

УДК 519.95:612.018

С.С. Лапта

Українська інженерно-педагогічна академія, Харків

АВТОМАТИЗАЦІЯ РЕГУЛЯЦІЇ ДИНАМІКИ ГЛІКЕМІЇ НА ОСНОВЕ ЇЇ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛЮВАННЯ

Предлагается компьютерный метод расчета режима работы внутривенного дозатора инсулина, предназначенного для компенсации сахарного диабета. Он основан на применении индивидуализированной для пациента математической модели динамики гликемии. Применение этого метода позволит повысить эффективность работы дозатора, в значительной мере сократить и ускорить обременительные клинические пробы на пациенте.

Ключевые слова: автоматизация, регуляция, гликемия, моделирование.

Введение

Техническое устройство, называемые "искусственная поджелудочная железа", уже давно применяется для обеспечения замещающей инсулинотерапии больных сахарным диабетом (СД) [1]. Его назначение состоит в корректировке патологического гипергликемического суточного профиля больного СД для достижения у него стойкой нормогликемии. Известно, что только такая компенсация диабета гарантирует пациента от смертельно опасных поздних сосудистых осложнений, которые сейчас общепризнанно практически неизбежны даже при соблюдении всех рекомендаций традиционной инсулинотерапии [2].

Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы. Различают два типа технических устройств "искусственная поджелудочная железа": закрытого и открытого видов. Корректировка уровня гликемии в устройствах первого типа осуществляется при непрерывном его измерении в полностью автоматическом режиме по принципу отрицательной обратной связи по рассогласованию внутривенным введением инсулина или глюкозы. Эти устройства эффективно поддерживают любой заданный уровень гликемии, не требуя ни предварительной настройки, ни какой-либо специальной программы работы. Несмотря на различные новые предложения по измерению глюкозы в крови, в том числе и имплантируемыми микродатчиками, и устройствами неинвазивного типа, до последнего времени не было возможности обеспечить надежный долговременный непрерывный мониторинг уровня гликемии, необходимый для "искусственной поджелудочной железы" закрытого вида. В связи с этим такие устройства пока реализованы лишь в виде громоздкой дорогостоящей стационарной клинической системы БИОСТАТОР, занимающей целую комнату, временно подключаемой к кровеносной системе пациента при хирургических операциях [1]. Поэтому "искусственная поджелудочная железа" закрытого типа не имеет терапевтического значения.

При ее упрощении были получены системы открытого типа – дозаторы инсулина (инсулиновые насосы) [1]. Они компактны, относительно дешевы и удобны. Поэтому дозаторы все шире применяются в практике инсулинотерапии.

Дозаторы принципиально отличаются от систем закрытого типа отсутствием непрерывного измерения уровня гликемии и, как следствие, – полуавтоматическим управлением подачи инсулина (возможность введения экзогенной глюкозы в них вообще исключена). Кроме того, в большинстве известных в литературе дозаторов применяется подкожный способ введения инсулина по аналогии с традиционной инсулинотерапией.

Дозатор непрерывно, не зависимо от вмешательства пациента, производит инфузию инсулина с некоторой фоновой постоянной интенсивностью. В связи с обнаружением при измерении гликемии недопустимо повышенного ее уровня, а также накануне принятия пищи пациент производит дополнительное введение инсулина согласно рекомендациям, полученным от врача. Дозаторы инсулина бывают носимые (карманные) и имплантируемые. В обоих случаях подбор режима их работы проводится методом проб индивидуально на самом пациенте в течение нескольких суток под наблюдением врача. Т.е. в настоящее время разработка режимов компенсации СД с помощью дозатора инсулина практически не отличается от эмпирических методов, применяемых в традиционной инсулинотерапии. Поэтому такие дозаторы инсулина смягчили, но не разрешили полностью главную проблему современной инсулинотерапии – практическую невозможность достижения полной компенсации СД с гарантией недопустимости гипогликемии, опасной быстрым летальным исходом, соответственно, невозможность предотвращения сосудистых осложнений диабета [2].

Помочь врачу в подборе режима дозаторной компенсации СД, свести его к точным расчетам

могли бы предварительные компьютерные эксперименты на индивидуализированной для этого пациента физиологически адекватной математической модели динамики гликемии. Эта модель в значительной степени могла бы заменить пациента в длительных, обременительных клинических пробах и ускорить их. С другой стороны, такая индивидуализированная к пациенту модель, воспроизводящая динамику гликемии у него, может восполнить недостающие его клинические значения текущего уровня гликемии для введения автоматического управления дозатором по принципу отрицательной обратной связи, подобно "искусственной поджелудочной железе" закрытого типа.

Предшествующие исследования по данной проблеме, неразрешенные ранее ее аспекты. Хотя идея применения математического моделирования для расчета оптимального режима инсулинотерапии была высказана давно [1], 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) и модель внутривенного теста толерантности к глюкозе Бергмана-Кобелли (ВТТГ) (1979) [1]. Первая из них в упрощенной однокомпарментной форме имеет вид:

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

где V – объем компармента;

$g = g(t)$ – гликемия;

$i = i(t)$ – инсулинемия, штрих означает производную по времени;

$G' = G'(t)$ ($I' = I'(t)$) – интенсивность поступления в компармент экзогенной глюкозы (инсулина) соответственно.

Следует заметить, что в литературе по математическому моделированию процессов углеводного обмена за этой моделью, равно как и за хронологически следующей за ней моделью Бергмана-Кобелли, закрепился методологически ошибочный термин "минимальная". Очевидно, что модель Болье для гликемии и инсулинемии даже всего из двух гипотетических уравнений уже составная или иначе – интегральная модель.

С математической точки зрения модель Болье (1) является нормальной системой двух дифференциальных уравнений 1-го порядка относительно гликемии и инсулинемии. Поэтому она эквивалентна одному дифференциальному уравнению 2-го по-

рядка относительно гликемии, и, следовательно, позволяет воспроизведение осцилляций. Однако, 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 клинически подтвержденному фармакологическому правилу: для того, чтобы снизить уровень гликемии на некоторое значение Δg , следует дополнительно ввести соответствующее количество инсулина Δi (1 Ед инсулина, введенная подкожно, способствует утилизации от 2 до 5 г глюкозы, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [2]). То есть величины Δg и Δi пропорциональны:

$$\Delta g = \lambda \Delta i, \quad (2)$$

с коэффициентом пропорциональности λ , который находится в пределах

$$2 \cdot 10^{-3} \frac{\text{мг}}{\text{мкЕд}} \leq \lambda \leq 5 \cdot 10^{-3} \frac{\text{мг}}{\text{мкЕд}},$$

причем глюкоза измеряется в мг, а инсулин в мкЕд с нормировкой на 100 мл крови, т.е. в мг% и в мкЕд%, соответственно. Поэтому и скорость инсулинзависимой утилизации глюкозы пропорциональна интенсивности поступления инсулина в кровь:

$$\left(\frac{dg}{dt} \right)_{\text{ин. зав.}} = \lambda \left(\frac{di}{dt} \right)_{\text{пост.}}$$

Следовательно, несмотря на номинально физиологически содержательный характер модели Болье, она является не более чем достаточно сложной многопараметрической аппроксимацией. Как и все аппроксимации, модель Болье узко специфична, в частности, она в принципе непригодна для описания экспоненциального спада гликемической кривой ВТТГ. Многочисленные последующие обобщения модели Болье были столь громоздки, что они оказались практически непригодны.

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

$$\begin{cases} \frac{dg(t)}{dt} = -\alpha [g(t) - g_b] - X(t)g(t), & g(0) = g_0, \\ \frac{dX(t)}{dt} = -\beta X(t) + \gamma [i(t) - i_b], & X(0) = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Здесь $g(t)$ и $i(t)$ так же, как и ранее, гликемия и инсулинемия; g_b и i_b – их базальные значения; $X(t)$ – принципиально неизмеряемая величина, не имеющая четкого физиологического смысла, которую авторы назвали "инсулин на периферии"; α , β , γ – числовые коэффициенты.

Радикальная переработка Бергманом и Кобелли модели Болье (1) не затронула физиологической неадекватности ее первого уравнения. Поэтому модель Бергмана-Кобелли (3) также физиологически неадекватна. Ее следует рассматривать лишь как достаточно хорошую аппроксимацию гликемической кривой ВТТГ после окончания процесса внутривенной инъекции глюкозы. Существенным недостатком этой модели является то, что в ней, в отличие от модели Болье, инсулин $i(t)$ является входной переменной, значения которой определяют клинически. Кроме сомнительного физиологического смысла параметров модели, которая противоречит физиологическим представлениям, применению модели Бергмана-Кобелли в клинической практике препятствует необходимость в частом измерении уровней гликемии и инсулинемии при ВТТГ и само его проведение, требующее сложной аппаратуры и опасное для здоровья пациента в связи с возможностью внутривенного внесения инфекции, в частности ВИЧ инфекции.

Недавно авторами этой статьи была предложена оригинальная математическая модель динамики гликемии в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом [4]. Она физиологически адекватна и позволяет универсальное воспроизведение всей гликемической кривой при любой глюкозной нагрузке.

Цель статьи состоит в обобщении новой модели динамики гликемии [4] на случай экзогенного поступления инсулина в кровь и разработка на ее основе методики расчета оптимального режима инсулинотерапии с помощью автоматизированного дозатора. Применяемая обычно при работе с дозаторами нефизиологичная подкожная инфузия инсулина в связи с его неконтролируемым рассасыванием из подкожного депо не позволяет оперативно корректировать уровень гликемии. Поэтому более целесообразным является дозатор инсулина с внутривенным его введением, оптимизацией работы которого мы здесь ограничимся.

Кроме того, будем предполагать, что у пациента отсутствуют нарушения функции всасывания глюкозы в кишечнике. Это позволяет при диагностике состояния механизма регуляции уровня гликемии и индивидуализации для него модели динамики гликемии ограничиться проведением только пробного ПТТГ, избежав необходимости проведения также и ВТТГ.

Основной раздел

Методологическая основа. При модификации предложенной ранее модели динамики гликемии [4] 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):

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} = & (1 - \alpha)f(t) - \lambda i(t) - \beta^- Es(y(t - \tau)) + \\ & + \beta^+ Es(-y(t - \tau)) - \\ & - \gamma Es(y(t - 1)) - \delta Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \\ y(t) = \phi(t) = & 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (4)$$

Это уравнение в отличие от обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка требует дополнительного задания вместо начального значения решения, так называемой, начальной функции $\phi(t)$ на промежутке $[-\tau, 0]$.

Почти все описываемые в модели (4) процессы, имеют пороговый характер, поэтому для них применена специальная пороговая функция $Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда. При этом $-\gamma Es(y(t - 1))$ и $-\beta^- Es(y(t - \tau))$ – безинерционная и инерционная составляющие интенсивности утилизации глюкозы, которые обусловлены превышением ее концентрации над ее базальным уровнем. При отрицательных значениях функции $y(t - \tau)$, когда уровень гликемии ниже его базального значения, четвертый член правой части уравнения (4) $\beta^+ Es(-y(t - \tau))$ определяет дальнейший подъем уровня гликемии за счет эндогенной продукции глюкозы. Последний член правой части уравнения (4) $-\delta Es(g(t - 1) - g^*)$ – интенсивность известного порогового процесса глюкозурии (прохождения глюкозы в мочу) при превышении уровнем гликемии почечного порога реабсорбции g^* .

Индексы \mp у параметра β : β^\mp взяты в соответствии с направлением изменения уровня гликемии в этих регуляторных и контррегуляторных процессах. Это разделение на регуляторные и контррегуляторные процессы, если строго подходить, следовало бы распространить и на параметр запаздывания τ . То есть, надо было бы различать два параметра запаздывания τ^\mp , в зависимости от типа процессов, соответственно от знака функции $y(t)$ (точнее наоборот соответственно). Однако, ограничиваясь малыми отклонениями от нормы в системе регуляции уровня гликемии, и учитывая, что отличие значения τ^+ от значения τ^- практически ощутимо лишь на конечном участке гликемической кривой, для простоты положим $\tau^+ = \tau^- = \tau$.

Все параметры модели (4) имеют определенный физиологический смысл. Он связан с инсулинозависимой и инсулинонезависимой утилизацией глюкозы тканями, эндогенной продукцией глюкозы и с глюкозурией. Инсулинозависимая утилиза-

ция глюкозы в свою очередь, обусловлена интенсивностью секреции инсулина и его восприимчивостью тканями.

Так параметр α , второй по значимости после g_b – базального уровня гликемии в диагностике состояния механизма регуляции углеводного обмена, характеризует первую острую фазу двухфазной секреции инсулина поджелудочной железой и определяет максимум постпрандиального подъема уровня гликемии.

Вторая фаза секреции инсулина поджелудочной железой описывается параметром β^- , а так же от части и параметром γ . Они, каждый по-своему, определяют ниспадающий участок переходного процесса (понижения уровня гликемии): начало его зависит в основном от значения параметра γ , а конец – от величины параметра β^- . Параметр β^+ определяет дальнейший подъем уровня гликемии за счет дополнительной эндогенной продукции глюкозы в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза, которые контролируются, так называемыми, контррегуляторными гормонами (глюкагоном, кортизолом, адреналином и тироксином).

В модели (4) учтены все экзогенные факторы изменения уровня гликемии: поступление в кровь экзогенной глюкозы, обусловленное приемом пищи,

с интенсивностью $f(t)$ и инфузия экзогенного инсулина со скоростью внутривенного введения $i(t)$.

Как следует из предыдущей работы [5], в случае нормального всасывания глюкозы в кишечнике ее функцию $f(t)$ можно задать в виде трапециевидного импульса:

$$f(t) = H \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{t}{d}, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ e^{-m(t-T)}, & t \geq T, \end{cases} \quad (5)$$

Параметры функции $f(t)$ (5) 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 (рис. 1, 2).

Например, для усредненного здорового пациента, гликемические данные и суточный гликемический профиль которого (рис. 1) взяты в литературе [2, 3], эти параметры имеют следующие числовые значения $d = 5$ мин, $m = 0.1$ мин⁻¹, $T = 35$ мин и $H = 26,10$ мг%мин⁻¹, практически совпадающие для завтрака, обеда и ужина.

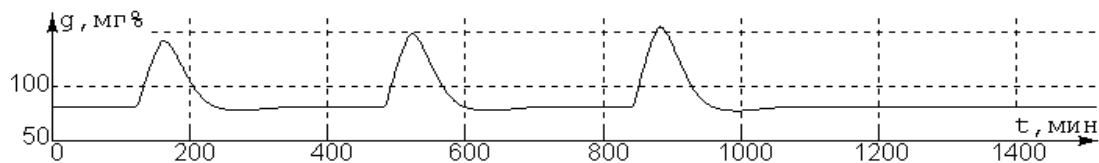


Рис. 1. Суточный гликемический профиль пациента в норме

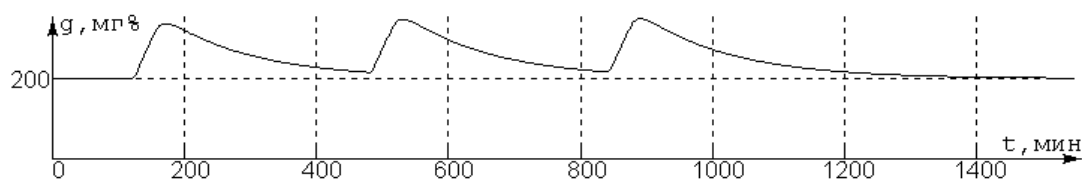


Рис. 2. Суточный гликемический профиль пациента с СД средней тяжести

Отсчет времени на рис. 1, 2 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 обуславливают потоки утилизации глюкозы с интенсивностями: $\lambda i(t)$ и $\alpha f(t)$. Т.е. воздействие эндогенного инсулина учтено в модели (4) опосредовано через вызывающие его глюкозные стимулы.

Запаздывание в 1 минуту в двух последних слагаемых правой части уравнения (4) связано с учетом физиологически минимального времени запаздывания, которое обусловлено временем оборота крови по кровеносной системе и ее перемешивания.

Описание оригинальных исследований

Численный анализ модели (4) основан на решении уравнения методом пошагового интегрирования.

В связи с наличием в модели двух времен запаздывания в одну и τ ($\tau \in \mathbb{N}$) минут шаг интегрирования составляет одну минуту. В каждый момент времени t определенный интеграл, следующий из уравнения (4)

$$y(t) = \int_0^t [(1-\alpha)f(s) - \lambda i(s) - \beta^- Es(y(s-\tau)) + \beta^+ Es(-y(s-\tau)) - \gamma Es(g(s-1) - g_p) - \delta Es(g(s-1) - g^*)] ds \quad (6)$$

вычисляется с помощью квадратурной формулы трапеций с шагом единица:

$$y[m] = \sum_{j=1}^m A_j \varphi[j] + R_m\{\varphi\}, \quad m \in \mathbb{N};$$

$$y[j+1-\tau] = y[j-\tau] = 0, \quad j = 0, 1, 2, \dots, \tau;$$

$$\tau \in \mathbb{N}, \quad m = t+1,$$

где A_j – числовые коэффициенты: $A_1 = A_m = \frac{1}{2}$;

$$A_2 = A_3 = \dots = A_{m-1} = 1;$$

$R_m\{\varphi\}$ – остаточный член (погрешность),

$$\varphi[j] = (1-\alpha)f[j] - \lambda i[j] - \beta^- Es(y[j-\tau]) - \gamma Es(y[j-1]) + \beta^+ Es(-y[j-\tau]) - \delta Es(g[j-1] - g^*). \quad (7)$$

Полагая погрешность $R_m\{\varphi\}$ малой и отбрасывая ее, получаем рекуррентную формулу для нахождения значений искомой функции $y(t)$ в эквидистантных точках с шагом в одну минуту:

$$y[m] = y[m-1] + \frac{1}{2}(\varphi[m-1] + \varphi[m]), \quad (8)$$

$$m = 2, 3, 4, \dots; \quad y[1-\tau] = y[2-\tau] = \dots = y[0] = 0,$$

по которой непосредственно проводятся вычисления.

Возникающую при этом погрешность в окончательных результатах можно оценить по точности асимптотического выхода уровня гликемии на базальное значение. Во всей серии численных экспериментов, проведенных в широких пределах изменения значений параметров модели, погрешность не превышала 1%.

Численный анализ модели (4) по формулам (6)-(8) проводился в системе для инженерных расчетов MatLab 6.5. Оптимизация подбора численных значений параметров модели осуществлялась по программам Lsqcurvfit.

При этом параметр g^* рассматривался как известная константа: $g^* = 170 \text{ мг\%}$, значение которой взято из литературы [2,3]. Числовые значения параметров $\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \delta$ и τ находились в процессе численных модельных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными

обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации значений целевой функции

$$F(X) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N |y(t_j, X) - y^*(t_j)|^2, \quad (9)$$

где $X = (\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \delta, \tau)$ – вектор параметров;

N – число проведенных измерений гликемии;

$y^*(t_j)$ – клиническое значение отклонения уровня гликемии от его базального значения, измеренное в момент времени t_j ;

$y(t_j, X)$ – значение функции (6), принимаемое в момент времени t_j .

Компенсация СД у пациента означает длительную многосуточную нормализацию уровня глюкозы в его крови при неизменно повторяющемся режиме питания.

Для решения этой задачи необходимо предварительно провести количественную диагностику системы регуляции уровня гликемии у него.

Для этого надо измерить гликемические данные его стандартного ПТТГ и индивидуализировать по ним модель динамики гликемии (4) (определить численные значения основных параметров модели). Надо также снять его суточный гипергликемический профиль при обычном режиме питания до начала коррекции, например приведенный на рис. 2. Далее следует подобрать значения параметров функции всасывания (5) уже индивидуализированной для пациента модели (4) так, чтобы она воспроизводила его суточный гипергликемический профиль. Затем надо определить соответствующую нормальную гликемическую кривую, к которой желательно приблизиться при инсулинотерапии.

Кроме того, необходимо еще провести пробу на восприимчивость пациента к типу инсулина, который предполагается использовать, и определить для него значение параметра чувствительности λ (2).

Численные эксперименты по инсулинотерапии СД, проведенные на модели динамики гликемии (4), показали, что на ней можно эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином.

В частности, быстрое однократное понижение уровня гликемии на величину Δg за счет внутривенной инъекции инсулина с дозой Δi подчиняется закону (2).

Практически сразу за этим наблюдается возврат гипергликемии с осцилляцией (повторная "рикошетная" гипергликемия, превышающая ее значение до коррекции, – известный в диабетологии эффект Сомоджи [2]).

Режим работы дозатора характеризуется значением интенсивности постоянной фоновой инфузии инсулина и величинами дополнительных его доз, а также моментами их введения. Поэтому расчет режима удобно проводить в два этапа. Сначала следует подобрать величину фоновой инфузии инсулина из соображений, что она должна обеспечить снижение естественного гипергликемического базального уровня до искусственно получаемого нормального значения. Затем надо нормализовать постпрандиальную гипергликемию за счет подбора режима дополнительных инъекций инсулина.

Найденный на модели оптимальный режим инъекций инсулина можно использовать при реальной инсулинотерапии данного пациента, контролируя его адекватность.

При проведении компенсации СД, нормализации гипергликемии, надо иметь определенные их показатели и критерии.

Хорошо известны нормальные границы базального уровня гликемии $60 \text{ мг} \% \leq g_b \leq 100 \text{ мг} \%$, соблюдение которых гарантирует и от гипогликемической комы, и от поздних сосудистых осложнений диабета, максимум подъема постпрандиальной гипергликемии в норме – $135 \text{ мг} \%$.

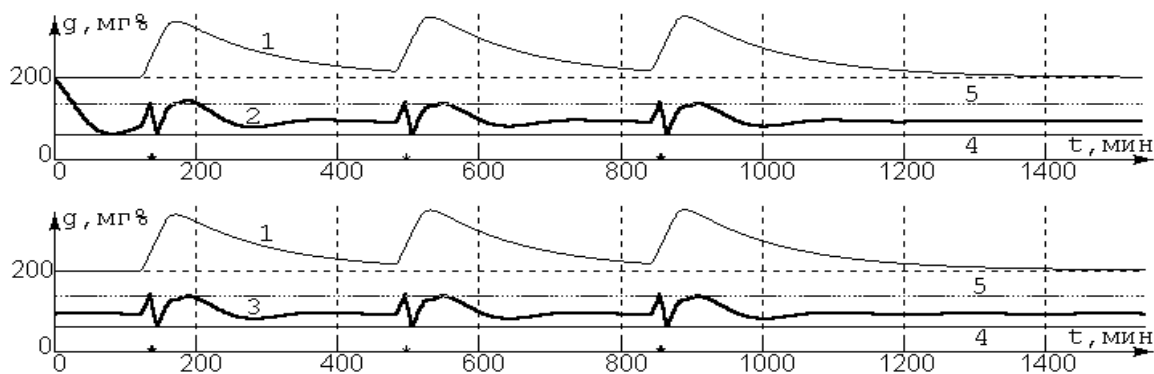


Рис. 3. Кривая 1 – исходный гипергликемический суточный профиль пациента с СД средней тяжести до коррекции; кривая 2 – результат компенсации СД в первые сутки коррекции; кривая 3 – стационарно повторяющийся результат компенсации СД во все последующие сутки коррекции, кривые 4 и 5 – соответственно нижняя ($60 \text{ мг} \%$) и верхняя ($135 \text{ мг} \%$) границы полосы допустимого скорректированного уровня гликемии

Как видно на рис. 3, при проведенном подборе режима работы дозатора инсулина скорректированная гликемическая кривая пациента с СД практически сразу выходит на ежесуточно повторяющийся "нормальный" профиль, заключенный между минимальным и максимальным значениями для нормальной гликемической кривой в течение суток: $60 - 135 \text{ мг} \%$.

Представляют интерес суточные дозы инсули-

Однако до последнего времени в связи с интуитивно-эмпирическим характером подбора режима инсулинотерапии, недостаточно доверяя ему и опасаясь смертельно опасной гипогликемической комы, компенсацию СД считали полной, если уровень гликемии не превосходил $160 \text{ мг} \%$.

Мы будем считать достигнутую степень компенсации СД полной, если вся скорректированная 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: $60 - 135 \text{ мг} \%$.

На рис. 3 представлен результат многосуточной нормализации уровня гликемии с помощью дозатора инсулина у пациента с СД средней тяжести, суточный гликемический профиль которого приведен на рис. 2.

При этом фоновая инфузия инсулина производится с интенсивностью $0,48 \cdot 10^3 \frac{\text{мкЕд}}{\text{мин}}$, а дополнительное импульсное его введение с интенсивностью $2,4 \cdot 10^3 \frac{\text{мкЕд}}{\text{мин}}$ включается на 10 мин три раза в сутки соответственно приемам пищи, отставая от их начала на 16 минут.

на, введенного в фоновом режиме, в ударном режиме, и их общая суточная доза: $691,2 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$, $72 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$ и $763,2 \cdot 10^3 \text{ мкЕд}$ или в процентах: 90,6%, 9,4%, 100%. Следует заметить, что при коррекции патологической гликемической кривой интенсивность $\left(\frac{di}{dt}\right)_{\text{фон.}}$ и суточная доза инсулина, вводимого в фоновом режиме, определяются только

статической характеристикой состояния системы регуляции уровня гликемии у пациента g_b , вернее прямо пропорциональны отклонению

$$\Delta g_b = g_b - (g_b)_{\text{кор.}}$$

ее значения от формируемого "базального" значения $(g_b)_{\text{кор.}}$:

$$\Delta g_b = \rho \left(\frac{di}{dt} \right)_{\text{фон.}}$$

с коэффициентом пропорциональности

$$\rho = 0,227 \frac{\text{мг}}{\text{мкЕд}}.$$

Доза и интенсивность введения инсулина в ударном режиме зависят от динамических характеристик состояния системы регуляции уровня гликемии у пациента и от его режима питания, но не от статической характеристики g_b .

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Таким образом, предлагаемый компьютерный способ расчета режима работы автоматизированного дозатора инсулина на основе индивидуализированной для пациента математической модели динамики гликемии (4) позволяет просто и эффективно компенсировать СД у пациента. Полученный скорректированный нормальный суточный гликемический профиль с умеренными гипергликемическими осцилляциями с физиологической точки зрения следует признать даже более предпочтительным, чем строго постоянное гликемическое значение, получаемое с помощью "искусственной поджелудочной железы" закрытого типа.

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 дозаторы инсулина с подкожным его введением.

Список литературы

1. Биокбернетические аспекты «Искусственной» бета-клетки. – М., 1987. – 65 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Лапта С.И. Динамика ауторегуляции уровня гликемии: запаздывание или последствие? / С.И. Лапта // Радиоэлектроника и информатика. – 2003. – № 2. – С. 143-147.
4. Бых А.И. Ранняя диагностика сахарного диабета по значениям параметров минимальной математической модели углеводного обмена, индивидуализированной в соответствии с данными глюкозотолерантного теста / А.И. Бых, С.И. Лапта, С.С. Лапта // Электроника и связь. – К., 2002. – № 14. – С. 136-139.
5. Лапта С.И. Математическая модель перорального теста толерантности к глюкозе с физиологичной функцией абсорбции глюкозы в кишечнике и ее возможные клинические приложения / С.И. Лапта // Проблемы бионики. – Х., 2003. – № 58. – С. 54-61.

Поступила в редколлегию 29.05.2012

Рецензент: д-р техн. наук, проф. С.В. Смеляков, Харьковский университет Воздушных Сил им. И. Кожедуба, Харьков.

АВТОМАТИЗАЦІЯ РЕГУЛЯЦІЇ ДИНАМІКИ ГЛІКЕМІЇ НА ОСНОВІ ЇЇ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

С.С. Лапта

Пропонується комп'ютерний метод розрахунку режиму роботи внутрішньовенного дозатора інсуліну, призначеного для компенсації цукрового діабету. Він заснований на застосуванні індивідуалізованої для пацієнта математичної моделі динаміки глікемії. Застосування цього методу дозволить підвищити ефективність роботи дозатора, значною мірою скоротити й прискорити обтяжені клінічні проби на пацієнті.

Ключові слова: автоматизація, регуляція, глікемія, моделювання.

AUTOMATION REGULATION OF DYNAMICS GLYCEMIC ON A BASIS OF MATHEMATICAL MODELING

S.S. Lapta

The computer method of regime's calculation of the work of the insulin intravenous dosator, intended for Diabetes mellitus compensation, is proposed. It is based on an application of the glycemic dynamics mathematical model, individualized for the patient. An application of this method permits to raise an efficiency of the dosator's work, to reduce in great measure and to speed up the burdensome clinical tests with the patient.

Keywords: automation, adjusting, glycemic, design.