

УДК 616.155.194-053.2-085-084

А.М. Поздняков, Т.П. Бондарева, В.Г. Бондарев

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Введение. Дефицит железа относится к числу самых распространенных видов дефицитных состояний. По данным ВОЗ [1] дефицит железа, в той или иной степени выраженности, имеется у 20% населения планеты. В детской популяции распространенность дефицита железа составляет от 17,5% у подростков до 50% – у детей раннего и дошкольного возрастов [2]. Дефицит железа приводит к развитию болезни, известной под названием анемия. В общей структуре анемий 80-90% приходится на долю железодефицитной анемии (ЖДА). ЖДА или малокровием принято называть патологическое состояние, которое, за исключением острых кровопотерь, характеризуется снижением уровня гемоглобина в единице объема крови [3]. Такое состояние возникает при уменьшении количества железа в организме, хранящегося в тканевых депо, в сыворотке крови и в костном мозге, приводит к нарушению образования гемоглобина и снижению темпов его синтеза, накоплению свободного протопорфирина в эритроцитах, развитию гипохромной анемии и трофическим расстройствам в органах и тканях.

Анализ механизмов развития болезней, лежит в основе медицины, базирующейся на доказательствах, то есть медицины, которая не только помогает, но и прогнозирует результаты лечения. При анемии также нарушаются определенные механизмы в организме, отвечающие за процессы регулирования уровня гемоглобина в крови. В основе развития ЖДА лежат три основных механизма [4]: недостаточная продукция эритроцитов вследствие дефицита железа или угнетения костномозговой функции (гипоплазия, рак), повышенный распад эритроцитов (гемолиз), потери эритроцитов (кровотечения). Основным патогенетическим механизмом развития ЖДА является дефицит в организме железа, необходимого для построения молекул гемоглобина, в частности его железосодержащей части – гема. При нарушении функционирования данного механизма происходит замедление синтеза гема из-за недостатка необходимого для данного процесса двухвалентного сульфата железа, а также белков, содержащих железо (миоглобин, железосодержащие тканевые ферменты) [5]. Причины такого положения могут быть самыми разнообразными, от неправильного рациона питания и ускоренного роста до больших кровопотерь.

Развитие заболеваемости ЖДА у детей обусловлено анатомо-физиологической незрелостью органов кроветворения и их высокой чувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды в детском возрасте. Наблюдения, проведенные различными исследователями [6], позволили собрать необходимый фактический материал, который дает возможность определить основные характеристики, влияющие на процессы образования гемоглобина в крови. В качестве таких характеристик могут выступать как медицинские (нарушение обменных процессов, кровопотеря), социальные (недостаток питания, социальное положение), так и экологические факторы (наличие тяжелых металлов в воздухе и питьевой воде, пестициды и нитраты в пище и почве). Именно поэтому в качестве основной цели данной работы было выбрано построение математической модели железодефицитной анемии, основанной на зависимости уровня гемоглобина от воздействующих на него факторов.

Постановка проблемы. Пусть содержание гемоглобина является основным откликом, в основном зависящим от дефицита железа в организме. Будем считать, что каждый из факторов, влияющих на содержание гемоглобина в крови, можно рассматривать как независимый, включенный в состав параметров, определяющих конкретный механизм развития ЖДА. Моделирование процесса заболеваемости ЖДА выполним путем его разбиения на несколько этапов. Первый этап представляет собой дескриптивное описание развития ЖДА, которое необходимо для выделения основных лабораторных показателей, а также определения качественных отношений между ними. На втором этапе работы, с использованием методов дифференциального исчисления проведем построение математической модели, основанной на общих представлениях о механизмах протекания ЖДА. На третьем этапе выполним расширение модели путем включения переменных, которые отвечают за антропогенную составляющую процессов развития ЖДА, а также уточним параметры предложенной математической модели развития ЖДА.

Дескриптивное описание развития ЖДА. В анализах периферической крови довольно рано, еще на фоне нормальных показателей гемоглобина и числа эритроцитов, появляются признаки анизоцитоза, выявляемые морфологически или регистрируемые по увеличению RDV-показателя ширины распределения эритроцитов за счет микроцитоза [7]. Основным лабораторным признаком, позволяющим заподозрить гипохромию, принято считать цветовой показатель (ЦП), отражающий, как известно, содержание гемоглобина в эритроците. Поскольку при ЖДА нарушен главным образом синтез гемоглобина при незначительном снижении количества эритроцитов, рассчитываемый цветовой показатель всегда оказывается ниже 0,85. Также наравне с ЦП можно рассматривать показатель MCH, характеризующий среднее содержание гемоглобина, и который в случае заболевания будет менее 27 пг. Наличие гипохромного характера анемии заставляет в первую очередь подозревать наличие ЖДА. Однако факт наличия гипохромной анемии сам по себе не исключает других патогенетических вариантов анемии. Верифицировать ЖДА позволяет исследование содержания сывороточного железа в крови (СЖ).

Наряду с определением содержания железа в сыворотке крови важным лабораторным показателем ЖДА является общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), отражающая степень «голодания» сыворотки и насыщения белка трансферрина железом. ОЖСС при ЖДА всегда повышена в отличие от других гипохромных анемий, связанных не с дефицитом железа, а с нарушением его включения в молекулу гемоглобина или с перераспределением железа из эритроидных клеток в клетки макрофагальной системы. Снижение уровня железосодержащего белка ферритина также является существенным диагностическим критерием ЖДА с высокой специфичностью. Ферритин характеризует величину запасов железа в организме. Поскольку истощение запасов железа является обязательным этапом формирования ЖДА, то уровень ферритина является одним из специфических признаков железодефицитного характера гипохромных анемий. Следовательно, одним из важнейших показателей болезни является снижение уровня сывороточного ферритина до величины менее 30 нг/мл.

Математическая модель ЖДА. На начальной стадии моделирования ограничимся цветовым показателем, который обозначим через y , и уровнем сывороточного железа, который представим через x . В качестве влияющих параметров в модели рассмотрим такие факторы как ввод пищи z , доза железосодержащего препарата d и ряд антропогенных факторов: наличие тяжелых металлов в воздухе r и питьевой воде w , содержание пестицидов и нитратов в пище p .

Качественное описание биологических процессов в организме, по отношению к анемии, можно представить в следующем виде. Устойчивое значение уровня гемоглобина в крови возможно при достаточном для этого процесса поступлении двухвалентного сульфата железа. В случае понижения последнего показателя происходит нарушение воспроизводства гемоглобина, что в результате приводит к включению в действие одновременно нескольких механизмов. Во-первых, понижение уровня гемоглобина в крови вызывает поступление железа из депо. Этот процесс можно описать кусочно-линейным уравнением

$$\frac{dy}{dt} = \begin{cases} a_1(x-x_0), & \text{при } x < x_0, \\ 0, & \text{при } x \geq x_0 \end{cases} \quad (1)$$

где a_1 – константа, определяющая чувствительность градиента гемоглобина к низкому уровню железа в крови, x_0 – нормальное содержание железа.

Учет данного фактора при дальнейших выкладках произведем путем ввода ступенчатой функции, определяемой следующим выражением

$$S(x-x_0) = \begin{cases} 1, & \text{при } x < x_0 \\ 0, & \text{при } x \geq x_0 \end{cases} \quad (2)$$

Данная функция позволяет записать уравнение для процесса поступления железа из депо в более удобном виде

$$\frac{dy}{dt} = a_1(x-x_0)S(x-x_0) \quad (3)$$

Во-вторых, содержание самого гемоглобина может уменьшаться под влиянием ряда биохимических процессов (например, кровопотеря) прямо пропорционально своему количеству

$$\frac{dy}{dt} = -a_2y, \quad (4)$$

где a_2 – константа, определяющая чувствительность градиента гемоглобина к низкому уровню самого гемоглобина в крови. Здесь значение содержания гемоглобина в крови, характеризуемое через цветовой показатель, не может принимать отрицательные значения.

В-третьих, любой внешний источник железа можно описать слагаемым, соответствующим внешней силе в дифференциальном уравнении. Для здорового организма это слагаемое приравнивается к нулю, а при ЖДА оно будет определяться графиками ввода пищи и доз железосодержащего препарата.

$$\frac{dy}{dt} = a_3z + a_4d \quad (5)$$

Все постоянные a_i , входящие в данные уравнения, по определению положительные. В уравнении (5) они представляют собой чувствительности градиента гемоглобина к внешнему вводу железа в организм. В этом случае, общее дифференциальное уравнение, описывающее зависимость цветowego показателя от влияющих на него параметров, можно представить в следующем виде

$$\frac{dy}{dt} = a_1(x-x_0)S(x-x_0) - a_2y + a_3z + a_4d \quad (6)$$

Исследование механизмов развития ЖДА показывает на необходимость аналогичного изучения и градиента уровня сывороточного железа. При рассмотрении градиента уровня сывороточного железа можно выделить следующие составляющие. Во-первых, увеличение уровня железа в организме должно приводить к уменьшению его градиента

$$\frac{dx}{dt} = -b_1x \quad (7)$$

Во-вторых, уровень железа в крови должен пополняться из тканевого депо, в случае его существенного снижения. Данный процесс также можно описать с помощью кусочно-линейной функции

$$\frac{dx}{dt} = b_2(x - x_0)S(x - x_0) \quad (8)$$

В-третьих, внешними источниками железа является потребляемая пища и железосодержащие препараты. В норме поступление железа в организм зависит от времени приема пищи, а не от непосредственного его поступления в кровяное русло. Следовательно, данный процесс можно рассматривать как периодический процесс, который регулируется механизмом обратной связи. Кроме того, на любой стадии болезни запасы железа в тканевом депо уменьшаются экспоненциально. В этом случае, поступление железа за счет приема пищи может быть записано в виде

$$\frac{dx}{dt} = b_3 q e^{-k(t-t_0)} S(t-t_0), \quad (9)$$

где q – количество железа в пище, всасываемое через желудочно-кишечный тракт, k – параметр запаздывания, t_0 – время приема пищи.

Прием железосодержащих препаратов можно описать аналогичным уравнением. Периодический ввод доз железосодержащих препаратов приводит к пополнению тканевого депо, из которого железо некоторое время поступает в кровь. Известно, что максимальный эффект от ввода железосодержащего препарата достигается по истечении определенного промежутка времени, а еще через некоторое время поступление железа из депо прекращается. Данный процесс можно также описать кусочно-линейной функцией времени

$$\frac{dx}{dt} = b_4 g e^{-m(t-t_0)} S(t-t_0), \quad (10)$$

где g – количество железа в дозе железосодержащего препарата, m – параметр запаздывания, t_0 – время ввода железосодержащего препарата.

Тогда, общее дифференциальное уравнение, описывающее зависимость уровня сывороточного железа от влияющих на него параметров можно представить в следующем виде

$$\frac{dx}{dt} = -b_1 x + b_2(x_0 - x)S(x_0 - x) + \{b_3 q e^{-k(t-t_0)} + b_4 g e^{-m(t-t_0)}\} S(t-t_0) \quad (11)$$

В уравнении (11) считается, что время приема пищи совпадает с получением дозы железосодержащего препарата. Анализируя полученное дифференциальное уравнение, отметим, что отклонение содержания железа в организме относительно равновесного состояния компенсируется двумя стабилизирующими процессами. Во-первых, восполнение дефицита железа производится путем увеличения его поступления из тканевого депо. Во-вторых, источниками дополнительного железа могут выступать потребляемая пища и железосодержащие препараты, и количество которого может снижаться под воздействием антропогенных факторов.

Несколько в ином контексте необходимо рассматривать воздействие антропогенных факторов. Это связано с многоплановым, иногда даже заранее непредсказуемым, действием со стороны микроэлементов, попадающих в организм вместе с вдыхаемым воздухом, водой и пищей. Негативное влияние антропогенных факторов нельзя однозначно связать с содержанием гемоглобина в крови или уровнем железа в организме по причине наличия громадного числа комплексных соединений, присутствующих в окружающей среде. В тоже время учет данных факторов можно произвести при анализе конкретной экологической обстановки, воспользовавшись обобщенными параметрами или выделяя наиболее вредные для изучаемой болезни

микроэлементы. При этом основное внимание нужно уделять их воздействию на содержание гемоглобина в крови, так как именно в случае биохимических процессов наиболее сильное действие могут оказывать изменения концентраций данных элементов. Именно поэтому учет антропогенных факторов при их воздействии на содержание гемоглобина в крови определим в виде простой линейной зависимости

$$\frac{dy}{dt} = -a_4 r - a_5 w - a_6 p. \quad (12)$$

Включив составляющие уравнения (12) в выражение (6) мы будем иметь возможность изучения влияния антропогенных факторов на характер развития ЖДА.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Разработанная математическая модель ЖДА позволила установить причинно-следственные отношения между параметрами, отвечающими за механизмы развития ЖДА. У представленной модели пока неизвестны входные данные, коэффициенты, а также начальные и граничные условия. Формализация этих условий в дальнейшем потребует идентификации параметров и коэффициентов модели для максимального приближения к реальному процессу. В результате постановки и решения такой задачи можно вполне обоснованно перейти от математической модели к прогнозированию, а возможно и к управлению процессами, протекающими при заболевании анемией. Учет в разработанной модели таких лабораторных параметров как уровни сывороточного ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки, а также социальных факторов в дальнейшей перспективе позволит в полном объеме описать механизмы развития ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире «Уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни». – 2002. – http://www.who.int/whr/2002/Overview_Russ.pdf
2. Зиглер Э.Е. Причины и последствия дефицита железа у детей. // Росс. педиатр. жур. – 1996. – № 4. – С. 9-10.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – М., 1999. – 56 с.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед. – 2001. – 165 с.
5. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. – М.: Ньюдиамед, 1998. – 40 с.
6. Анемии у детей: диагностика и лечение. / Под ред. А. Г. Румянцева, Ю. Н. Токарева. – М.: МАКСПресс, 2000. – 57 с.
7. Крякунов К.Н. Диагностика и лечение железодефицитной анемии. // Нов. Санкт-Птб. Ведомости. – 1997. – № 1. – С. 84-94.

ПОЗДНЯКОВ Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры педиатрии Воронежской медицинской академии.

Научные интересы:

- педиатрия, гематология, математическое моделирование.

БОНДАРЕВА Татьяна Павловна – ассистент кафедры информатики и вычислительной техники Белгородского государственного университета.

Научные интересы:

– математические модели в педиатрии, компьютерное моделирование.

БОНДАРЕВ Владимир Георгиевич – к.т.н., доцент кафедры информатики и вычислительной техники Белгородского государственного университета

Научные интересы

– математическое и имитационное моделирование