

УДК 004.932:615.844

Ю.С. Синькоп, канд. техн. наук, І.І. Карпов

Підбір оптимального режиму інсулінотерапії з використанням спектрального аналізу

Предложенный способ улучшения компенсации сахарного диабета с применением спектрального анализа глюкозы позволяет заменить длительный клинический процесс подбора оптимального режима инсулинотерапии на самом больном относительно простыми процедурами снятия суточного гликемического профиля пациента и пробы на восприимчивость к инсулину. Результаты используются для нахождения оптимального режима инсулинотерапии в численных модельных экспериментах на ЭВМ с математическими моделями динамики уровня глюкозы в крови и секреции инсулина поджелудочной железой, после чего остается лишь провести окончательную проверку оптимальности подобранного индивидуального режима в реальных условиях. Использование подобранного, близкого к физиологическому, режима инъекций инсулина для управления безсенсорным автоматизированным дозатором инсулина позволит повысить соответствие инсулинотерапии потребностям больного.

The offered method of indemnification improvement for saccharine diabetes in combination with the spectral glucose analysis allows to replace the protracted clinical selection process of the optimum insulinization mode on patient with relatively simple procedures removal of patient's day glycemic type and test on receptivity to insulin the results of which drawn on for finding of the optimum insulinization mode in numeral model experiments on PC with the mathematical dynamics modeling of the glucose level in blood and secretion of insulin by a pancreas, whereupon it remains only to conduct final optimum verification of the neat individual mode in the real terms. Use neat, near to physiology, for the management of insulin the automated metering device will allow the injections mode of insulin to promote the insulinization accordance of the patient's necessities.

Вступ

Визначення концентрації глюкози в крові – одне з найуживаніших біохімічних досліджень. Причина виняткової популярності тесту пов'язана з високою захворюваністю цукровим діабетом. Таке дослідження виконується як в умовах

стаціонару, так і в поліклініках. Хворі цукровим діабетом вимушені слідкувати за рівнем глюкози у крові в домашніх умовах, оскільки без цієї інформації їм важко скоректувати свою дієту, фізичні навантаження, вживання інсуліну та інших препаратів, що знижують рівень цукру. Важливість тесту, а також великі обсяги досліджень стимулюють необхідність створення різних типів приладів і методів для визначення концентрації глюкози в крові.

Спектральні дослідження рівня глюкози крові

Використання однохвильових методів вимагає наявності ізобестичної точки у спектрах різних компонентів, як в методі Дервіза-Воробйова, або спричиняє за собою необхідність хімічного перетворення декількох компонентів в один, як в геміглобінціанідному методі. Результати вимірів можуть спотворюватися наявністю в пробі компонентів, що не враховуються при вимірі. Така помилка може досягати 37 % [5].

Значно ширші можливості відкриває відомий метод багатоконцентного спектрального аналізу. У основі цього методу лежить закон Бугера-Ламберта-Бера, що свідчить, що спектр поглинання суміші речовин є сумою спектрів поглинання складових суміші. Таким чином, знаючи спектр крові та спектри поглинання окремих компонентів (наприклад, глюкози), можна визначити концентрацію всіх компонентів, вирішивши відповідну математичну систему рівнянь для цих спектрів. Хоча цей метод і має певні складності технічної реалізації, але йому властиві певні переваги. Цей метод є безреагентним, а також дозволяє уникнути помилок попереднього та аналітичного етапів, що в умовах доказової медицини особливо актуально [1].

Для виміру концентрації компонентів крові з необхідною точністю, потрібно, по-перше, забезпечити високоточний вимір спектрів проб, а по-друге, мати в розпорядженні настільки ж точно виміряні спектри всіх використовуваних в аналізі компонентів. Прилад повинен забезпечувати точність виміру оптичної щільності не гірше 0.001 і довжини хвилі не гірше 0.1 нм [1].

Для проведення дослідження крові можна використовувати простий компактний спектрофотометр, представлений на рис 1.



Рис. 1. Конструкція спектрофотометра

Для апаратної і програмної компенсації факторів, що вносять похибку до результатів вимірів, можна віднести наступні заходи:

- калібрування по довжині хвилі за допомогою фільтру;
- компенсація шумів за рахунок усереднювання сигналу;
- розширення динамічного діапазону за рахунок варіації чутливості фотоприймача.

Поряд з високою точністю вимірів, метод багатоконпонентного спектрального аналізу вимагає досконального знання еталонних базових спектрів. Дані про спектри компонентів, доступні із сторонніх джерел, недостатньо повні і детальні. Ці спектри мають крок довжини хвилі у декілька нм і точність не вище 1...2 %, чого недостатньо для вирішення поставленого завдання.

Прямий вимір спектрів компонентів ускладнений їх отриманням в чистому вигляді. Але можна розглянути й альтернативний підхід, заснований на статистичному аналізі сукупності заміряних спектрів крові у значній кількості пацієнтів. Такий аналіз дозволяє визначити незалежні спектральні складові цієї сукупності, а також відновити за ним спектри компонентів крові (метод головних компонентів) [5].

Усі вищезазначені фактори підтверджують можливість створення компактних та недорогих приладів, що дозволяють проводити безреагентні дослідження концентрації глюкози а також інших компонентів крові спектральним методом із потрібною у лабораторній діагностиці точністю. Дослідний зразок такого приладу наведено на рис. 2.



Рис. 2. Дослідний зразок лабораторного спектрофотометру

Спосіб поліпшення компенсації цукрового діабету

Одним з найбільш перспективних напрямів подальшого удосконалення методів інсулінотерапії є вживання носимих або імплантованих дозаторів інсуліну. Використання таких дозаторів дає хворому можливість вести відносно «нормальний» спосіб життя, не потребуючи дотримання строгого графіку, необхідного при традиційній інсулінотерапії. Застосування дозаторів дозволяє здійснювати близьку до природної базальну інфузію інсуліну з посиленням надходження інсуліну в кров разом із їжею[4]. Таке технічне рішення дозволяє знизити добові коливання глікемії у пацієнта та підвищити ступінь компенсації цукрового діабету, гарантовано виключаючи випадки гіпоглікемії. Проте розроблені до теперішнього часу насоси-дозатори інсуліну, не повністю вирішують проблему компенсації цукрового діабету, що обумовлено відсутністю датчиків, які б постійно та безперервно контролювали рівень глюкози в крові. Наявність таких датчиків дозволила б здійснювати терапію за поточною концентрацією глюкози [2].

Відсутність зворотного зв'язку за глюкозою в дозаторах, що не мають датчика глюкози, в значній мірі можна компенсувати індивідуальним добовим профілем, розрахунок якого можливо здійснити на основі розробленої мінімальної моделі динаміки глюкози в крові людини.

Робота існуючих на сьогоднішній день дозаторів, базується на мікродозованій подачі інсуліну в підшкірну жирову клітковину, проте, цей спосіб не є найоптимальнішим, оскільки підшкірні ін'єкції не імітують характер секреції інсуліну підшлунковою залозою, що обумовлене значними затримками при розсмоктуванні екзогенного інсуліну з підшкірного депо [2, 3]. Таким чином, підшкірне введення інсуліну практично зводить нанівець саму можливість управління поточним рівнем глікемії. Замінивши підшкірне введення інсуліну внутрішньовенним і контролюючи оптимальну, тобто близьку до фізіологічної, швидкість його надходження в кров можна значно знизити потребу хворого в інсуліні, а також значно поліпшити контроль цукрового діабету, що, в свою чергу, значно знижує небезпеку виникнення пізніх ускладнень, пов'язаних з порушеннями вуглеводного обміну.

Аналізуючи все вищезазначене, можна зробити висновок, що реалізація ефективного автоматизованого дозатора інсуліну без безперервного зворотного зв'язку за глюкозою можливо лише на основі математичної моделі динаміки глюкози в крові людини, яка повинна індивідуалізуватися для конкретного пацієнта, а також за

рахунок внутрішньовенної інфузії інсуліну в режимі, близькому до фізіологічного, який максимально імітує інсулярну функцію здорової підшлункової залози у відповідь на різні глюкозні навантаження. Такий режим інфузії інсуліну підбирається на основі математичної моделі секреції інсуліну підшлунковою залозою і може бути використаний для програмування сучасних носимих насосів-дозаторів інсуліну, більшість з яких мають керівний мікропроцесор, перепрограмування якого у вибраний режим роботи здійснюється за допомогою клавіатури або порту, призначеного для зв'язку з комп'ютером. На основі математичної моделі секреції інсуліну[2, 4], необхідна швидкість інфузії інсуліну визначається швидкістю зміни і спільною кількістю надлишкової глюкози, які знаходяться за добовими глюкозними профілями хворого при його звичайному режимі харчування, що розраховані за допомогою математичної моделі динаміки глюкози в крові, індивідуалізованій для даного пацієнта [2, 4].

Компенсація цукрового діабету у пацієнта означає тривалу багатодобову нормалізацію рівня глюкози в його крові. Для вирішення цього завдання потрібно знати добовий глікемічний профіль хворого при його звичайному режимі харчування до корекції, а також відповідну нормальну глікемічну криву, до рівня якої слід наближатися при інсулінотерапії. Зважаючи на відсутність відомостей про нормальну глікемічну криву вже хворого пацієнта, її можна змоделювати на основі довідкових середніх клінічних даних, режиму харчування хворого, а також мінімальної математичної моделі динаміки глюкози в крові людини. При цьому базальний рівень глюкози в крові потрібно брати не середнім, а рівним верхній границі норми. Далі, залишивши незмінним режим харчування, слід підібрати значення параметрів моделі так, щоб вона відтворювала добову патологічну глікемічну криву даного пацієнта. Потім на моделі за допомогою інфузії інсуліну дозатором, що працює в режимі, близькому до фізіологічного, підбраному на моделі секреції інсуліну, слід скоректувати гіперглікемічну криву пацієнта, наближаючи її до вибраної за нормальну. Знайдений за допомогою моделей оптимальний режим роботи дозатора інсуліну для компенсації цукрового діабету даного пацієнта можна використовувати при його інсулінотерапії, контролюючи її ефективність.

Для підвищення якості контролю рівня глюкози в крові, тобто поліпшення компенсації цукрового діабету з метою профілактики важких ускладнень були розроблені рекомендації для створення системи автоматизованої компенсації цукрового діабету на основі математичних мо-

делей динаміки глікемії в крові та секреції інсуліну підшлунковою залозою людини [4].

На рис 3 наведена структурна схема системи автоматизованої компенсації цукрового діабету, яка включає підсистему отримання початкових даних; підсистему модельних розрахунків і підсистему введення і контролю швидкості надходження інсуліну в кров.

Підсистема отримання початкових даних призначена для проведення заборів крові у хворого і аналізу вмісту глюкози в зразках крові для отримання добових глюкозних профілів. Проба крові та визначення кількості глюкози в ній проводиться стандартними методами, які використовуються в сучасній клінічній практиці і не потребують технічного переоснащення біохімічних лабораторій лікувальних установ. Найуживанішими залишаються редуцтометричні методи, феріціанідний метод Хагедорна-Йенсена, який може використовуватися навіть у невеликих лабораторіях, оскільки не вимагає ні дорогої апаратури, ні дефіцитних реактивів,

метод, заснований на кольорових реакціях, також простий у виконанні, однак вимагає наявності спеціального приміщення для проведення аналізу проби. Проте найбільш широкого поширення набули ферментативні методи дослідження, з яких найбільш точним і практично зручним є глюкозооксидазний метод, що не вимагає ні нагрівання до високих температур, ні роботи з концентрованими кислотами. В даний час можуть використовуватися також високоточні і швидкі (час отримання результату 1...2 хвилини) пристрої для виміру кількості глюкози в пробі, засновані на варіанті ферментативних методів - ферментних електродах, які є чутливими електрохімічними датчиками, які містять іміобілізовані ферменти [1, 3].

На основі отриманих в результаті аналізу проб крові в підсистемі модельних розрахунків проводиться індивідуалізація математичної моделі динаміки рівня глюкози в крові [3], за допомогою алгоритму, який обробляється автором:

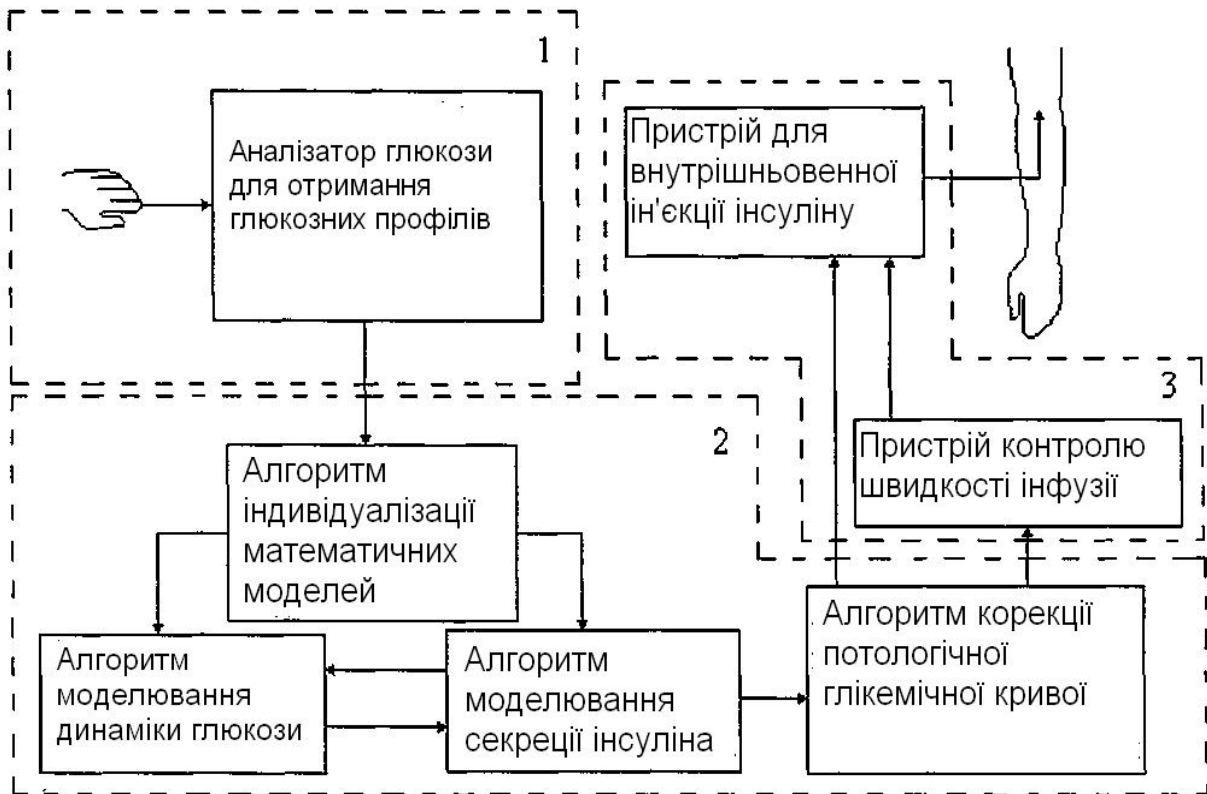


Рис. 3. Структурна схема системи автоматизованої компенсації цукрового діабету:

- 1 - підсистема отримання початкових даних;
- 2 - підсистема модельних розрахунків;
- 3 - підсистема введення і контролю швидкості надходження інсуліну в кров

$$\frac{dy}{dt} = (1 - \alpha)f(t) - \beta^{\mp}y(t - \tau^{\mp}) - \gamma Es(y(t - 1) + g_B - g^*)$$

$$y(1 - \tau^{\mp}) = 0, \quad -\tau \leq t - \tau^{\mp} < 0,$$

де t – фактичний час досліду, хв;

$f(t)$ – швидкість потрапляння екзогенної глюкози в кров;

$y(t)$ – відхилення рівня глюкози в крові від базального значення;

α – коефіцієнт, який характеризує процес утилізації глюкози, що надійшла екзогенним шляхом;

β^+ та τ^+ – коефіцієнт інтенсивності та затримка часу в гіпоглікемічній регуляції, що здійснюється інсуліном при гіперглікемічних відхиленнях рівня глюкози в крові від базального значення;

β^- та τ^- – коефіцієнт інтенсивності та затримка часу в гіперглікемічній регуляції при гіпоглікемічних відхиленнях, яка здійснюється контр регулюючими гормонами під час процесів глікогенолізу та глюконеогенезу;

γ – параметр, який характеризує інтенсивність процесу глюкозурії;

g_B – базальне значення рівня глюкози в крові, мг %;

g^* – «нирковий поріг» для глюкози, мг%;

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

індекс «–» обирається при додатних значеннях функції $y(t)$, а «+» при її від’ємних значеннях, у відповідності до напрямку дії при цьому від’ємного зворотного зв’язку.

Модель індивідуалізується методом підбору відповідних числових параметрів так, щоб розрахункова глікемічна крива відтворювала патологічну глікемічну криву пацієнта з урахуванням конкретної зовнішньої дії, тобто часу ухвалення їжі і кількості спожитих хлібних одиниць. Потім за допомогою чисельного модельного експерименту, підбираються параметри математичної моделі секреції інсуліну і формується індивідуальний режим ін’єкцій, дія якого на патологічну глікемічну криву максимально скоректує її до верхнього (щоб не викликати гіпоглікемічну реакцію) допустимого координату середньостатистичного нормального глікемічного профілю. Результати моделювання оптимального режиму ін’єкцій передаються з комп’ютера на виконавчий пристрій (портативний насос-дозатор) безпосередньо (якщо пристрій носимий) або телеметрично (якщо пристрій імплантується). Насос-дозатор здійснює внутрішньовенне введення інсуліну. Це пояснюється тим, що тільки в цьому випадку можна управляти швидкістю його надходження в кров, тобто імітувати інсулярну функцію здорової підшлункової залози, замінюючи тим самим цю функцію у хворих цукровим діабетом.

Пристрій контролю швидкості інфузії забезпечує підтримку необхідної швидкості надходження інсуліну в кров. Зміна програми роботи насос-дозатора здійснюється за необхідністю [4].

У даний час хворі цукровим діабетом щорік проходять обстеження в стаціонарі, де при зміні стану вуглеводного обміну пацієнта, лікар призначає йому новий режим ін’єкцій. У цьому випадку насос-дозатор перепрограмується відповідно до нового підібраного режиму інсулінотерапії.

Висновки

Дана робота виконана з метою дослідження та вдосконалення існуючих спектральних методів визначення рівня глюкози крові, проведено аналіз існуючих методів діагностики і терапії цукрового діабету, автоматизованих систем інсулінових ін’єкцій, а також математичних моделей динаміки глюкози та інсуліну в крові людини.

Запропоновано спосіб покращення компенсації цукрового діабету за допомогою комп’ютерного підбору оптимального режиму інсулінотерапії та управління автоматизованим насосом-дозатором інсуліну у режимі, близькому до фізіологічного, на основі розроблених індивідуалізованих математичних моделей. Вживання запропонованого способу дозволить замінити тривалий процес підбору режиму ін’єкцій на чисельні модельні експерименти з математичними моделями динаміки рівня глюкози в крові і секреції інсуліну підшлунковою залозою людини. Застосування такого режиму ін’єкцій інсуліну для управління автоматизованим дозатором інсуліну дозволить підвищити відповідність інсулінотерапії потребам хворого, тобто поліпшити якість компенсації цукрового діабету.

Література

1. Воробьев А.И., Дервиз Г.В. Определение концентрации гемоглобина посредством аппарата ФКМ-М. - Лабораторное дело, 2003, N3, с.3-9.
2. Haemoglobin Cyanide Standart Preparation. International Committee for Standartisation in Haematology. // Wld Hlth. Org. Tech Rep.2002. Ser. 384, p. 14.
3. Антонов В.С., Давыдов В.М., Ованесов Е.Н., Сецко И.В. Оптический метод определения концентрации гемоглобина с учетом его производных. Москва, 2005 г.
4. Абакумов В.Г., Геранин В.О., Рыбин О.И., Сватош Й., Синекон Ю.С. «Биомедицинские сигналы и их обработка». – К.: ВЕК, 1997
5. <http://www.technomedica.com/bib>