

## БАЗА ДАННЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ПОДБОРА РЕЖИМА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Т. В. ЖЕМЧУЖКИНА

В статье предложен алгоритм и принцип работы системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии, предназначенной для людей, которые страдают сахарным диабетом и компенсируют уровень глюкозы в крови с помощью инъекций инсулина или других глюкозопонижающих препаратов. Для этой системы разработана база данных математических моделей пищевых продуктов, которая позволяет рассчитать ожидаемый уровень глюкозы в крови после приема заданного количества выбранных продуктов. Интерфейс программы дает возможность выбрать продукт из списка предлагаемых продуктов, ввести его количество, ввести продолжительность приема пищи и получить рассчитанные кривые всасывания глюкозы в желудке и прогнозируемый уровень глюкозы в крови.

In the article the algorithm and a principle of operation of a system of computer selection of a insulinotherapy mode intended for people which suffer from diabetes and reduce the level of glucose in their blood by means of insulin injections or other glucose-lowering medications are offered. For this system a data base of foodstuff mathematical models which allows to calculate an expected level of glucose in the blood after reception of the given quantity of selected foodstuff is developed. The interface of the program enables to pick up foodstuff from a list of offered foodstuff, to enter its quantity, to enter duration of eating period and to receive the calculated curves of glucose absorption in the stomach and a predictablis level of glucose in the blood.

### ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах мира в настоящее время сахарный диабет (СД) является основной причиной смертности, заболеваемости и высоких экономических затрат государства. СД — это хроническая болезнь, которая возникает в тех случаях, когда поджелудочная железа не производит достаточно инсулина (гормона, регулирующего уровень сахара в крови) или когда организм не способен эффективно использовать выделяемый им инсулин. СД — это не только медицинская, но и серьезная социальная проблема. Сахарный диабет занимает четвертое место из всех причин смертности, вызванных хроническими болезнями, и является причиной 3,2 млн. смертей ежегодно [1-3].

В настоящее время СД — неизлечимое заболевание, которое требует постоянной медикаментозной терапии пероральными сахаропонижающими препаратами или инъекциями препарата инсулин, приводящего к снижению концентрации глюкозы в крови. Перед врачом и перед самим больным стоит трудная задача выбора оптимальной дозы инсулина, которая бы восполнила физиологическую недостатку этого гормона в организме. Это связано с тем, что даже небольшая передозировка препарата, которая влечет кратковременное понижение уровня глюкозы всего на 20 мг% (20 мг на 100 мл крови) ниже минимального нормального физиологического значения, грозит голоданием центральной нервной системы, а при его продлении — гипогликемической комой и внезапной смертью. В свою очередь хроническая недостатка препарата влечет за собой смертельно опасные поздние сосудистые осложнения, которые практически не поддаются лечению и являются основной причиной смерти больных СД. Диабет может поражать сердце, кровеносные сосуды, глаза, почки и нервы.

К сосудистым осложнениям СД относят следующие заболевания:

— *диабетическая ретинопатия*, приводящая к слепоте, которая возникает в результате длительного накопления повреждений мелких кровеносных сосудов сетчатки. После 15 лет диабета примерно 2% людей слепнут, и примерно у 10% развиваются острые нарушения зрения;

— *диабетическая невропатия* — поражение нервов в результате диабета. Затрагивает до 50% больных диабетом. В сочетании со снижением кровотока *невропатия ног* повышает вероятность появления на ногах язв и, в конечном счете, ампутации конечностей;

— *почечная недостаточность*. От почечной недостаточности умирают 10%-20% больных СД;

— *болезни сердца и инсульт*. От сердечно-сосудистых болезней (главным образом болезней сердца и инсульта) умирают 50% больных диабетом.

Среди больных диабетом общий риск летального исхода по крайней мере в два раза выше риска смерти для тех, кто не болен диабетом. [3]

В настоящее время неопровержимо доказано, что для предотвращения поздних осложнений сахарного диабета самым главным является постоянное поддержание уровня гликемии, близким к нормальному. Говоря о дозах инсулина, следует подчеркнуть, что не может быть раз и навсегда подобранной дозы инсулина, она достаточно часто будет изменяться в соответствии с изменениями образа жизни больного. Поэтому нет смысла рассчитывать дозы для конкретного больного, исходя из теоретических предпосылок (суточная доза на 1 кг массы тела, дневная и ночная потребность, соотношение базального и прандиального уровня инсулина и т.д.), все это будут лишь среднестатистические величины. Единственным критерием, позволяющим правильно определить дозу инсулина, являются цифры гликемии.

## 1. СИСТЕМА КОМПЬЮТЕРНОГО ПОДБОРА РЕЖИМА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Во избежание проблем, связанных с неточностью выбора дозировки инсулина, что влечёт за собой тяжёлые последствия, необходимо разработать компьютерную систему. Компьютерная система подбора режимов инсулинотерапии необходима для точного и оптимального выбора типа инсулина, дозы и времени его введения.

Использование компьютерной системы подбора оптимального режима инсулинотерапии может помочь в решении задачи определения точной дозировки препарата, поскольку поможет больному сахарным диабетом предсказать уровень глюкозы в крови после приема заданного количества выбранных продуктов и рассчитать количество инсулина, которое необходимо ввести для снижения уровня глюкозы к базальному значению.

Блок-схема алгоритма работы системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии представлена на рис. 1.

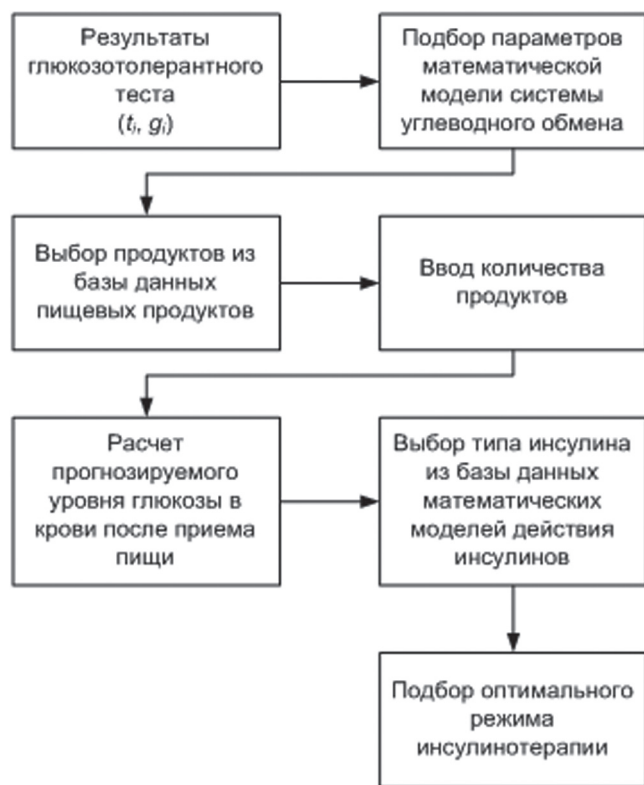


Рис. 1. Блок-схема алгоритма работы системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии

Принцип работы системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии следующий. При обследовании больных сахарным диабетом для диагностики состояния проводят глюкозотолерантные тесты (блок 1). Глюкозотолерантный тест (ГТТ) — лабораторный метод исследования, применяемый в эндокринологии для диагностики нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета. Суть метода заключается в измерении у пациента уровня сахара крови натощак, затем в течение 5 минут предлагается выпить стакан теплой

воды, в котором растворена глюкоза (75 граммов), в последующем через 2 часа вновь измеряется уровень сахара в крови [4].

По имеющимся данным результатов глюкозотолерантного теста (момент времени  $t_i$ , уровень глюкозы  $g_i$ ) настраивается математическая модель углеводного обмена для индивидуализации ее для данного пациента, то есть подбираются параметры модели таким образом, чтобы модель как можно точнее воспроизводила гликемическую кривую данного больного (блок 2). В результате таких действий последующие эксперименты можно проводить на математической модели, а результаты численного эксперимента применять для оптимальной терапии больного.

Перед приемом пищи пациент выбирает из базы данных пищевых продуктов те, которые он собирается принять, и вводит их количество (блоки 3,4). Программа, пользуясь базой данных математических моделей пищевых продуктов, рассчитывает скорость поступления глюкозы в кровь и на основе индивидуализированной математической модели системы углеводного обмена вычисляет прогнозируемый уровень глюкозы в крови после приема заданного количества определенной пользователем комбинации продуктов (блок 5).

На основании рассчитанного уровня глюкозы следующим образом подбирается оптимальная доза инсулина, необходимая для возвращения повышенного уровня глюкозы к его базальному значению. У больных СД рассчитанный прогнозируемый уровень глюкозы будет превышать нормальные значения. Для компенсации повышенного уровня глюкозы больному необходимо выбрать из базы данных математических моделей действия инсулинов нужный тип инсулина и выбрать место его введения (плечо, бедро, живот) (блок 6). На основе математических моделей действия инсулинов различного типа рассчитывается скорость поступления инсулина в кровь. Затем рассчитывается влияние введенного инсулина на уровень глюкозы в крови и на основе рассчитанного уровня и заданного нормального уровня осуществляется подбор оптимального значения дозы и времени введения выбранного типа инсулина (блок 7).

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Для реализации предлагаемой компьютерной системы необходима математическая модель системы углеводного обмена, адекватно описывающая основные функции системы и позволяющая моделировать как различные глюкозные нагрузки, так и инсулиновые стимулы.

В качестве такой модели предлагается использовать функционально-феноменологическую модель системы углеводного обмена [5-7]. Эта модель описывает динамику изменения уровня глюкозы в крови дифференциальным уравнением 1-го порядка:

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

где  $t$  — текущее время, мин;  $y(t)$  — отклонение уровня глюкозы в крови от базального значения;  $f(t)$  — скорость поступления экзогенной глюкозы в кровь;  $\alpha$  — коэффициент, характеризующий скорость утилизации экзогенно поступившей глюкозы;  $\beta^{\mp}$  — параметр интенсивности обратной отрицательной связи в системе регуляции уровня глюкозы в крови, где индекс « $\mp$ » берется при положительных значениях функции  $y(t)$ , а « $\pm$ » при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением действия при этом обратной отрицательной связи;  $\tau^{\mp}$  — время запаздывания в этой системе регуляции, обладающей инерционностью, степень которой зависит от величины отклонения уровня глюкозы в крови от его базального значения;  $\gamma$  — коэффициент, характеризующий глюкозурию;  $g_{\text{б}}$  — значение базального уровня глюкозы в крови;  $g^*$  — «почечный порог» для глюкозы;

$$Es(z) = \begin{cases} z, & z \geq 0; \\ 0, & z < 0. \end{cases}$$

Модель учитывает все основные физиологические процессы, составляющие углеводный обмен, характеристиками которых являются параметры:  $\alpha$  — коэффициент интенсивности утилизации глюкозы, контролируемой инсулином, при ее экзогенном поступлении;  $\beta^-$  и  $\tau^-$  — коэффициент интенсивности и время запаздывания в гипогликемической регуляции, осуществляемой инсулином при гипергликемических отклонениях уровня глюкозы в крови от базального значения;  $\beta^+$  и  $\tau^+$  — коэффициент интенсивности и время запаздывания в гипергликемической регуляции при гипогликемических отклонениях, осуществляемой контррегуляторными гормонами в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза;  $\gamma$  — параметр, характеризующий интенсивность глюкозурии при превышении концентрации глюкозы в крови почечного порога реабсорбции.

Модель воспроизводит динамику гликемии в капиллярной крови полностью, включая подъем гликемической кривой после нагрузки глюкозой, уменьшение концентрации глюкозы до базального значения, гипогликемическую фазу и окончательное восстановление равновесного состояния системы регуляции уровня глюкозы в крови. Модель является универсальной в плане внешней глюкозной нагрузки, т.е. позволяет моделировать как внутривенное, так и пероральное введение глюкозы с различной скоростью и различной длительности.

Высокая степень согласованности расчетных модельных и клинических данных, физиологическая адекватность и универсальность модели в плане внешней глюкозной нагрузки [5-7] позволяют выбрать эту математическую модель в качестве

основы системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии.

В блоке 2 (рис. 1) методом регрессионного анализа выполняется подбор параметров модели  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ,  $\tau^-$ ,  $\tau^+$  по экспериментальным данным — результатам ГТТ, полученным на первом этапе (блок 1). Таким образом, мы имеем математическую модель системы углеводного обмена, индивидуализированную для конкретного пациента.

На следующем этапе работы системы (блоки 3-5) необходимо рассчитать прогнозируемый уровень глюкозы в крови данного человека после приема заданного количества выбранных продуктов. Для этого необходимо иметь математическую модель всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте (функцию скорости поступления экзогенной глюкозы в кровь  $f(t)$ ) и возможность ее индивидуализации для различного количества различных пищевых продуктов.

Целью данной работы является создание базы данных математических моделей пищевых продуктов и программы для расчета изменения уровня глюкозы в крови после приема пищи для подбора режима инсулинотерапии.

### 3. РАЗРАБОТКА БАЗЫ ДАННЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Процесс всасывания глюкозы начинается практически сразу после перорального приема глюкозы. Его интенсивность монотонно возрастает, достигает предельной интенсивности «насыщения», характерной для абсорбционных процессов. В норме он заканчивается практически полным поглощением глюкозы в желудочно-кишечном тракте в течение 1–2 часов.

Всасывание глюкозы из пищи аналогично всасыванию глюкозы при моделировании ГТТ [5], отличаясь содержанием глюкозы в различных продуктах и длительностью всасывания ее в желудочно-кишечном тракте.

Математическую модель функции всасывания глюкозы можно записать уравнениями:

$$f = Qe^{-a(t-t_0)}, \quad t_0 \leq t \leq t_1; \quad (1)$$

$$f = Qe^{-b(t-t_1)}, \quad t > t_1, \quad (2)$$

где  $Q$  — амплитуда функции всасывания;  $t_0$  и  $t_1$  — время начала и время окончания приема пищи;  $t$  — текущий момент времени;  $a$  — скорость возрастания функции всасывания;  $b$  — скорость убывания функции всасывания.

Уравнение (1) описывает функцию всасывания на участке возрастания уровня глюкозы, а уравнение (2) — на участке убывания.

Для расчета амплитуды функции всасывания  $Q$  необходимо выполнить следующие действия:

— определить количество глюкозы  $D$  в выбранном продукте по формуле:

$$D = \frac{K}{XE} \cdot 10,$$

где  $K$  – количество продукта в граммах;  $XE$  – количество хлебных единиц в данном продукте (справочные данные, предварительно занесенные в компьютерную базу данных);

– пересчитать количество потребленной глюкозы в мг%  $S$  из расчета на 5,5 л крови для соответствия размерностей функции всасывания и математической модели углеводного обмена

$$S = \frac{D \cdot 100}{5,5},$$

где  $D$  – количество глюкозы в выбранном продукте;

– рассчитать амплитуду функции всасывания:

$$Q = \min \left| \int_0^T f dt - S \right|,$$

где  $f$  – функция всасывания;  $T$  – время приема пищи ( $T = t_1 - t_0$ );  $S$  – количество потребленной глюкозы в мг%.

На рис. 2,3 приведены результаты расчетов (блоки 3-5) – кривые функции всасывания и прогнозируемого уровня глюкозы при употреблении 100 г овсяных хлопьев и 100 г апельсин для здорового человека.

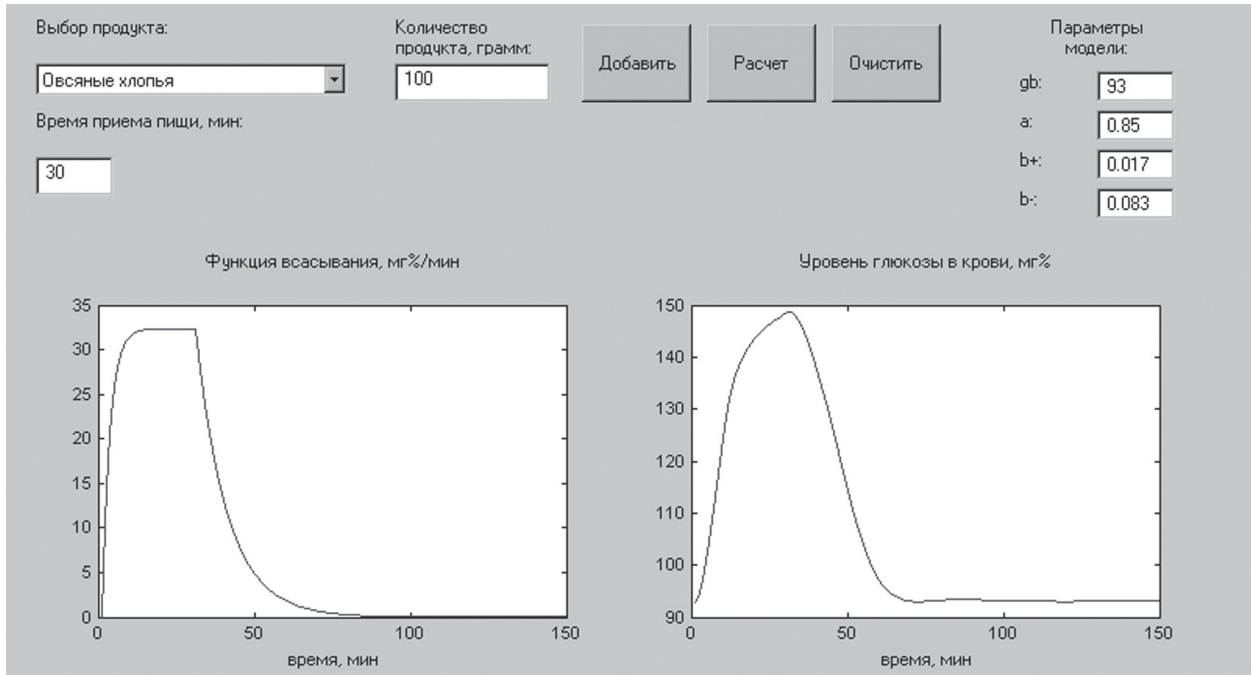


Рис. 2. Кривые функции всасывания (слева) и изменения уровня глюкозы (справа) при употреблении 100 г овсяных хлопьев здоровым человеком

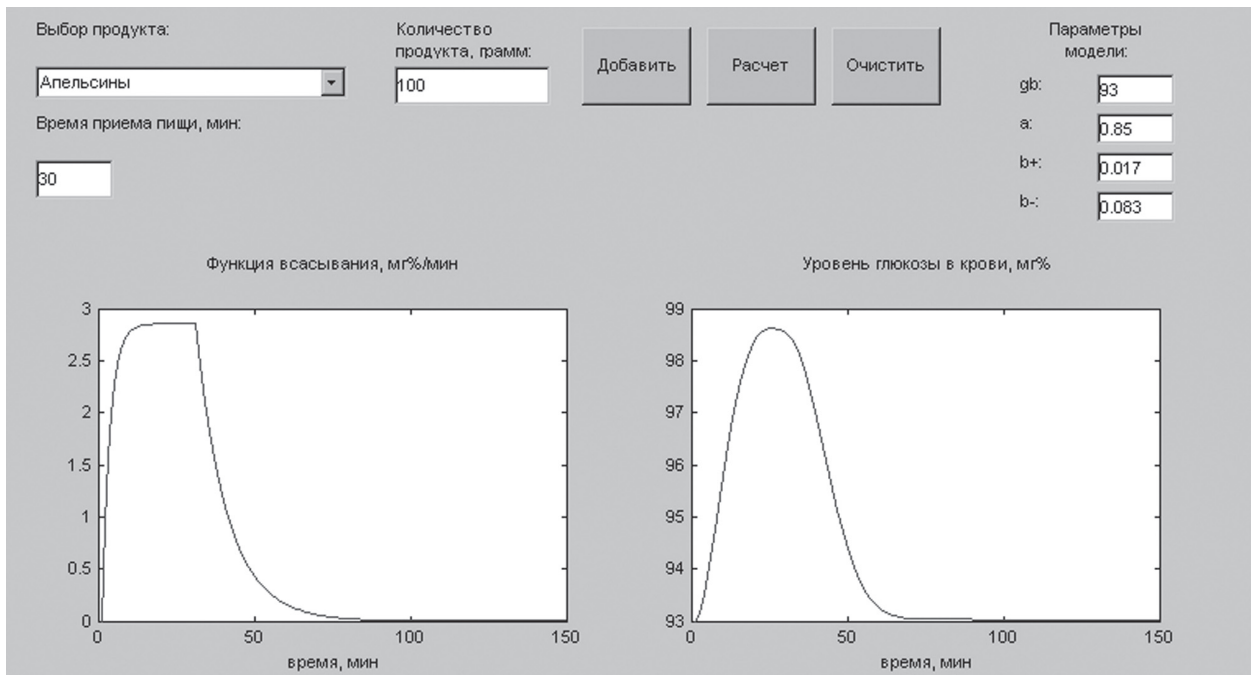


Рис. 3. Кривые функции всасывания (слева) и изменения уровня глюкозы (справа) при употреблении 100 г апельсин здоровым человеком

Параметры математической модели системы углеводного обмена определены заранее на этапе индивидуализации модели в блоке 2. Это делается при обследовании больного, а затем результаты используются им для прогнозирования уровня глюкозы в качестве постоянных величин. При последующем обследовании пациента параметры модели уточняются по результатам ГТТ. При явных признаках СД ГТТ не проводят. В этом случае математическую модель системы углеводного обмена можно настроить по результатам приема какого-либо продукта из предлагаемой базы данных.

На рис. 4,5 приведены результаты расчета прогнозируемого уровня глюкозы после приема тех же продуктов, что и на рис. 2,3, но больным СД (параметры модели системы углеводного обмена имеют значения, соответствующие СД). Из графиков видно, что уровень глюкозы больного СД значительно превышает нормальные значения и нуждается в компенсации инсулином.

Из рис. 2-5 также виден предлагаемый интерфейс взаимодействия с базой данных пищевых продуктов. В строку ввода, предназначенную для времени приема пищи, нужно ввести время в ми-

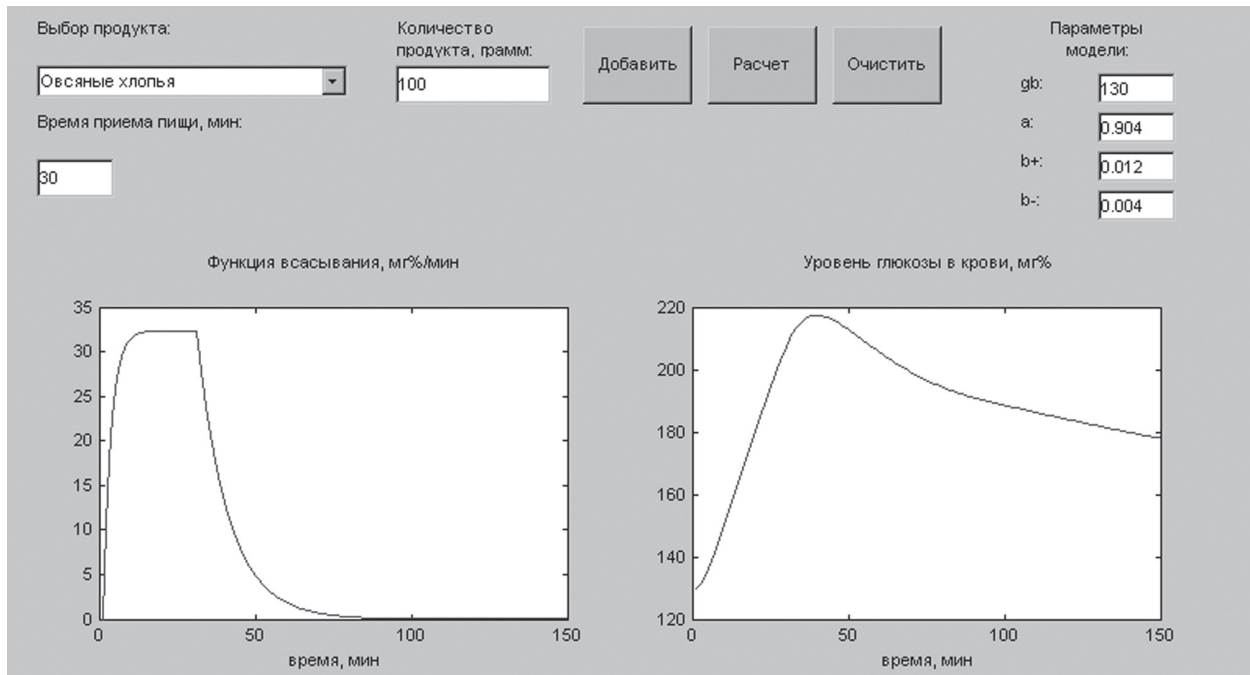


Рис. 4. Кривые функции всасывания (слева) и изменения уровня глюкозы (справа) при употреблении 100 г овсяных хлопьев больным СД

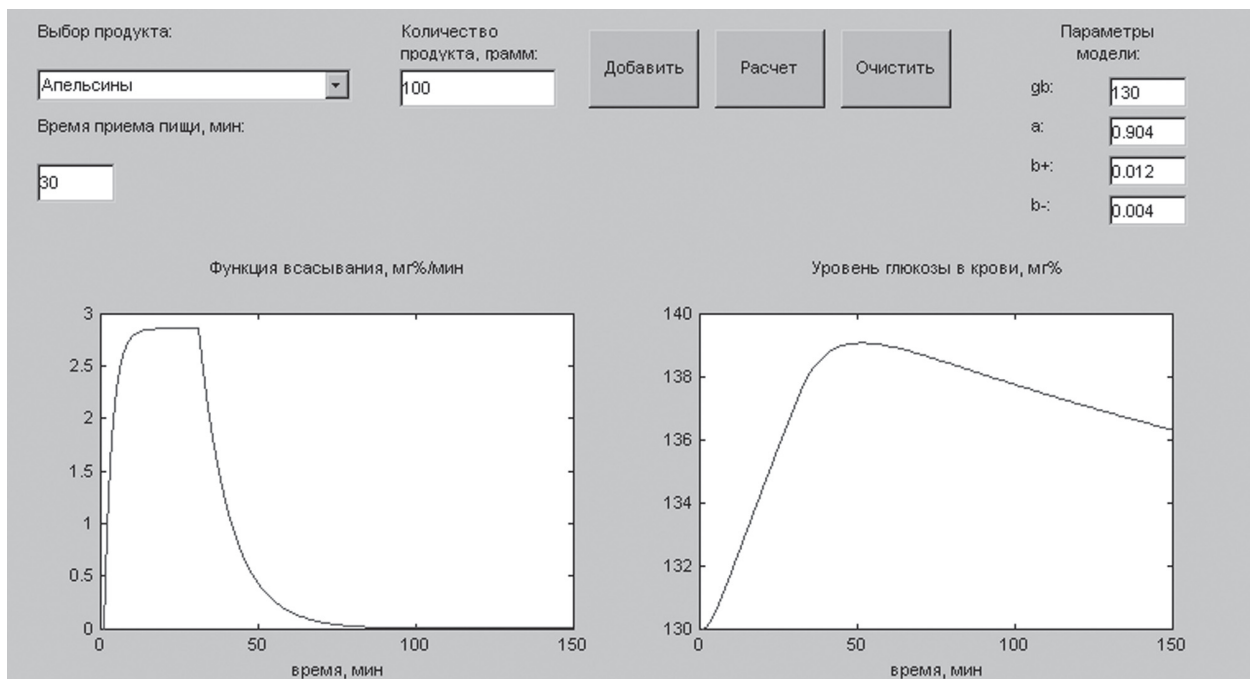


Рис. 5. Кривые функции всасывания (слева) и изменения уровня глюкозы (справа) при употреблении 100 г апельсинов больным СД

нутах, в течение которого предполагается принимать пищу. Из выпадающего меню выбрать один из предлагаемых, содержащихся в базе данных, продуктов. В строку ввода ввести количество, которое предполагается употребить в пищу, данного продукта в граммах, нажать кнопку «добавить». Если прием пищи состоит из употребления различных продуктов, выбрать следующий тип продукта из выпадающего меню, ввести его количество и снова нажать кнопку «добавить». После того, как введены все продукты и их количество, необходимо нажать кнопку «расчет». На графиках отображаются кривые скорости всасывания глюкозы в желудке и прогнозируемый уровень глюкозы. Для начала расчетов сначала нужно нажать кнопку «очистить». В строках ввода «параметры модели» вводятся параметры индивидуализированной математической модели системы углеводного обмена, которая настраивается по результатам глюкозотолерантных тестов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для помощи больным сахарным диабетом и их лечащим врачам в тяжелой задаче подбора оптимальной дозы инсулина для предотвращения проблем, связанных с тяжелыми сосудистыми осложнениями при «недокомпенсации» и внезапной смерти при «перекомпенсации», предлагается система компьютерного подбора оптимального режима инсулинотерапии. Такая система на основе математической модели системы углеводного обмена, индивидуализированной для каждого больного, рассчитывает прогнозируемый уровень глюкозы в крови после приема заданного количества выбранных пользователем продуктов, скорость всасывания глюкозы из которых рассчитывается на основе разработанной базы данных математических моделей пищевых продуктов. Разработав базу данных математических моделей действия инсулинов различного типа и добавив в математи-

ческую модель системы углеводного обмена слабое, отражающее действие введенного инсулина на уровень глюкозы в крови, можно на основе рассчитанного прогнозируемого уровня глюкозы рассчитать оптимальное количество инсулина, необходимое для снижения повышенного уровня глюкозы до нормального значения.

### Литература.

- [1] Diabetes Action Now: WHO and IDF working together to raise awareness worldwide / Diabetes Voice. — Vol.49. — Iss.2 — June, 2004 — P. 27-31.
- [2] Предотвращение хронических болезней: жизненно важное вложение средств. — ВОЗ, 2005. — 30 с.
- [3] Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень № 312. Сентябрь 2006.
- [4] Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. — World Health Organization: Geneva, Switzerland. — 2006 — 46 p.
- [5] Ланга С.И., Ланга С.С. Функционально-феноменологическая модель перорального глюкозотолерантного теста // Проблемы бионики. — 2000. — Вып. 52. — С. 52-57.
- [6] Ланга С.И., Ланга С.С., Жемчужкина Т.В. Однокомпарментная математическая модель внутривенного теста толерантности к глюкозе // АСУ и приборы. — Харьков. — 2001. — №115. — С. 103-111.
- [7] Патент Украины №38057 А по МПК6 G01 N 33/66, А61 В 5/14, Бюл. №4, 2001 «Способ исследования регуляции углеводного обмена».

Поступила в редколлегию 22.02.2008



**Жемчужкина Татьяна Владимировна**, канд. техн. наук, старший преподаватель кафедры Биомедицинских электронных устройств и систем ХНУРЭ. Область научных интересов: математическое моделирование в медицине; автоматический анализ биосигналов.