

- pulse passed through a turbid medium // Optics Communications. 2000. Vol. 180. PP. 217-223.
13. Пьянов И.В. Экспериментальная система для исследования процесса прохождения ультракоротких лазерных импульсов через конденсированные рассеивающие среды // Приборы. 2012. № 11. С. 28-34.
 14. Маслобоев Ю.П., Пьянов И.В., Терещенко С.А. Экспериментальное определение условий существования бимодального временного распределения лазерного импульса после прохождения через слой однородной сильнорассеивающей биологической среды // Медицинская техника. 2010. № 6 (264). С. 29-31.
 15. Tereshchenko S.A., Dolgushin S.A., Titonok S.A. An imperfection of time-dependent diffusion models for a determination of scattering medium optical properties // Optics Communications. 2013. 306. PP. 26-34.
 16. Селищев С.В., Терещенко С.А. Нестационарная двухпотоковая модель переноса излучения для томографии рассеивающих сред // Журнал технической физики. 1997. № 5 (67). С. 61-65.
 17. Кейз К., Цвайфель П. Линейная теория переноса. – М.: Мир, 1972. 386 с.
 18. Hale G.M., Querry M.R. Optical constants of water in the 200-nm to 200-μm wavelength region // Appl. Opt. 1973. № 3 (12). PP. 555-563.

Сергей Анатолиевич Долгушин,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
Юрий Петрович Маслобоев,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Иван Владимирович Пьянов,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Сергей Андреевич Терещенко,
д-р физ.-мат. наук, профессор,
кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: ivan-pyanov@yandex.ru

Н.А. Базаев, К.В. Пожар, П.А. Руденко

Математическое моделирование динамики концентрации глюкозы в крови

Аннотация

В статье рассмотрены и дополнены основные модели динамики концентрации глюкозы в крови. В модели добавлена функция приема пищи, и рассмотрены три формы этой функции. Рассчитаны СКО для модифицированных моделей Стариса, Энгельборга, Беннетта-Гоурли и сигма-модели на отдельных треках базы данных DirecNet. СКО для моделей равны 64,5; 45,3; 50,0; 15,7 мг/дл соответственно.

Введение

Динамика распространения сахарного диабета представляет серьезную проблему для мирового сообщества: по данным Международной диабетической федерации, на 2013 год количество людей, страдающих сахарным диабетом, по всему миру составляет 382 млн. человек (более 5 % населения планеты), и, согласно прогнозу на 2035 год, эта цифра вырастет более чем в полтора раза [1]. По эпидемиологическим показателям сахарный диабет – самое распространенное заболевание в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2].

Для компенсации недостатка инсулина в крови пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, необходимо подкожное введение инсулина. Для этого применяются инсулиновые шприцы, шприц-ручки и инсулиновые помпы. В современных приборах пациент сам определяет необходимое количество вводимого инсулина. Для автоматизации процесса своевременного введения инсулина необходимо краткосрочное прогнозирование концентрации глюкозы в крови (КГК). Так же прогнозирование может применяться для определения случайных и систематических ошибок монитора КГК.

Для прогнозирования КГК необходимо использование математической модели, описывающей динамику КГК с учетом различных факторов [3] и индивидуальных осоеностей пациента.

Целью данной статьи является обзор, включающий в себя сравнение основных математических моделей.

Материалы и методы

С 70-х годов XX века предпринимались многочисленные попытки математического моделирования динамики концентрации глюкозы и инсулина в крови. Основополагающей мо-

делью стала модель Бергмана. Модель Бергмана [4], также называемая минимальной моделью, представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ):

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = -[b_1 + x(t)]g(t) + b_1 g_b; \\ \frac{dx(t)}{dt} = -b_2 x(t) + b_3 [i(t) - i_b]; \\ \frac{di(t)}{dt} = b_4 [g(t) - b_5]^+ t - b_6 [i(t) - i_b], \end{cases} \quad (1)$$

где $t \geq 0$ – время; $g(t)$ – концентрация глюкозы в крови; $i(t)$ – концентрация инсулина в крови; $x(t)$ – вспомогательная переменная, описывающая зависимость концентрации инсулина в крови от количества поглощенной глюкозы; g_b – глюкоза, усваиваемая инсулин-независимыми клетками; i_b – базальный уровень инсулина в крови; b_1 – инсулин-независимая константа скорости поглощения глюкозы в тканях мышц, печени и жировой ткани; b_2 – скорость изменения способности усвоения глюкозы; b_3 – инсулин-зависимая способность поглощения глюкозы в ткани на единицу концентрации инсулина выше I_b ; b_4 – скорость введения клетками поджелудочной железы инсулина после инъекции глюкозы и концентрации глюкозы выше b_5 – порогового значения глюкозы, выше которого поджелудочная железа вырабатывает инсулин; b_6 – скорость расхода инсулина в плазме в первом приближении. Модель Бергмана описывает динамику инсулина и КГК только у здоровых людей.

Данная модель является одной из первых моделей взаимодействия инсулина и глюкозы и была предложена как описание реакции организма на глюкозотолерантный тест. Она не

является оптимальной в математическом смысле: при определенных параметрах система не имеет решения либо оно не соответствует физиологическому смыслу. Несмотря на свои недостатки, данная модель служит «отправной точкой» для многих исследований; ежегодно публикуются порядка 50 работ, посвященных данной модели.

В модели Стариса [5] используются две отрицательные обратные связи, описывающие усвоение глюкозы и выделение инсулина поджелудочной железой в зависимости от количества поступившей глюкозы. Данная модель описывается системой из шести ОДУ 1-го порядка:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = g_{in} - f_2[g(t)] - f_3[g(t)]f_4[i_i(t)] + f_5[x_3(t)]; \\ \frac{di_p(t)}{dt} = f_1[g(t)] - e\left[\frac{i_p(t)}{v_p} - \frac{i_i(t)}{v_i}\right] - \frac{i_p(t)}{t_p}; \\ \frac{di_i(t)}{dt} = E\left[\frac{i_p(t)}{v_p} - \frac{i_i(t)}{v_i}\right] - \frac{i_p(t)}{t_i}; \\ \frac{dx_1(t)}{dt} = \frac{3}{t_d}[i_p(t) - x_1(t)]; \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = \frac{3}{t_d}[x_1(t) - x_2(t)]; \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = \frac{3}{t_d}[x_2(t) - x_3(t)], \end{cases} \quad (2)$$

где $g(t)$ – масса глюкозы в крови; $i_p(t)$, $i_i(t)$ – масса инсулина в крови и межклеточном пространстве соответственно; v_p , v_i – скорости диффузии инсулина в плазме и межклеточном пространстве соответственно; e – параметр, определяющий скорость диффузии; t_p , t_i – временные константы, характеризующие понижение концентрации инсулина в крови и межклеточном пространстве соответственно; $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$ – дополнительные переменные, определяющие временные задержки распространения инсулина; $f_1(g)$ – функция, моделирующая выработку инсулина поджелудочной железой; f_2 , f_3 , f_4 – функции, моделирующие поглощение глюкозы различными частями тела (f_2 – нервными клетками и клетками мозга, f_3 – клетками мышц, f_4 – жировыми клетками); f_5 – функция, моделирующая расщепление глюкозы и вывод продуктов расщепления в печень; t_d – время расщепления глюкозы. Здесь и далее величина g_{in} представляет собой начальное значение КГК.

Значения параметров системы уравнений (2):

$$f_1(g) = \frac{R_m}{1 + \exp\left(\frac{C_1 \cdot V_g - g}{a_1 \cdot V_g}\right)}; \quad (3)$$

$$f_2(g) = U_b \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{g}{C_2 \cdot V_g}\right)\right]; \quad (4)$$

$$f_3(g) = \frac{g}{C_3 \cdot V_g}; \quad (5)$$

$$f_4(i) = U_0 + \frac{U_m - U_0}{1 + \exp\left(-\beta \cdot \ln\left\{\frac{i}{C_4} \cdot [V_i^{-1} + (E \cdot t_i)^{-1}]\right\}\right)}; \quad (6)$$

$$f_5(i) = \frac{R_g}{1 + \exp\left[\alpha \cdot (i \cdot V_p^{-1} - C_5)\right]}. \quad (7)$$

Модель Энгельборга [6] является модификацией модели Стариса. В данной модели учитывается только задержка меж-

ду выработкой инсулина и расщеплением глюкозы, которая задается в явном виде:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = g_{in} - f_2[g(t)] - f_3[g(t)]f_4[i(t)] + f_5[i(t - \tau_2)]; \\ \frac{di(t)}{dt} = f_1[g(t)] - \frac{i(t)}{t_1}, \end{cases} \quad (8)$$

где τ_2 – задержка между выработкой инсулина и расщеплением глюкозы; t_1 – величина, обратная скорости уменьшения количества инсулина в крови. Важной особенностью данной модели является ее устойчивость.

Модель Беннетта и Гоурли [7] представляет собой еще одну модификацию модели Стариса. Как и в модели Энгельборга, в ней используется система ОДУ с запаздывающим аргументом, при этом дополнительно учитывается временная задержка в выработке инсулина по отношению к времени поступления глюкозы в кровь:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = g_{in} - f_2[g(t)] - f_3[g(t)]f_4[i(t)] + f_5[i(t - \tau_2)]; \\ \frac{di(t)}{dt} = f_1[g(t - \tau_1)] - d_i i(t), \end{cases} \quad (9)$$

где τ_1 – время задержки выработки инсулина; d_i – скорость уменьшения количества инсулина в крови.

За основу сигма-модели было принято допущение о том, что изменение концентрации глюкозы в крови при приеме пищи и при введении инсулина происходит по закону Ферхольста [8].

Для приема пищи концентрация глюкозы изменяется согласно следующей формуле:

$$G = G_0 + \frac{m_c GI}{km_T} \cdot \left\{ \frac{1}{1 + \exp[-\alpha(t - t_M - \tau)/\tau]} \right\}, \quad (10)$$

где m_c – масса потребленных углеводов; GI – гликемический индекс пищи; k – коэффициент связи массы тела с объемом жидкости, приближенно равный 7 дЛ/кг; m_T – масса тела; t_M – время приема пищи; τ – время до пика концентрации глюкозы в крови; α – коэффициент пропорциональности для усвоения глюкозы.

При введении инсулина за амплитуду сигмоидальной функции было принято количество введенного инсулина, инсулиновый индекс и коэффициент усвоения глюкозы инсулином. Влияние инъекции инсулина на динамику глюкозы описывается следующим образом:

$$G = G_0 - \frac{m_i h II}{km_T} \cdot \left\{ \frac{1}{1 + \exp[-\beta(t - t_i - \tau)/\tau]} \right\}, \quad (11)$$

где m_i – доза инъекции; II – инсулиновый индекс пищи; k – коэффициент связи массы тела с объемом жидкости; h – расход углеводов на 1 ед. инсулина; m_T – масса тела; t_i – время инъекции инсулина; τ – время действия инсулина; β – коэффициент пропорциональности для усвоения инсулина.

Сигма-модель представляет собой суперпозицию функций приема пищи (10) и инъекции инсулина (11):

$$\begin{aligned} G = G_0 + \sum_i \frac{m_c GI_i}{km_T} \cdot & \left\{ \frac{1}{1 + \exp[-4,4(t - t_i - \tau)/\tau]} \right\} - \\ & - \sum_j \frac{m_i h II_j}{km_T} \cdot \left\{ \frac{1}{1 + \exp[-4,4(t - t_j - \tau)/\tau]} \right\}, \end{aligned} \quad (12)$$

где i – номер приема пищи; j – номер инъекции инсулина.

Для сравнения моделей Стариса, Энгельборга и Беннетта-Гоурли были использованы параметры, приведенные в табл. 1. Временные задержки для моделей с запаздывающим аргументом были подобраны из расчета минимизации СКО между ними и исходной моделью Стариса.

Таблица 1
Значения параметров, используемых при моделировании

Обозначение	Значение	Размерность
V_g	10	л
R_m	210	ммоль/мин
a_1	300	мг/л
C_1	2000	мг/л
U_b	72	мг/мин
C_2	144	мг/л
C_3	1000	мг/л
V_p	3	л
V_i	11	л
E	0,2	л/мин
U_0	40	мг/мин
U_m	940	мг/мин
β	1,77	—
C_4	80	моль/л
R_g	180	мг/мин
α	0,29	л/моль
C_5	26	моль/л
t_i	100	мин
t_p	6	мин
t_d	36	мин
τ_1	30	мин
τ_2	5	мин

Результаты и выводы

Результаты сравнения моделей представлены на рис. 1. Как видно из рисунка, модели Энгельборга и Беннетта-Гоурли сходятся к нормальному значению концентрации глюкозы в течение 100 мин и незначительно отличаются крутизной. В то же время модель Стариса имеет большую крутизну, при аналогичных начальных условиях сходится к другому значению КГК, при этом время схождения составляет около 20 ч, что физиологически невозможно.

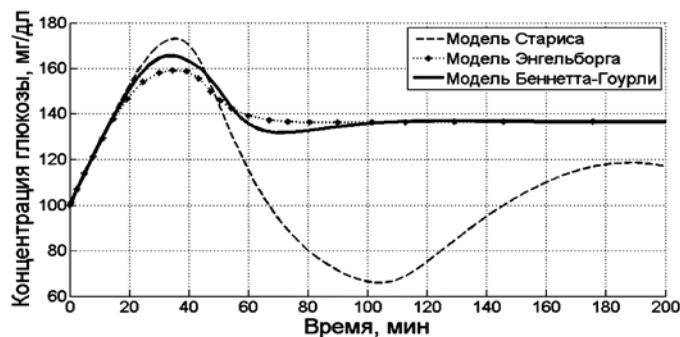


Рис. 1. Сравнение моделей Стариса, Энгельборга и Беннетта-Гоурли

В моделях Стариса, Энгельборга и Беннетта-Гоурли не предусмотрены функции приема пищи и введения экзогенного инсулина. Таким образом, в исходном виде для прогнозирования КГК эти модели непригодны. В то же время в уравнения, описывающие динамику глюкозы и инсулина, можно добавить соответствующие функции, при этом форма отклика на прием пищи будет зависеть от формы этой функции.

Были проведены сравнения между несколькими функциями приема пищи: прямоугольной, треугольной и трапециевидной. В результате сравнения было установлено, что при использовании трапециевидной функции приема пищи отклик моделью наиболее близок к физиологическому.

После модификации моделей Стариса, Энгельборга и Беннетта-Гоурли было проведено сравнение откликов на прием пищи между этими тремя моделями и сигма-моделью (рис. 2).

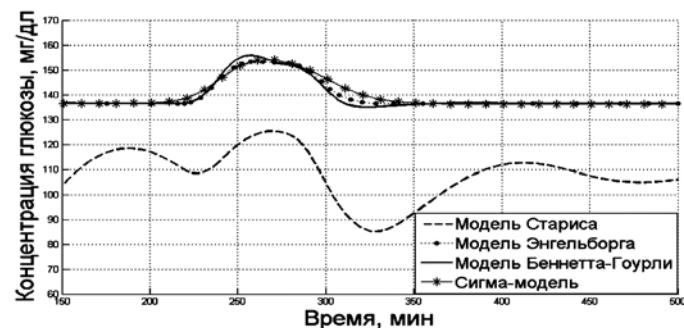


Рис. 2. Сравнение откликов моделей на прием 10 г чистой глюкозы

Модели Стариса, Энгельборга и Беннетта-Гоурли описывают динамику КГК здорового человека, в то время как сигма-модель описывает динамику КГК людей, в крови которых инсулин не вырабатывается; для этого в сигма-модель помимо приема пищи был введен инсулин, компенсирующий данное значение глюкозы. Как видно из рис. 2, модели Энгельборга, Беннетта-Гоурли и сигма-модель имеют практически одинаковый отклик, в то время как сильно осциллирующая модель Стариса имеет неявный отклик, не превышающий глубины осцилляций.

На следующем этапе было проведено моделирование реального трека КГК. Для сравнения были использованы треки из базы данных DirecNet [9], в которых данные о пациенте, приемах пищи и введении инсулине были наиболее полными. Результаты представлены на рис. 3.

Среднеквадратичные отклонения моделей составили: 64,5 мг/дл (модель Стариса); 45,3 мг/дл (модель Энгельборга); 50 мг/дл (модель Беннетта-Гоурли); 15,7 мг/дл (сигма-модель).

Заключение

Все модели достаточно точно описывают пики КГК, полученные в результате приема пищи. Трек, построенный по модели Стариса, при этом в остальных точках не соответствует действительности. Треки, построенные по модифицированным с учетом приема пищи и введения инсулина моделям Беннетта-Гоурли и Энгельборга, в целом близки к измеренному, но они имеют принципиальный недостаток, вызванный тем, что данные модели ориентированы на описание динамики КГК здорового человека. Недостаток заключается в схождении КГК к постоянному значению, определенному в модели; таким образом, они не учитывают возможности перехода на другой, постоянный уровень КГК. При этом даже у здоровых пациентов гликемия может находиться на различных постоянных уровнях.

По результатам моделирования сигма-модель обладает достаточно низким СКО и пригодна для использования в автоматизированной аппаратуре для краткосрочного прогнозирования КГК.

Данная работа проводилась в рамках государственной программы для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки – стипендия Президента Российской Федерации (заявка № СП-2487.2012.4).

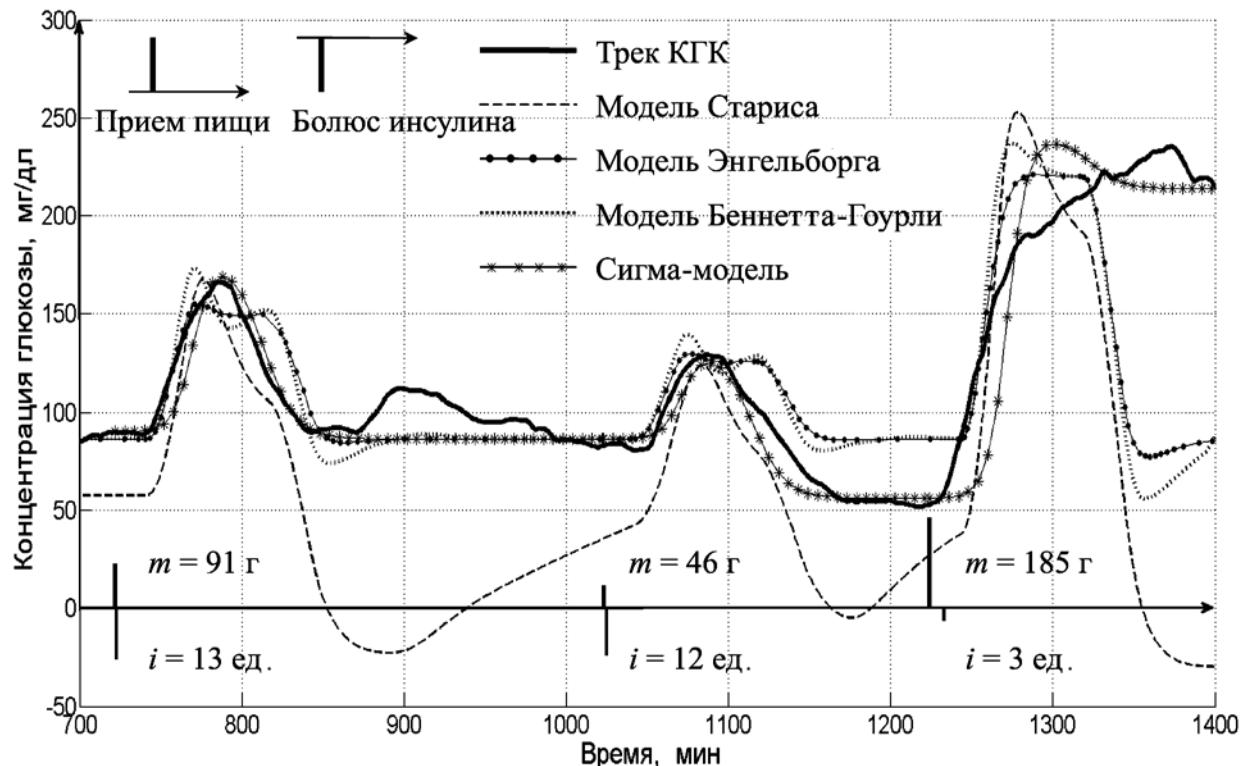


Рис. 3. Сравнение треков КГК, построенных с помощью моделей и измеренного трека

Список литературы:

1. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J.E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 // Diabetes Research and Clinical Practice. 2014. Vol. 103. Iss. 2. PP. 137-149.
2. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // Русский медицинский журнал. 2011 / http://www.rmj.ru/articles_7983.htm.
3. Базаев Н.А., Плетенев А.Н., Пожар К.В. Классификация факторов, влияющих на динамику концентрации глюкозы в крови // Медицинская техника. 2013. № 2. С. 39-42.
4. Toffolo G., Bergman R.N., Finegood D.T., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: A minimal model of insulin kinetics in the dog // Diabetes. 1980. Vol. 29 (12). PP. 979-990.
5. Sturis J., Polonsky K.S., Mosekilde E., Van Cauter E. Computer-model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 260. PP. E801-E809.
6. Engelborghs K., Lemaire V., Bélair J., Roose D. Numerical bifurcation analysis of delay differential equations arising from physiological modeling // J. Math. Biol. 2001. Vol. 42. PP. 361-385.
7. Bennett D.L., Gourley S.A. Asymptotic properties of a delay differential equation model for the interaction of glucose with plasma and interstitial insulin // Appl. Math. Comput. 2004. Vol. 151. PP. 189-207.
8. Базаев Н.А., Пожар К.В., Плетенев А.Н. Алгоритм краткосрочного прогнозирования динамики концентрации глюкозы в крови // Медицинская техника. 2013. № 6. С. 31-33.
9. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System Use in Children with Type 1 Diabetes Using Glargine-Based Multiple Daily Dose Regimens: Results of a Pilot Trial // Diabetes Care. 2008. Vol. 31 (3). PP. 525-527.

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,
Кирилл Витольдович Пожар,
инженер,
Павел Алексеевич Руденко,
аспирант,
кафедра биомедицинских систем,
национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: kir-p@rambler.ru