

УДК 519.95:612.018

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ДЛЯ СИСТЕМЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ПОДБОРА РЕЖИМА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Т.В. ЖЕМЧУЖКИНА

В статье предложена математическая модель действия препаратов инсулина различных типов для системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии, предназначенной для людей, которые страдают сахарным диабетом и компенсируют уровень глюкозы в крови с помощью инъекций инсулина. Модель действия инсулина предложена в виде функции релейской плотности распределения вероятностей. Проведен подбор параметров модели и промоделирован ряд препаратов инсулина различных типов.

This article highlights the experimental research results on the computer-aided modeling of the various insulin preparation activity for therapeutic insulin treatment regimen elaboration. The modeling is destined for the diabetics. Insulin injections restore glucose level in blood. Density function is stipulated by the insulin activity mode. The model parameters were computed and the mathematical modeling of the various insulin preparation activity was fulfilled.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа характеризуется абсолютной недостаточностью собственного инсулина, синтезируемого β -клетками поджелудочной железы. Под абсолютной недостаточностью следует понимать количественный дефицит собственного инсулина разной степени тяжести.

Исходя из природы диабета 1-го типа, основным средством борьбы с ним является компенсаторная инсулинотерапия, т.е. ввод компенсационных доз внешнего инсулина, которые будут восполнять дефицит собственного инсулина. Основная проблема в том, что внешний инсулин нельзя ввести «впрок». Инсулин относится к гормонам мгновенного действия. Следовательно, компенсаторная инсулинотерапия должна имитировать естественный впрыск инсулина в кровь, как это происходит в организме здорового человека. А это, в свою очередь, зависит от многих факторов, основным из которых является количество и качество съеденной пищи.

У здорового человека в сутки вырабатывается от 23 до 60 Ед инсулина, что составляет от 0,6 до 1,0 Ед/кг массы тела. Эта секреция подразделяется на базальную (базисную) и пищевую (болюсную). Базисная секреция инсулина рассчитывается в пределах приблизительно до 1,0 Ед в час, что составляет 24 Ед в сутки. Стимулированная пищей секреция инсулина составляет от 1,0 до 1,5 Ед инсулина на каждые 10-12 г углеводов (1 ХЕ). Известно также, что потребность в инсулине выше утром и чувствительность к нему возрастает в вечернее время. Этот вид инсулинотерапии получил название базис-болюсный принцип инсулинотерапии. Он положен в основу интенсифицированной инсулинотерапии и применения дозаторов инсулина [1].

При назначении инсулина могут применяться разные режимы. В настоящее время принято выделять обычную или традиционную и физиологичную или интенсифицированную инсулинотерапию. Главной особенностью традиционной инсулинотерапии является отсутствие гибкого приспособления дозы вводимого инсулина к уровню гликемии. При этом обычно имеется фиксированная диета и отсутствует самоконтроль глюкозы крови пациентом. Результат полученной при этом компенсации неудовлетворительный.

Интенсифицированная инсулинотерапия включает в себя следующие моменты:

- базис-болюсный принцип инсулинотерапии;
- либерализация диеты (планируемое количество хлебных единиц в каждый прием пищи);
- самоконтроль (мониторинг глюкозы крови в течение суток).

В основе коррекции дозы при проведении базис-болюсной терапии инсулином лежат полученные у здоровых людей данные, что 1 Ед инсулина снижает уровень глюкозы в крови на 2,22 ммоль/л и 12 г углеводов (1 ХЕ) повышают его на 2,77 ммоль/л. Проведение современной инсулинотерапии предусматривает использование инсулинов с разной продолжительностью действия. Для создания базисного уровня инсулина используют инсулины средней продолжительности или продленного действия. Для регулирования уровня гликемии после еды используют инсулин короткого действия [1].

Исходя из этого, доза инсулина, для каждого больного в различные моменты его жизни, различна. Поэтому каждому больному необходимо устройство, позволяющее определить необходимую дозу инъекции инсулина.

В решении данной проблемы может помочь программный продукт (ПП), позволяющий подобрать оптимальный режим инсулинотерапии для больных сахарным диабетом. Основная задача ПП заключается в быстром и точном расчете компенсационных доз инсулина на основе индивидуальных глюкозотолерантных тестов, математической модели углеводного обмена, математической модели функции всасывания, математической модели действия препаратов инсулина, базы данных пищевых продуктов и инсулинов.

Использование компьютерного автоматического подбора режимов инсулинотерапии даст возможность скомпенсировать сахарный диабет, путем точного подбора типа, дозы и времени введения инсулина, исходя из расчета уровня глюкозы в крови после приема определенного количества пищи, учитывая индивидуальные параметры математической модели углеводного обмена для каждого пациента и математической модели действия препаратов инсулина. Принцип работы системы компьютерного подбора режимов инсулинотерапии рассмотрен в работе [2].

Целью данной работы является разработка математической модели действия инсулинов различных типов для использования в предлагаемой в [2] компьютерной системе.

1. ТИПЫ ИНСУЛИНОВ

На сегодняшний день существует несколько десятков различных инсулиновых препаратов. Все их можно разделить на 3 основные группы (в соответствии с продолжительностью эффекта и временем его наступления) на быстродействующие (короткого действия) — актрапид, хумалог, хумулин-Р, берлинсулин и др. (табл. 1), средней продолжительности действия — семиленте, инсулонг, ленте, монотард, протофан, актрафан, хумулин-М и др. (табл. 2), а также длительно действующие — ультратард, ультраленте-илетин-1, хуминсулин «лилли» ультралонг и др. (табл. 3) [3].

Таблица 1

Характеристики действия простого инсулина

Начало действия	10–30 минут
Максимум действия	60–90 минут
Продолжительность действия	4–8 часов

Таблица 2

Характеристики действия инсулинов средней продолжительности

Начало действия	30-90 минут
Максимум действия	2-15 часов
Продолжительность действия	14-24 часов

Таблица 3

Характеристики длительно действующих инсулинов

Начало действия	1-4 часа
Максимум действия	2-24 часа
Продолжительность действия	18-30 часов

Начало действия инсулина проявляется с момента поступления инсулина в кровь из места введения. Содержание инсулина в крови постепенно увеличивается, что усиливает его действие на организм. Максимальное действие проявляется, когда концентрация в крови инсулина достигает пика (максимума). У разных препаратов время достижения пика концентрации различается. После пика концентрация инсулина постепенно снижается и его действие ослабевает, пока с исчезновением инсулина из крови совсем не прекратится. Примеры профилей действия некоторых препаратов инсулина различного типа приведены на рис. 1 [1].

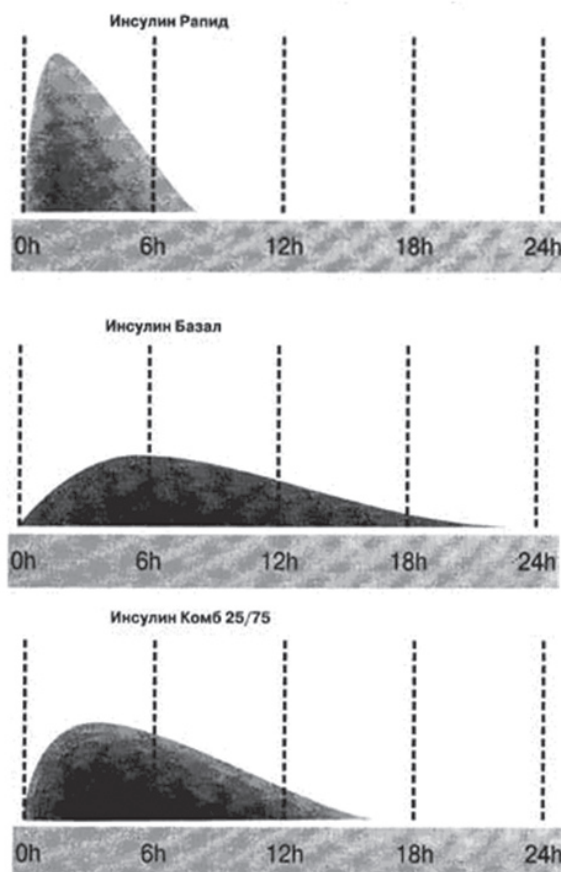


Рис. 1. Профили действия некоторых препаратов инсулина

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

В системе компьютерного подбора режима инсулинотерапии [2] скорость поступления препарата инсулина в кровь рассчитывается на основе математической модели действия инсулинов различного типа. В качестве базовой математической модели действия инсулина с разной продолжительностью действия (табл. 1-3) была выбрана релеевская функция плотности вероятности, поскольку график этой функции (рис. 2) по общему виду похож на вид функции действия препаратов инсулина (рис. 1):

$$P(x) = \frac{x}{b} \exp\left(\frac{-x^2}{2b^2}\right),$$

где $P(x)$ – плотность вероятности случайной величины x ; b – параметр масштаба.

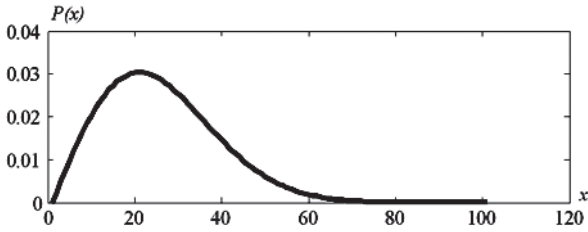


Рис. 2. Вид функции релеевого распределения плотности вероятности

Кроме соответствия вида графика данной функции, ее параметрам легко найти соответствие с параметрами препаратов инсулина – время действия препарата, время максимального действия. Площадь функции плотности вероятности имеет единичную площадь, в связи с чем может представлять собой модель действия одной единицы препарата. При умножении этой функции на некоторый коэффициент D , мы изменим площадь до значения этого коэффициента, который будет представлять собой дозу вводимого препарата инсулина. Т.о., математическую модель действия инсулина представим следующим образом:

$$i(t) = D \frac{t}{T_{\max}} e^{\frac{-t^2}{2T_{\max}^2}}; \quad (1) \quad 0 \leq t \leq T,$$

где i – скорость поступления инсулина в кровь; t – текущее время; D – доза вводимого препарата инсулина; T_{\max} – период времени от инъекции инсулина до его максимального действия; T – период времени от инъекции инсулина до прекращения его действия.

При моделировании инсулинов различного типа базовой моделью (1) (пример для инсулина Berlinsulin n 30/70 ($T_{\max}=45$, $T=90$) и Berlinsulin n 20/80 ($T_{\max}=45$, $T=180$) приведен на рис. 3) присутствуют следующие недостатки: обе функции имеют одинаковую скорость спада, что не является адекватным действительности, а функция, имеющая более короткий срок действия (Berlinsulin n 30/70), просто приравняется нулю через 90 минут. Следовательно, модель (1) нуждается в доработке.

Учитывая то, что инсулины имеют различную продолжительность действия и время максимума, в формулу (1) были внесены изменения, которые позволяют регулировать скорость убывания функции:

$$i(t) = D \frac{t}{T_{\max}} e^{\frac{-t^d}{d \cdot T_{\max}^d}}, \quad (2)$$

где d – коэффициент скорости убывания функции.

Коэффициент d зависит от отношения T к T_{\max} . Этот коэффициент подбирался эмпирически, результаты эксперимента сведены в табл. 4 и представлены на рис. 4.

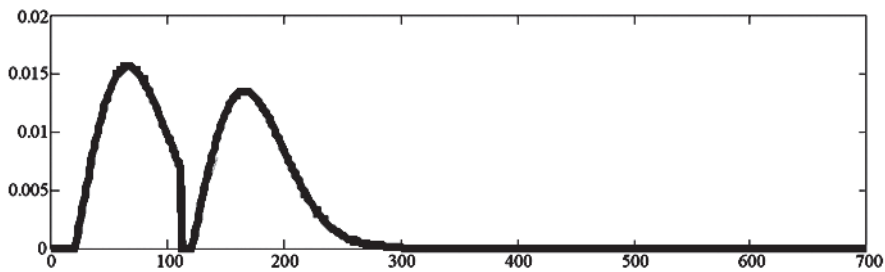


Рис. 3. Действие инсулинов Berlinsulin n 30/70 и Berlinsulin n 20/80

Таблица 4

Результаты эксперимента определения параметра d

№ п/п	Название инсулина	Время действия, T мин	Время максимума действия, T_{\max} мин	Отношение T/T_{\max}	Коэффициент d
1	Berlinsulin n 40/60	60	45	1,3	$\approx 17,00$
2	Monodar k 30	60	40	1,5	$\approx 11,00$
3	Aktrapid	60	30	2,0	$\approx 5,60$
4	Berlinsulin n 30/70	90	45	2,0	$\approx 5,60$
5	Insuman komb	90	30	3,0	$\approx 2,80$
6	Insuman bazal	180	60	3,0	$\approx 2,80$
7	Insuman Rapid	120	30	4,0	$\approx 2,00$
8	Berlinsulin n 20/80	180	45	4,0	$\approx 2,00$
9	Farmasulin	180	30	6,0	$\approx 1,40$
10	Berlinsulin n 10/90	360	60	6,0	$\approx 1,40$
11	Berlinsulin n normal	180	15	12,0	$\approx 0,86$
12	MK suinsulin-ultralong	240	20	12,0	$\approx 0,86$

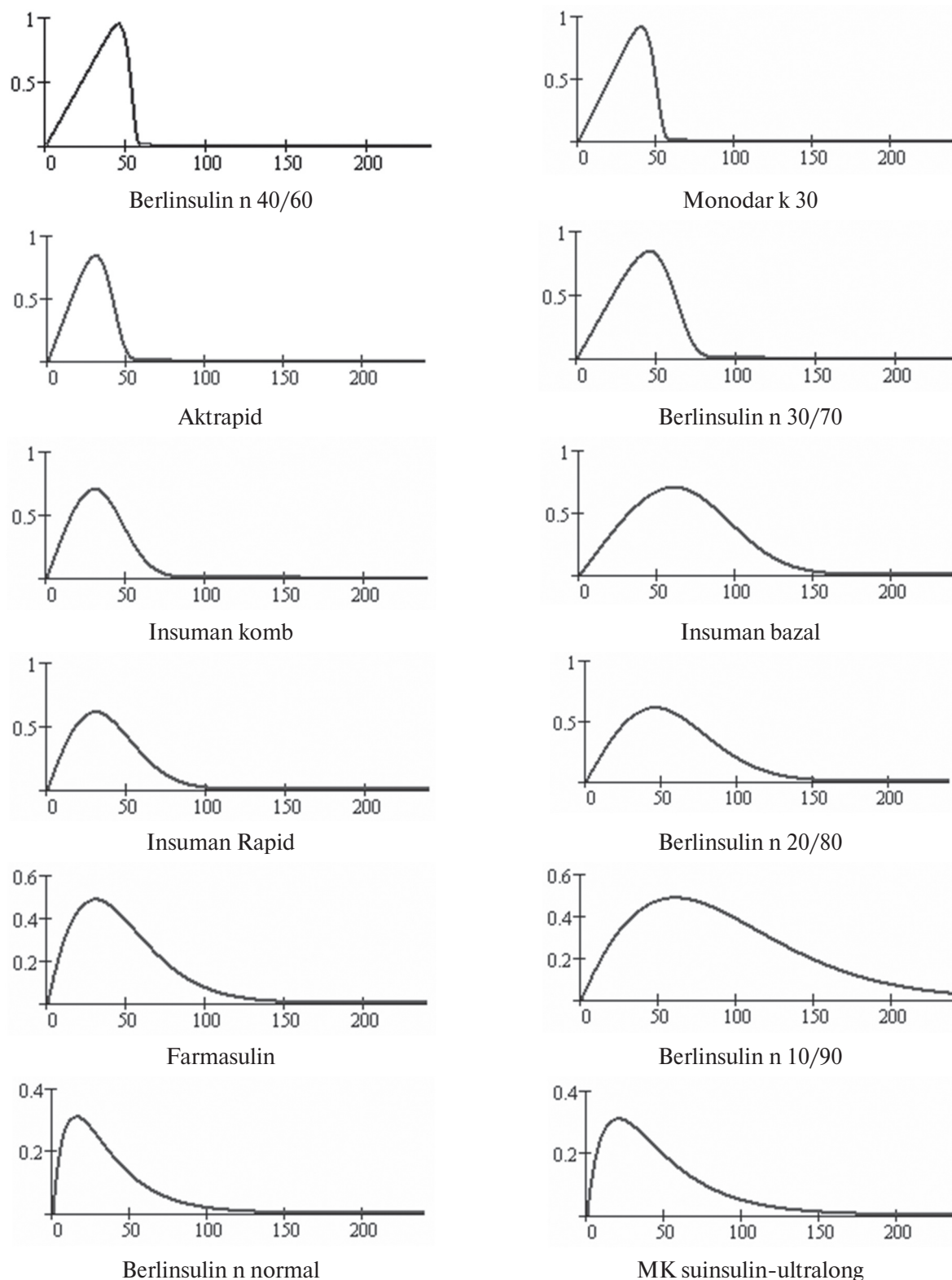


Рис. 4. Модели действия инсулинов различного типа

Недостатки, отмеченные для модели (1) в модели (2), были устранены, что очевидно из графиков (рис. 4). Модели действия инсулинов различного типа имеют разную скорость спадания и к моменту времени прекращения действия инсулина его скорость снижается плавно, а не скачком, что отмечалось в модели (1). Полученная модель действия инсулина (2) является физиологически

адекватной и позволяет моделировать действие препаратов инсулина различного типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе предлагается математическая модель действия инсулинов различного типа. Математическая модель использует основные параметры препаратов инсулина: время действия и

время максимального действия и адекватно воспроизводит кривые действия различных типов инсулина. На основе данной модели и справочной информации об используемых в медицинской практике препаратах инсулина была разработана база данных математических моделей действия инсулина. При использовании такой базы данных в системе компьютерного подбора оптимального режима инсулинотерапии можно на основе рассчитанного прогнозируемого уровня глюкозы рассчитать оптимальное количество инсулина, необходимое для снижения повышенного уровня глюкозы в крови до нормального значения.

Литература.

[1] Инсулинотерапия. Пособие для врачей / Под ред. И. Дедова – М.: ГУ ЭНЦ РАМН. – 2004. – 35 с.

[2] Жемчужкина Т.В. База данных математических моделей пищевых продуктов для системы компьютерного подбора режима инсулинотерапии / Прикладная радиоэлектроника. – Т.7. – № 1. – 2008 – С. 65-70.

[3] Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина. – 1994. – 384 с.

Поступила в редколлегию 28.11.2008



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.