

Применение математической модели для регулирования углеводного обмена при сахарном диабете

П.А. Матевосян, А.А. Меджлумян

Государственный инженерный университет Армении

375009, Ереван, Терьяна, 105

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, концентрация сахара в крови, надпочечники, печень

В организме человека концентрация сахара (глюкозы) в крови поддерживается на относительно постоянном уровне благодаря сложному взаимодействию нервных и эндокринных регуляторных механизмов [4]. Сахарный диабет – распространенное заболевание, лечение которого в большинстве случаев осуществляется с помощью инсулина. Лечение диабета сводится к нормализации концентрации сахара в крови путем установления необходимых доз искусственного инсулина, рациона питания, а также допустимой умственной и физической нагрузки. В больничных условиях это делается по методу “проб и ошибок” непосредственно на больном. Такая процедура регулирования уровня сахара в крови может в ряде случа-

ев длиться 20–25 дней с постоянным отбором проб крови для анализа [3].

С целью сокращения времени, необходимого для нормализации концентрации сахара в крови больного диабетом, нами проводятся работы по созданию вычислительной системы, предназначенной для предварительного подбора начальных доз искусственного инсулина, пищи и нагрузок. Создание такой системы основано на реализации на ЭВМ математической модели, описывающей процесс углеводного обмена в организме человека, которая разработана в соответствии с приближенной функциональной схемой, составленной на основе [2], приведенной на рис. 1.

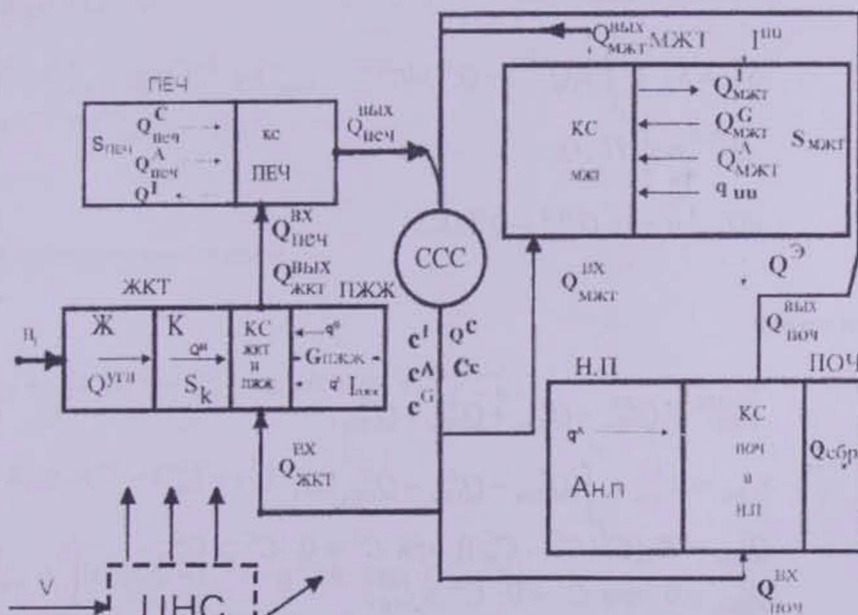


Рис. 1.

На рис.1 имеем: ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПЖЖ – поджелудочная железа; ПЕЧ – печень; МЖТ – мышечно-жировая ткань; ПОЧ – почки; ИП – кора надпочечников; К – кишечник; Ж – желудок; Π_i – пища i -го состава; $S_{ПЕЧ}$ – содержание глюкогена в печени, (г); $SM_{ЖТ}$ – содержание различных углеводов в МЖТ (г); $Q^{УГЛ}$ – поток углеводов, поступающих из желудка в кишечник (г/мин); Q^M – поток моносахаридов, поступающих из кишечника в кровеносную систему ЖКТ (г/мин); $Q_{ЖТК}^{ВЫХ}$, $Q_{ПЕЧ}^{ВЫХ}$, $Q_{МЖТ}^{ВЫХ}$, $Q_{ПОЧ}^{ВЫХ}$ – потоки сахара в составе крови на выходах: ЖКТ, ПЕЧ, МЖТ, ПОЧ (г/мин); $Q_{ЖТК}^{ВХ}$, $Q_{ПЕЧ}^{ВХ}$, $Q_{МЖТ}^{ВХ}$, $Q_{ПОЧ}^{ВХ}$ – потоки сахара в составе крови на входах: ЖКТ, ПЕЧ, МЖТ, ПОЧ, (г/мин); Q^C – поток сахара, проходящего через аорту, (г/мин); $Q^{СБР}$ – поток сахара, сбрасываемый из кровеносной системы КС почек в мочу (г/мин); $Q^Э$ – поток сахара (глюкозы), затрачиваемого в организме на энергетические нужды, (г/мин); $Q_{ПЕЧ}^I$ – поток

сахара, поступающий в печень в виде глюкогена под влиянием инсулина I (г/мин); $Q_{ПЕЧ}^G$, $Q_{ПЕЧ}^A$ – потоки сахара, поступающие в (КС) печени под воздействием глюкогена G и адреналина A (г/мин); $Q_{МЖТ}^I$ – поток сахара, поступающий в МЖТ из крови под влиянием инсулина (г/мин); $Q_{МЖТ}^G$, $Q_{МЖТ}^A$ – потоки сахара, поступающие из МЖТ в КС под действием, соответственно глюкогена и адреналина (г/мин); $I_{ПЖЖ}$ – содержание инсулина в ПЖЖ, (ЕД или мкг); $G_{ПЖЖ}$ – содержание глюкогена в ПЖЖ (мкг); $A_{ИП}$ – содержание адреналина в мозговом веществе коры надпочечников (мкг); q^I , q^G – потоки инсулина и глюкогена, поступающие из ПЖЖ в КС (мкг/мин); q^A – поток адреналина, поступающий из ИП в КС (мкг/мин); C^C – концентрация сахара в крови (г/л крови); $C_{CA, CG}^I$ – концентрация в крови инсулина, адреналина, глюкогена (мкг/л); I^{UU} – доза искусственного инсулина, вводимая в мышечную ткань; q^{UU} – поток искусственного инсулина, поступающего в КС из мышечной ткани (мкг/мин).

Математическая модель рассматриваемой системы включает следующие уравнения:

Уравнения ЖКТ

$$Q_{ЖТК}^{ВЫХ} = Q_{ЖТК}^{ВХ} + Q_M; \quad (1)$$

$$S_K = S_K^0 + \int_{t^H}^{t^E} (b_1 Q^{УГЛ} - Q^M) dt; \quad (2)$$

$$Q^{УГЛ} = \int_1^N \Pi_i(t); \quad (3)$$

$$dQ_M/dt = (b_1 Q^{УГЛ} - Q^M) K_1; \quad (4)$$

Уравнения печени

$$Q_{ПЕЧ}^{ВЫХ} = Q_{ПЕЧ}^{ВХ} - Q_{ПЕЧ}^I + Q_{ПЕЧ}^A + Q_{ПЕЧ}^G; \quad (5)$$

$$S_{ПЕЧ} = S_{ПЕЧ}^0 + \int_{t^H}^{t^E} (Q_{ПЕЧ}^I - Q_{ПЕЧ}^A - Q_{ПЕЧ}^G) dt; \quad (6)$$

$$Q_{ПЕЧ}^I = K_2 [C^I (C^C - C_H^C)] \text{ при } C^I > 0; C^C > C_H^C; \quad (7)$$

$$Q_{ПЕЧ}^I = 0 \text{ при } C^I = 0; C^C \leq C_H^C; \quad (8)$$

$$Q_{ПЕЧ}^A = K_3 [C^A, S_{ПЕЧ}] \text{ при } C^A > 0; S_{ПЕЧ} > 0;$$

$$Q_{ПЕЧ}^A = 0 \text{ при } C^A = 0; S_{ПЕЧ} = 0;$$

$$\begin{aligned} Q_{\text{ПЕЧ}}^G &= K_4[C^G(C_H^C C^C), S_{\text{ПЕЧ}}] \text{ при } C^G > 0; C^C < C_H^C; S_{\text{ПЕЧ}} > 0; \\ Q_{\text{ПЕЧ}}^G &= 0 \text{ при } C^C = 0 \text{ или } S_{\text{ПЕЧ}} = 0 \text{ или } C_H^C < C^C. \end{aligned} \quad (9)$$

Уравнения МЖТ

$$Q_{\text{МЖТ}}^{\text{ВЫХ}} = Q_{\text{МЖТ}}^{\text{ВХ}} + Q_{\text{МЖТ}}^A + Q_{\text{МЖТ}}^G - Q_{\text{МЖТ}}^I; \quad (10)$$

$$S_{\text{МЖТ}} = S_{\text{МЖТ}}^O + \int_{t^H}^{t^K} (Q_{\text{МЖТ}}^I - Q_{\text{МЖТ}}^A - Q_{\text{МЖТ}}^G - Q_{\text{МЖТ}}^{\text{Э}}) dt; \quad (11)$$

$$\begin{aligned} Q_{\text{МЖТ}}^I &= K_5[C^I(C^C - C_H^C)] \text{ при } C^I > 0 \text{ или } C^C > C_H^C; \\ Q_{\text{МЖТ}}^I &= 0 \text{ при } C^I = 0 \text{ или } C^C \leq C_H^C; \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} Q_{\text{МЖТ}}^A &= K_6[C^A, S_{\text{МЖТ}}] \text{ при } C^A > 0; S_{\text{МЖТ}} > 0; \\ Q_{\text{МЖТ}}^A &= 0 \text{ при } C^A = 0 \text{ или } S_{\text{МЖТ}} = 0; \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} Q_{\text{МЖТ}}^G &= K_7[C^G(C_H^C - C^C), S_{\text{МЖТ}}] \text{ при } C^G > 0; S_{\text{МЖТ}} > 0; C_H^C > C^C; \\ Q_{\text{МЖТ}}^G &= 0 \text{ при } C^G = 0 \text{ или } S_{\text{МЖТ}} = 0 \text{ или } C^C < C_H^C. \end{aligned} \quad (14)$$

Уравнения почек

$$Q_{\text{ПОЧ}}^{\text{ВЫХ}} = Q_{\text{ПОЧ}}^{\text{ВХ}} - Q^{\text{сбр}}; \quad (15)$$

$$\begin{aligned} Q^{\text{сбр}} &= b_2(C^C - C_{\text{доп}}^C) \text{ при } C^C > C_{\text{доп}}^C; \\ Q^{\text{сбр}} &= 0 \text{ при } C^C \leq C_{\text{доп}}^C. \end{aligned} \quad (16)$$

Уравнения поджелудочной железы

$$I_{\text{ПЖЖ}} = I_{\text{ПЖЖ}}^O + \int_{t^H}^{t^K} [b_3(C^C - C_H^C) - q_1] dt \text{ при } C^C > C_H^C; \quad (17)$$

$$dq^I/dt = K_8[b_3(C^C - C_H^C) - q^I]; \quad (18)$$

$$G_{\text{ПЖЖ}} = G_{\text{ПЖЖ}}^O + \int_{t^H}^{t^K} [b_4(C_H^C - C^C) - q^G] dt \text{ при } C^C < C_H^C; \quad (19)$$

$$dq^G/dt = K_9[b_4(C_H^C - C^C) - q^G]; \quad (20)$$

Уравнения надпочечников

$$A_{\text{НП}} = A_{\text{НП}}^0 + \int_{t^H}^{t^K} [b_5(C_H^C - C^C) - q^A] dt \text{ при } C^C < C_H^C; \quad (21)$$

$$dq^A/dt = K_{10}[b_5(C_H^C - C^C) - q^A]; \quad (22)$$

Уравнения содержания инсулина в крови

$$I = I^0 + \int_{t^H}^{t^K} (q^I + q^{UU} - b_6 Q_{\text{МЖТ}}^I) dt; \quad (23)$$

$$q^{UU} = \int_1^{\infty} (V, I^{UU}); \quad (24)$$

Уравнение содержания глюкозы в крови

$$G = G^0 + \int_{t^H}^{t^K} (q^G - b_7 Q_{\text{МЖТ}}^G) dt; \quad (25)$$

Уравнение содержания адреналина в крови

$$A = A^0 + \int_{t^H}^{t^K} (q^A - b_8 Q_{\text{МЖТ}}^A) dt; \quad (26)$$

Уравнения сердечно-сосудистой системы

$$Q^C = Q_{\text{Поч}}^{\text{ВЫХ}} + Q_{\text{МЖТ}}^{\text{ВЫХ}} + Q_{\text{ПЕЧ}}^{\text{ВЫХ}}; \quad (27)$$

$$Q_{\text{ЖТК}}^{\text{ВХ}} = a_1 Q^C; Q_{\text{МЖТ}}^{\text{ВХ}} = a_2 Q^C; Q_{\text{Поч}}^{\text{ВХ}} = a_2 Q^C. \quad (28)$$

Рассматриваемая математическая модель включает также условия ограничения в виде неравенств:

$$S_K \geq 0; S_{\text{МЖТ}} \geq 0; 0 \leq S_{\text{ПЕЧ}} \leq S_{\text{ПЕЧ}}^{\text{max}}; \quad (29)$$

$$0 \leq I_{\text{ПЖК}} \leq I_{\text{ПЖК}}^{\text{max}}; 0 \leq G_{\text{ПЖК}} \leq G_{\text{ПЖК}}^{\text{max}}; 0 \leq A_{\text{НП}} \leq A_{\text{НП}}^{\text{max}}, \quad (30)$$

а также уравнения:

$$Q_{\text{ПЕЧ}}^{\text{ВХ}} = Q_{\text{ЖТК}}^{\text{ВЫХ}}; C^C = T Q^C / V; C^I = I / V; C^G = G / V; C^A = A / V, \quad (31)$$

где V – объем крови в организме человека (5–6 л); T – время полного кровообращения ($T \cong 1 \text{ мин}$); $C_{\text{н}}^{\text{с}} = 1 \text{ г/л}$ крови или 100 мг%; $C_{\text{печ}}^{\text{с}} = 1.8 \text{ г/л}$; $t^{\text{н}}$, $t^{\text{к}}$ – начальное и конечное время машинного эксперимента (мин); b_1 – b_8 ; K_1 – K_{10} – коэффициенты, определяемые с помощью

соответствующих тестов [1, 5, 6]; a_1 – a_3 – коэффициенты потоков крови через ЖКТ, МЖТ, почки. Функциональная зависимость (3) может быть представлена в виде так называемой сахарной кривой (рис. 2) в функции времени t [6].

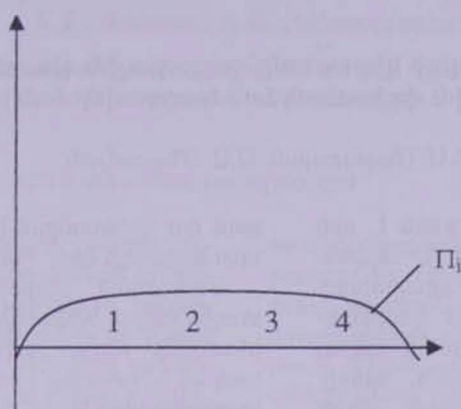


Рис. 2

Эта кривая строится в условиях клиники для каждого конкретного больного и для каждого состава пищи Π_i .

Функциональная зависимость (24), определяющая усвоение организмом искусственного инсулина, имеет аналогичную характеристику [6].

В основу алгоритма нормализации сахара в крови положено условие: в максимальной степени сохранить сложившиеся ранее у больного потребности в еде и нагрузке. Поэтому в разработанном алгоритме предусмотрена в первую очередь нормализация сахара в крови за счет подбора дозы искусственного инсулина путем последовательного повышения до допустимого значения. Если при этом нормализовать сахар в крови не удастся, то во вторую очередь следует последовательно уменьшать рацион пищи. И только в послед-

нюю очередь, если болезнь запущена, следует изменять физическую или умственную нагрузку.

Математическая модель (1)–(31) реализована на АВМ на основе разработанной нами блок-схемы моделирования. Получаемые в результате реализации модели на ЭВМ дозы искусственного инсулина, пищи и величин нагрузок, следует рассматривать как начальные рекомендуемые для лечащего врача, т.к. рассматриваемая математическая модель составлена с определенными допущениями. Это позволит значительно сократить время поиска требуемых доз и соответственно время, необходимое для нормализации сахара в крови.

При проведении машинного эксперимента математическая модель (1)–(31) была реализована на АВМ при следующих ее параметрах [1, 6]:

$$\begin{aligned} b_1 &= 0.6 \\ K_3 &= 0.8 \text{ л}^2/\text{мкг} \cdot \text{мин} \\ K_6 &= 0.01 \text{ л}/\text{мкг} \cdot \text{мин} \\ b_3 &= 0.3 \text{ мед.л}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ K_9 &= 3 \text{ л}/\text{мин} \\ K_{10} &= 1 \text{ л}/\text{мин} \\ a_1 &= 0.30 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K_1 &= 0.005 \text{ л}/\text{мин} \\ K_4 &= 0.6 \text{ л}^2/\text{мкг} \cdot \text{мин} \\ K_7 &= 0.1 \text{ л}^2/\text{мкг} \cdot \text{мин} \\ K_8 &= 0.015 \text{ л}/\text{мин} \\ b_5 &= 0.8 \text{ л мкг}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ b_7 &= 0.4 \text{ л мкг}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ a_2 &= 0.25 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K_2 &= 0.16 \text{ л}^2/\text{мед.л} \cdot \text{мин} \\ K_5 &= 0.2 \text{ л}^2/\text{мед.л} \cdot \text{мин} \\ b_2 &= 0.8 \text{ л}/\text{мин} \\ b_4 &= 3 \text{ л мкг}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ b_6 &= 0.3 \text{ мед.л}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ B_8 &= 0.6 \text{ л мкг}/\text{г} \cdot \text{мин} \\ a_3 &= 0.45 \end{aligned}$$

Время поиска приемлемого решения на АВМ составило 24 мин. Поиск осуществлялся путем многократного повторного решения (1)–(31) с последова-

тельной корректировкой доз искусственного инсулина и пищи.

После завершения лабораторных испытаний предполагается применение разработанной вычислитель-

ной системы в клинических условиях в качестве советчика для лечащего врача.

Поступила 29.04.02

Մաթեմատիկական մոդելի կիրառումը շաքարային դիաբետի ժամանակ ածխաջրային փոխանակման կարգավորման համար

Պ.Ա. Մաթևոսյան, Ա.Ա. Մեյլումյան

Շաքարախտը տարածված հիվանդություն է, որի բուժումը հիմնականում իրականացվում է արհեստական ինսուլինի օգտագործմամբ: Շաքարախտի բուժումը բերում է արյան մեջ շաքարի կոնցենտրացիայի նորմալացմանը: Դա կատարվում է տվյալ հիվանդի համար արհեստական ինսուլինի, սննդի, ֆիզիկական և մտավոր բեռնվածության ճիշտ ընտրության դեպքում: Հիվանդանոցային պայմաններում դա կատարվում է փորձերի միջոցով, անմիջապես հիվանդի վրա: Պրոցեսը տևում է 25-30 օր:

Ստեղծված մաթեմատիկական մոդելը թույլ է տալիս տվյալ հիվանդի համար ընտրել արհեստական ինսուլինի ճիշտ չափաքանակներ, կերակուրի, ֆիզիկական և մտավոր բեռնվածության օպտիմալ քանակությունը շատ կարճ ժամանակահատվածում:

Ստեղծված մաթեմատիկական մոդելը թույլ է տալիս տվյալ հիվանդի համար ընտրել արհեստական ինսուլինի ճիշտ չափաքանակներ, կերակուրի, ֆիզիկական և մտավոր բեռնվածության օպտիմալ քանակությունը շատ կարճ ժամանակահատվածում:

Application of a mathematical model for carbohydrate metabolism regulation in diabetes mellitus

P.A. Matevosyan, A.A. Mejloumyan

Diabetes is a wide-spread disease generally treated by artificial insulin usage. The treatment results in normalization of concentration of sugar in blood, achieved by correct choice of artificial insulin dosage, food, physical and mental appliance. In clinical conditions it is realized by different experiments immediately on the patient. The

duration of the process is 25-30 days. The formed mathematical model allows to determine for such patients the correct dosage of artificial insulin, as well as the optimal quantity of food, physical and mental appliance in the shortest period of time.

Литература

1. Новосельцев В.И. Инженерная физиология и моделирование систем организма. Новосибирск, 1987.
2. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бышкович В.И. Анатомия человека. Л., 1974.
3. Справочник практического врача. Под ред. А.И.Воробьева. М., 1982.
4. Топарская В.Н. Физиология и патология углеводного, липидного и белкового обмена. М., 1962.
5. Մաթևոսյան Պ.Ա., Մնացականյան Մ.Հ. Շաքարախտի դեպքում ածխաջրածնային փոխանակման գործընթացի կառավարումը հիվանդի օրգանիզմում: Մեթոդական ցուցումներ. ՀՊԳՀ, Երևան, 2000:
6. Antonov Y.G. In: Mathematical Description of the Blood Sugar System. Mathematical Biosciences 2, American Elsevier Publishing Company, 1968, p. 435.