит к возврату

гипергликемии с осцилляционным эффектом (к повторной "рикошетной" гипергликемии, что известно в диабетологии как эффект Сомоджи [1]).

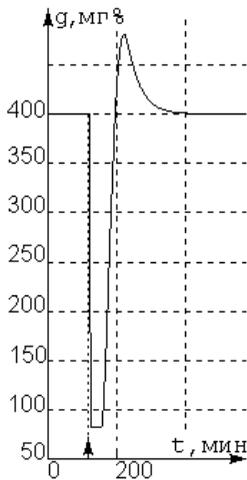


Рис. 5

**Выводы, перспективы дальнейших разработок.** Таким образом, разработана достаточно простая физиологически адекватная модель коррекции динамики гликемии экзогенным инсулином. Она удобна для численного анализа в широких пределах изменения значений параметров модели. На ней можно имитировать процедуры с инсулинотерапией для компенсации СД. Предложенный метод расчета режима инсулинотерапии может быть применен в клинической практике для более точного определения дозы внутривенной инъекции инсулина и для прогнозирования ожидаемого эффекта в неотложных случаях гипергликемической комы. В перспективе этот метод возможно распространить на расчет режимов традиционной инсулинотерапии с подкожными инъекциями и автоматизированного дозатора инсулина.

**Список литературы:** 1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с. 2. Эндокринология. За ред. П.М. Боднара. – К. Здоров'я, 2002. – 512 с. 3. Толокнов В.И. Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Бионика. Биокибернетика. Биоинженерия. Т. 5. Биокибернетические аспекты искусственной бета-клетки. – М.: ВИНТИ, 1987. – 65 с. 4. 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. 5. Ланга С.И. Динамика ауторегуляции уровня гликемии: запаздывание или последствие? // Радиоэлектроника и информатика. – 2003. – № 2. – С. 143–147. 6. Ланга С.И. Анализ физиологической адекватности математических моделей углеводного обмена и динамики гликемии // Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків: ХВУ, 2004. – Вип. 2. – С. 42–45. 7. De Gaetano A., Arino O. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test // J. Math. Biol. – 2000. – Vol. 40. – P. 136–168. 8. Ланга С.И. Математическая модель перорального теста толерантности к глюкозе с физиологичной функцией абсорбции глюкозы в кишечнике и ее возможные клинические приложения // Проблемы бионики. – Харьков: ХНУРЭ, 2003. – № 58. – С. 54–61. 9. Сахарный диабет / Петридес П. Вайсс Л., Леффлер Г. и др. М.: Медицина, 1980. – 196 с. 10. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. – 356 с. 11. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. – Мн.: Беларусь, 1982. – 366 с. 12. Беллман Р., Куж К.Л. Дифференциально-разностные уравнения. – М.: Мир, 1967. – 548 с.

Поступила в редакцию 09.04.04