

Bionicheskie aspekty sinteza biotehnicheskikh sistem. Informacionnye materialy: Kibernetika. – Moscow. 1976. №4 (92). 3-26. 6. Itogi nauki i tehniki. Matematicheskaja biologija i medicina. t. 3. Biomedicinskie matematicheskie modeli i ih iden-tifikacija. Pod red. V.I. Toloknova. – Moscow. VINITI. 1989. 218. 7. S.I. Lapta. Analiz fiziologi-cheskoj adekvatnosti matematicheskikh modelej uglevodnogo obmena i dinamiki glike-mii. Sistemi obrobki informacii. Zbirnik naukovih prac'. Kharkiv. HVU. 2004. Vip. 2. 42-45.

Надійшла (received) 25.06.2014

УДК 615.47:616-07

Е. И. СОКОЛ, д-р техн. наук, НТУ «ХПИ», чл.- кор. НАНУ;
С. С. ЛАПТА, канд. техн. наук, доц., УИПА, Харьков;
Л. А. ПОСПЕЛОВ, д-р техн. наук, вед. науч. сотрудник НТУ «ХПИ»;
О. И. СОЛОВЬЁВА, канд. техн. наук, преп., ХУВС, Харьков

РАСЧЕТ РЕЖИМОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Современная инсулиноterapia предусматривают подбор режима компенсации сахарного диабета на пациенте, что сопряжено с возможностью скорого летального исхода при передозировке инсулина. Поэтому методы не позволяют достигнуть необходимой степени компенсации диабета, гарантирующей от его поздних сосудистых осложнений. В статье предлагается способ точного компьютерного расчета режима инсулиноterapia на основе математического моделирования динамики гликемии, которая позволяет эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином.

Ключевые слова: математическое моделирование, компьютерное моделирование, инсулиноterapia.

Введение. Известно, что сахарный диабет (СД), сопровождающийся синдромом гипергликемии и состоящий в нарушении всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного обмена, смертельно опасен не только сам по себе, но также и своими поздними сосудистыми осложнениями [1]. При современном состоянии медицины СД – неизлечимое заболевание. Его лечение сахаропонижающими препаратами, наиболее радикальным из которых является инсулин, имеет характер замещающей терапии. При этом путем ослабления гипергликемии у больного СД можно эффективно предотвратить опасность развития у него гипергликемической комы. Однако общепризнанно, что смертельно опасные отдаленные сосудистые осложнения диабета до сих пор практически неизбежны даже при соблюдении всех рекомендаций медиков [2]. Применяемые в настоящее время чисто эмпирические методы инсулиноterapia не позволяют достигнуть достаточной компенсации СД (состояния с нормальным уровнем глюкозы в крови) с гарантией недопустимости гипогликемии, опасной быстрым летальным исходом.

© Е. И. СОКОЛ, С. С. ЛАПТА, Л. А. ПОСПЕЛОВ, О. И. СОЛОВЬЁВА, 2014

Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы. Разработка режимов инсулинотерапии для компенсации СД опирается на опыт и интуицию врача и является сейчас не столько расчетом, сколько искусством. Это обусловлено отсутствием эффективных достаточных объективно формализованных диагностических характеристик заболевания и индивидуальными отличиями его протекания у каждого больного [1]. При эмпирическом подборе режима терапии СД, опасаясь возможности гипогликемического состояния, врач вынужден ограничиваться лишь ослаблением гипергликемии пациента. В результате состояние пациента остается недостаточно компенсированным, что обрекает его на поздние сосудистые осложнения. Помочь врачу в расчетах режима терапии СД, повысить его уверенность в безопасности достижения нормогликемии у пациента и, соответственно, предотвратить развитие осложнений СД у него могли бы предварительные компьютерные эксперименты на индивидуализированной для этого пациента математической модели динамики гликемии.

Предшествующие исследования по данной проблеме, неразрешенные ранее ее аспекты. Хотя идея применения математического моделирования для расчета оптимального режима инсулинотерапии была высказана давно [2], реализовать ее до последнего времени не представлялось возможным в связи с физиологической неадекватностью и принципиальной неэффективностью предлагавшихся для этой цели математических моделей углеводного обмена [3]. Несмотря на их номинальную многочисленность, все они в своей основе имеют одну из двух оригинальных базовых моделей: модель перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) Болье (1961) [4] и модель внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) Бергмана-Кобелли (1979) [5]. Первая из них в упрощенной однокомпарментной форме имеет вид [6]:

$$\begin{cases} V g' = f_1(g, i) + G', \\ V i' = f_2(g, i) + I'. \end{cases} \quad (1)$$

Как было показано в работе [3], первое уравнение системы (1) опирается на гипотетическую, физиологически неадекватную взаимосвязь динамики гликемии и инсулинемии. Согласно с ней скорость утилизации глюкозы определяется уровнем инсулина в крови. Эта гипотеза противоречит авторитетным физиологическим данным, полученным на человеке и приведенным в статье [7].

Модели второй группы, описывающие гликемическую кривую ВТТГ, являются модификациями модели Бергмана-Кобелли [5]:

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = -\alpha [g(t) - g_b] - X(t)g(t), & g(0) = g_0, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -\beta X(t) + \gamma [i(t) - i_b], & X(0) = 0. \end{cases} \quad (2)$$

Радикальная переработка Бергманом и Кобелли модели Болье (1) не затронула физиологической неадекватности ее первого уравнения. Поэтому модель Бергмана-Кобелли (2) также физиологически неадекватна.

Недавно была предложена оригинальная математическая модель динамики гликемии в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом [3]. Она физиологически адекватна и позволяет универсальное воспроизведение всей гликемической кривой при любой глюкозной нагрузке.

Цель статьи. Цель статьи состоит в обобщении новой модели динамики гликемии [3] на случай экзогенного поступления в кровь 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.

Материалы и методы исследования. При модификации предложенной ранее модели динамики гликемии [3] на случай многосуточного поступления экзогенной глюкозы в кровь в результате переваривания пищи и внутривенного введения экзогенного инсулина она принимает следующий вид относительно отклонения $y(t) = g(t) - g_b$ текущего уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b (натощак):

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= (1 - \alpha)f(t) - \lambda \frac{di}{dt} - \beta^- Es(y(t - \tau)) + \beta^+ Es(-y(t - \tau)) - \\ &- \gamma Es(y(t - 1)) - \delta Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t) &= 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (3)$$

Это дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом [8].

Параметры модели следует подбирать для каждого пациента таким образом, чтобы предварительно индивидуализированная для него по его клиническим данным ПТТГ модель динамики гликемии (3) воспроизводила его суточный гликемический профиль. Такая подробная суточная гликемическая кривая здорового человека, заимствованная из работы [1], приведена на рисунке 1.

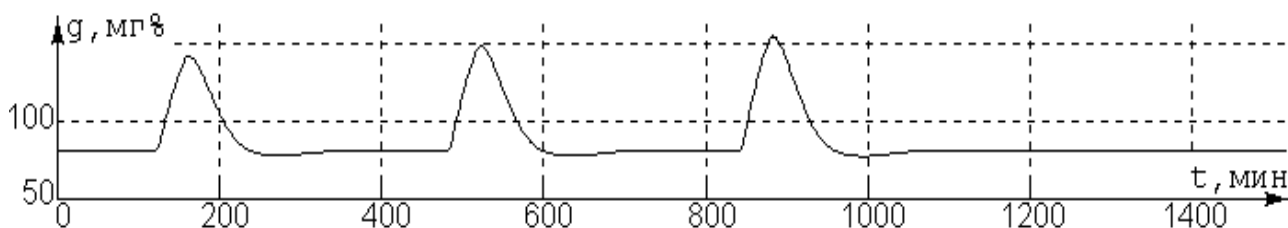


Рис. 1 – Суточный гликемический профиль пациента в норме

Все параметры модели (3) 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 (3) проводился в системе для инженерных расчетов MatLab 6.1 [9]. Числовые значения параметров модели находились в процессе численных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации значений целевой функции

$$F(X) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y(t_i, X) - y^*(t_i)|^2, \quad (4)$$

где $X = (\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \delta, \tau)$ – 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 (3), принимаемое в момент времени t_i .

Результаты исследования. Численные эксперименты по инсулинотерапии СД, проведенные на модели динамики гликемии (3), показали, что на ней можно эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином.

По-видимому, следует считать достигнутую степень компенсации СД у пациента полной, если вся скорректированная его гликемическая кривая выходит на стационарный режим ежесуточного повторения и находится при этом в полосе между заданными минимальным и максимальным значениями для нормальной гликемической кривой в течение суток: 60 – 135 мг%. Это гарантирует пациента от развития смертельно опасных поздних сосудистых осложнений и скоротечной гипогликемической комы.

В качестве примера на рис. 2 показан результат коррекции патологической суточной гликемической кривой, приведенной ранее на рис. 1, при введении 27 кратковременных инъекций инсулина длительностью до 1 минуты.

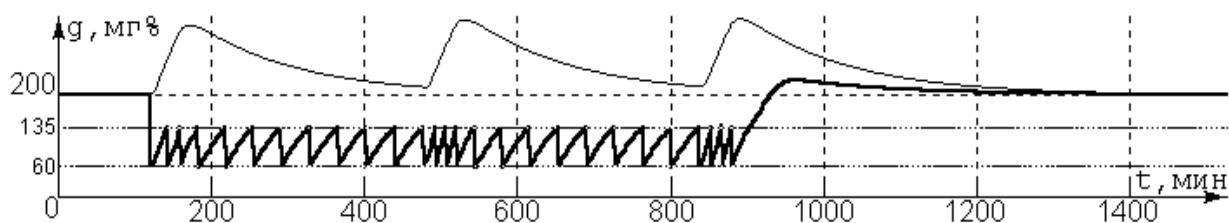


Рис. 2 – Коррекция патологической гликемической кривой больного СД

Разумеется, продемонстрированную на рис. 2 коррекцию патологической гликемической кривой больного СД за счет многочисленных инъекций инсулина нельзя признать приемлемой основой для компенсации у него диабета. Основная причина их многочисленности связана с компенсацией не постпрандиальной

гипергликемии, а стационарного гипергликемического базального уровня пациента. По-видимому, эту составляющую компенсации эффективнее производить не отдельными инъекциями инсулина, а постоянной фоновой его инфузией. В качестве примера на рис. 3 представлен результат многосуточной нормализации уровня гликемии с помощью дозатора инсулина у пациента с СД, суточный гликемический профиль которого до коррекции приведен на рис. 1.

Такой дозатор может обеспечить суперпозицию стационарной фоновой и дополнительной временной инфузии инсулина. Компьютерные эксперименты с моделью дозатора показали, что за счет подбора интенсивности фоновой инфузии инсулина можно эффективно снизить естественный гипергликемический базальный уровень пациента g_b до любого заранее заданного искусственно скорректированного значения.

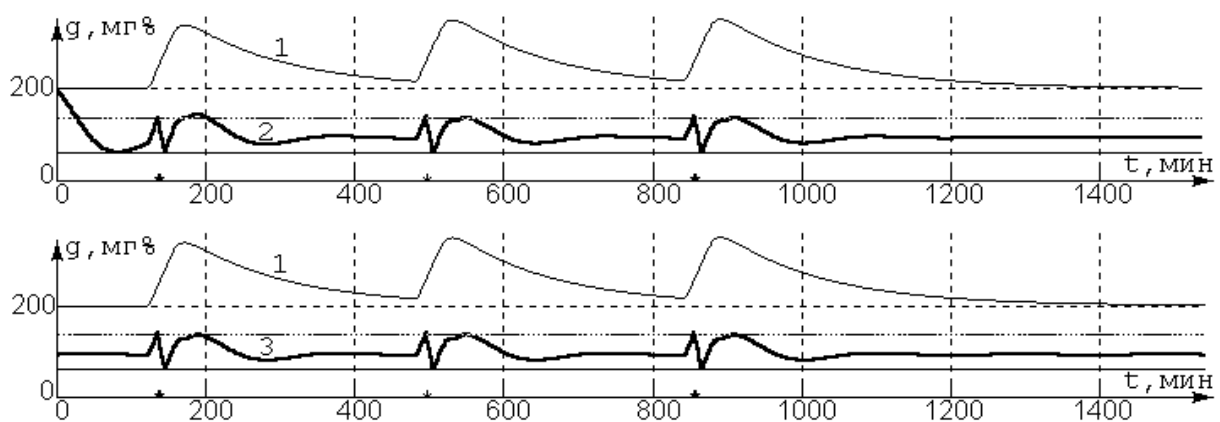


Рис. 3 – Результат многосуточной нормализации уровня гликемии с помощью дозатора инсулина

Выводы и перспективы дальнейших разработок. Таким образом, предлагаемый компьютерный способ расчета режима коррекции гликемического профиля больного СД для его нормализации на основе индивидуализированной для него математической модели динамики гликемии (4) позволяет просто и эффективно получить необходимый результат. Этот метод может быть непосредственно применен в клинической практике для более точного и надежного расчета дозы внутривенной инъекции инсулина и ожидаемого гипогликемического эффекта в неотложных случаях гипергликемической комы. Метод может быть использован также при индивидуальной настройке автоматизированного дозатора инсулина.

В перспективе этот метод возможно распространить на разработку режима дополнительной инсулинотерапии для пациента, который до этого уже получал лечение, но оно оказалось недостаточным. При этом целесообразно проводить ПТТГ и снимать суточный гликемический профиль у него, не отменяя прежний режим терапии. В этом случае возникает сложная проблема моделирования у пациента динамики гликемии с предварительной терапией, осложненная незнанием объективных характеристик его системы регуляции углеводного обмена и неизвестной его чувствительностью к применяемым препаратам. Возможно также

обобщить предложенный компьютерный метод расчета режима инсулинотерапии на традиционно применяемую схему с подкожными инъекциями.

Список литературы: 1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. 59p. 2. *Толокнов В.И.* Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Бионика. Биокibernетика. Биоинженерия. т. 5. Биокibernетические аспекты "Искусственной бета-клетки. М., 1987. 65 с. 3. *Ланга С.И.* Динамика ауторегуляции уровня гликемии: запаздывание или последствие? Радиоэлектроника и информатика. 2003. № 2. С. 143-147. 4. *Bolie V.W.* Coeficients of normal blood glucose regulation // J. Appl. Physiol. 1961. V.16. P.783-788. 5. *Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C.* Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. 1979. V.236. E667-E677. 6. *Болье В.* Теория глюкозо-инсулиновой обратной связи. В сб. Электроника в медицине. Рига. 1962. С. 175-184. 7. *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. v. 75, №10, 1978, P. 5173-5177. 8. *Беллман Р., Кук К.Л.* Дифференциально-разностные уравнения. Москва. Мир. 1967. 548 с. 9. *Дьяконов В.* MATLAB: учебный курс. – СПб: Питер, 2001. – 560 с. 16.

Bibliography (transliterated): 1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. 59. 2. Toloknov V.I. Itogi nauki i tehniki VINITI. Ser. Bionika. Biokibernetika. Bioinzheneriya. t. 5. Biokiberneticheskie aspekty "Iskusstvennoj beta-kletki. Moscow. 1987. 65. 3. Lapta S.I. Dinamika autoreguljacji urovnja glikemii: zapazdyvanie ili posledejstvje? Radio-jelektronika i informatika. 2003. № 2. 143-147. 4. Bolie V.W. Coeficients of normal blood glucose regulation // J. Appl. Physiol. 1961. V.16. P.783-788. 5. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // Am. J. Physiol. 1979. V.236. E667-E677. 6. Bol'e V. Teorija gljukozo-insulinovoj obratnoj svjazi. V sb. Jelektronika v medicine. Riga. 1962. 175-184. 7. 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. v. 75, №10, 1978. 5173-5177. 8. Bellman R., Kuk K.L. Differencial'no-raznostnye uravnenija. Moscow. Mir. 1967. 548. 9. D'jakonov V. MATLAB: uchebnij kurs. SPb: Piter, 2001. 560. 16.

Надійшла (received) 26.06.2014

УДК 615.47:616-07

С. С. ЛАПТА, канд. техн. наук, доц., УИПА, Харьков;
Л. А. ПОСПЕЛОВ, д-р техн. наук, вед. науч. сотрудник НТУ «ХПИ»;
О. И. СОЛОВЬЁВА, канд. техн. наук, преп., ХУВС, Харьков;

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ ПО ПАРАМЕТРУ В ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Статья посвящена нахождению наиболее общего уравнения колебаний, обусловленных отрицательной обратной связью в системе. Казалось, что классический аппарат гармонического анализа имеет универсальный характер для описания колебаний и что теория колебаний имеет завершенный характер. Однако наблюдения колебаний в сложных гомеостатических системах показали, что существует необходимость в поиске новых подходов к их описанию. В частности, в нашей работе показано, что в случае гомеостатической физиологической системы регуляции уровня глюкозы в крови человека его уровень адекватно воспроизводится решением дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом.

© С. С. ЛАПТА, Л. А. ПОСПЕЛОВ, О. И. СОЛОВЬЁВА, 2014