

УДК 615.252  
Чайківська Ю.М.

u\_chaika@yahoo.com, roman.pasichnyk@gmail.com  
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка

## РОЗРОБКА СХЕМИ АНАЛІЗУ МОДЕЛІ ДИНАМІКИ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

*В цій статті розглянуто основні методи моделювання динаміки глюкози та інсуліну в крові, враховуючи вплив фізичних навантажень. Запропоновано схему аналізу моделі динаміки глюкози в крові в амбулаторних умовах. Для верифікації моделі використано дані, що отримані за допомогою глюкометра, лабораторних тестів та пульсометра.*

*Ключові слова:* динаміка глюкози, чутливість інсуліну, модель Бретона.

### I. Постановка проблеми

Моделюючи динаміку глюкози в крові, зарубіжні науковці використовують дані, що отримані за допомогою інсулінової помпи. Інсулінова помпа є альтернативою багаторазовим щоденним ін'єкціям інсуліну шприц-ручкою і дозволяє проводити інтенсивну інсулінотерапію в поєднанні з моніторингом рівня глюкози. Проте інсулінова помпа є дорогою. Не кожен пересічний українець може придбати такий медичний пристрій. Окрім того, постійний контроль інсуліну за допомогою інсулінової помпи сприяє повному «відключенню» клітин підшлункової залози, відповідальних за вироблення свого інсуліну, через що вони вже ніколи не будуть виробляти цей гормон, нехай і в невеликих кількостях. Окрім того, інсулінова помпа може застосовуватися не у всіх випадках. Тому постає задача верифікації моделей динаміки глюкози в крові на основі даних, що отримані в амбулаторних умовах.

### II. Мета роботи

Метою даного дослідження є розробка схеми аналізу моделі динаміки глюкози в крові в амбулаторних умовах. Розглядається мінімальна модель Бретона, яка описує зміну глюкози в крові. Дана модель не деталізує обсяги надходження глюкози в залежності від раціону пацієнта, а також параметрів його організму. Дані для верифікації моделі конкретного організму отримані за допомогою глюкометра, С-пептидного тесту та пульсометра. Згадана модель дозволяє описати зміну інсуліну внаслідок фізичних навантажень.

### III. Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Метаболічні моделі, що представлені в літературі можна класифікувати наступним чином: строго емпіричні, напівемпіричні та фізіологічні [1].

Метою строго емпіричної моделі є охопити залежність вхідних і вихідних даних динаміки глюкози та інсуліну без врахування фізіології. Такі моделі ще називають моделями «чорного ящика». Дані, що використовуються для такої моделі є простими. Тому, необхідний час для синтезу такої моделі є короткий. Проте, такі моделі мають декілька недоліків: в них не розглядаються біологічні процеси, розподілення певних фізіологічних ефектів у різних органах і тканинах.

Напівемпіричні моделі складаються з мінімальної кількості рівнянь динаміки інсуліну та глюкози, розглядаючи тільки мінімальну фізіологію. Вони включають декілька метаболічних параметрів: периферійні тканини, що чутливі до інсуліну і повної ефективності глюкози позапечінкових тканин. Проте ці моделі не диференціюють розподілення метаболічних процесів у різних органах (рівнях тканин), так як це створить додаткову складність.

Метою таких моделей є охопити основні фізіологічні взаємодії для відтворення даних без втрати структурної простоти [1]. Такі моделі є ідеальними для побудови контролерів, що здатні підтримувати необхідний рівень глюкози в крові без врахування особливостей харчування та фізичних навантажень.

Фізіологічні моделі є більш детальними і складними, оскільки включають в себе багато параметрів та рівнянь, що детально описують фізіологію через різні метаболічні зміни в тілі. В таких моделях розглядаються розподілення метаболічних процесів в органах і тканинах та

внутріклітинні рівні. Такі моделі можуть бути корисними, оскільки вони дозволяють провести деталізовані експерименти для підтвердження різних компонентів. Недоліком цих моделей є те, що вони постійно розвиваються [2].

Моделювання зміни глюкози при виконанні фізичних вправ не є достатньо дослідженим в літературі. Відомими роботами є моделі Derouich та Boutayeb. В них розглядаються мінімальна модель впливу фізичних навантажень на динаміку глюкози в крові, проте не враховують ритму серця при навантаженнях [3]. У статті Сіліко [2] розглядається удосконалена модель Бергмана, що включає вправи різної інтенсивності та тривалості, проте вона є надто громіздкою. Ідентифікація запропонованих моделей здійснюється на основі даних, отриманих в клінічних умовах. В той же час, лише після 2-3 місяців занять лікувальною фізкультурою рекомендується здійснювати аналіз крові на гліколізований гемоглобін. Такий тривалий період лікувальна фізкультура може виконуватися лише в домашніх умовах. Тому актуальною є задача побудови динаміки вмісту глюкози в крові під дією фізичних навантажень, що може бути ідентифікована в домашніх умовах.

#### IV. Аналіз моделі динаміки глюкози в крові в амбулаторних умовах

Актуальність проблеми діабету для нашого суспільства важко переоцінити, адже кількість пацієнтів, що страждають від цієї небезпечної хвороби щороку зростає шокуючими темпами. Згідно даних Міжнародної Федерації Діабету, на сьогоднішній день близько 366 мільйонів пацієнтів по всьому світу страждають на цукровий діабет, з них близько 90-95% - на діабет 2 типу. І прогнози цієї організації свідчать, що до 2030 року глобальна кількість хворих на діабет зросте навіть до 552 мільйонів осіб! ВООЗ визнала цукровий діабет неінфекційною епідемією 21 століття.

Захворювання цукровим діабетом характеризується абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, що приводить до підвищення цукру в крові — гіперклікемії. Дозовані фізичні вправи є важливим фактором покращення самопочуття хворих, оскільки зменшують гіперглікемію, підтримують дію вводимого інсуліну, покращують функції серцево-судинної системи, сприяють зменшенню маси тіла, дозволяють запобігти розвитку гострих і хронічних діабетичних ускладнень.

Американська діабетична асоціація хворим на цукровий діабет рекомендує фізичну активність помірної інтенсивності (до досягнення 50-70% від максимальної частоти серцевих скорочень) принаймні 150 хвилин на тиждень.

Ідентифікація запропонованих моделей здійснюється на основі даних, отриманих в клінічних умовах. В той же час, рекомендується лише після 2-3 місяців занять лікувальною фізкультурою, здійснювати аналіз крові на гліколізований гемоглобін. Це біохімічний показник крові, який показує середнє значення вмісту глюкози в крові за довгий період, на відміну від одноразового заміру глюкози, яке дає результат тільки на момент обстеження. Такий тривалий період лікувальна фізкультура може виконуватися лише в амбулаторних умовах. Тому актуальною є задача побудови динаміки вмісту глюкози в крові під дією фізичних навантажень, що може бути ідентифікована в амбулаторних умовах.

Для моделювання динаміки глюкози в крові розглянемо мінімальну модель Бретона [1].

$$\begin{cases} \dot{G} = p_1(G - G_b) - (1 + aZ)XG - \beta YG + M & (1) \\ \dot{X} = -p_2X + p_3(I - I_b) & (2) \\ \dot{Y} = -\frac{1}{\tau_{HR}}Y + \frac{1}{\tau_{HR}}(HR - HR_b) & (3) \\ \dot{Z} = -\left(f(Y) + \frac{1}{\tau}\right)Z + f(Y), \text{ де } f(Y) = \frac{\left(\frac{Y}{aHR_b}\right)^n}{1 + \left(\frac{Y}{aHR_b}\right)^n} & (4) \end{cases}$$

В цій моделі рівняння (1) описує зміну глюкози в крові, де  $G$  — значення глюкози в плазмі крові,  $G_b$  — основний рівень глюкози в крові,  $p_1$  — константа, що дозволяє оцінити дію інсуліну на периферійну утилізацію глюкози,  $a$  — представляє довгострокові зміни амплітуди серцевого ритму,  $Z$  — показує довгострокові зміни чутливості інсуліну протягом фізичної активності хворого,  $\beta$  — короткострокові зміни внаслідок активності, що залежить від ритму серця,  $M$  — надходження глюкози з їжею.

Рівняння (2) дозволяє описати зміну інсуліну, де  $p_2$  — константа, що характеризує зовнішню появу інсуліну і його дію;  $X$  — віддалений інсулін;  $p_3$  — константа, що характеризує інтенсивність дії інсуліну;  $I$  — інсулін в плазмі крові,  $I_b$  — основний рівень інсуліну. Рівняння (3) фактично є фільтром серцевого ритму, тобто імітує збільшення використання енергії, де:  $Y$  — описує короткотривалі зміни серцевих скорочень;  $\tau_{HR}$  — інтенсивність навантаження;  $HR$  — ритм серця;  $HR_b$  — основний рівень серцевого ритму. Рівняння (4) описує чутливість інсуліну внаслідок фізичних навантажень. Поглинання глюкози збільшується (швидкість  $f(Y)+I/\tau$ ) в залежності від інтенсивності вправ і зменшується після вправ,  $\tau$  — час зростання ритму серця на 10%,  $n$  — кількість комплексів вправ виконаних протягом дня.

Для ідентифікації вищезгаданої моделі будуть використовуватися дані, які отримані в амбулаторних умовах для конкретного організму. Протягом двох місяців у хворого на цукровий діабет II типу спостерігалася динаміка глюкози в певні моменти часу, які зображені на рис. 1.

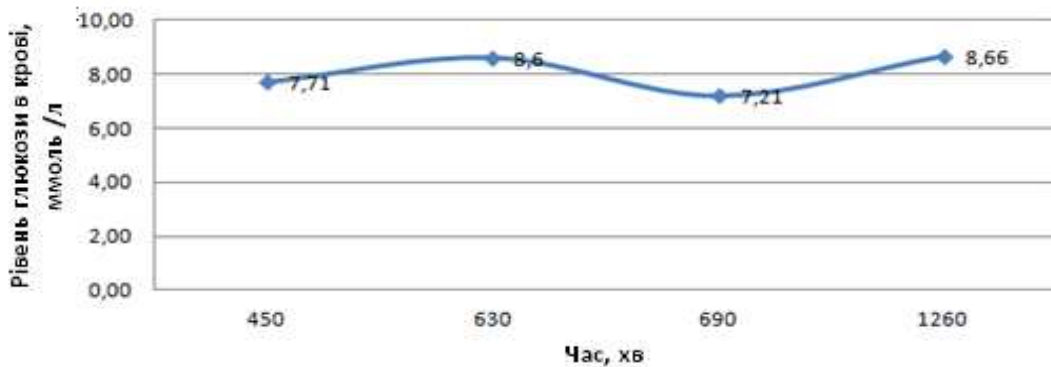


Рис. 1 — Динаміка глюкози в крові

Як видно з рис. 1 рівень глюкози в крові у хворого о 07.50 год. ранку становив в середньому 7,71 ммоль/л. Перед початком фізичних навантажень проводилися заміри глюкометром і рівень цукру станом на 10.50 год. становив 8,6 ммоль/л. З 10.50 год. до 11.20 проводилася зарядка з хворим. Через півгодини після зарядки проводилися заміри глюкози, середнє значення якої становило 7,21 ммоль/л. Таким чином, можна помітити, що рівень цукру падав у середньому на 1,39 одиниць. Ввечері о 21.00 рівень глюкози становив 8,66 ммоль/л. Варто зазначити, що до виконання фізичних навантажень рівень глюкози ввечері коливався від 9,6 до 11 ммоль/л.

Поряд із вищезазначеними показниками, проводилися заміри пульсу до навантажень, під час і після вправ через деякий проміжок часу (рис. 2).

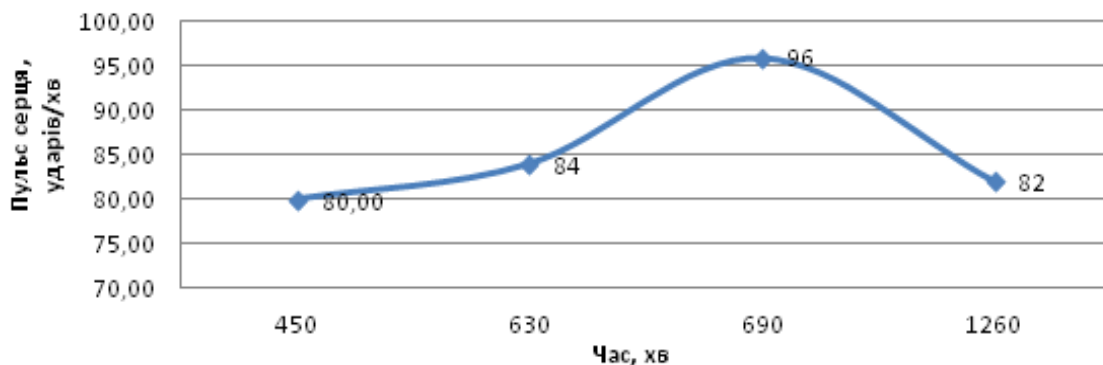


Рис. 2 — Ритм серця протягом доби

Заміри пульсу проводилися протягом доби. Близько 07.50 год. ранку пульс становив 80 ударів/хв. Перед проведенням фізичних навантажень — 84 ударів/хв. Після 30 хв. заняття зарядкою пульс становив 96 ударів/хв. Хворий виконував вправи, які не підвищували пульс вище ніж на 15 ударів/хв. Ввечері о 21.00 год. пульс становив 82 ударів/хв. Таким чином фізичні навантаження були підібрані так, щоб інтенсивність виконання не була складною. Варто

зазначити, що після виконання вправ у хворого на цукровий діабет спостерігалось зменшення перебоїв у роботі серцевого м'яза.

Відповідно спостерігалася і зміна інсуліну, який визначався за допомогою С-пептидного тесту (рис. 3).

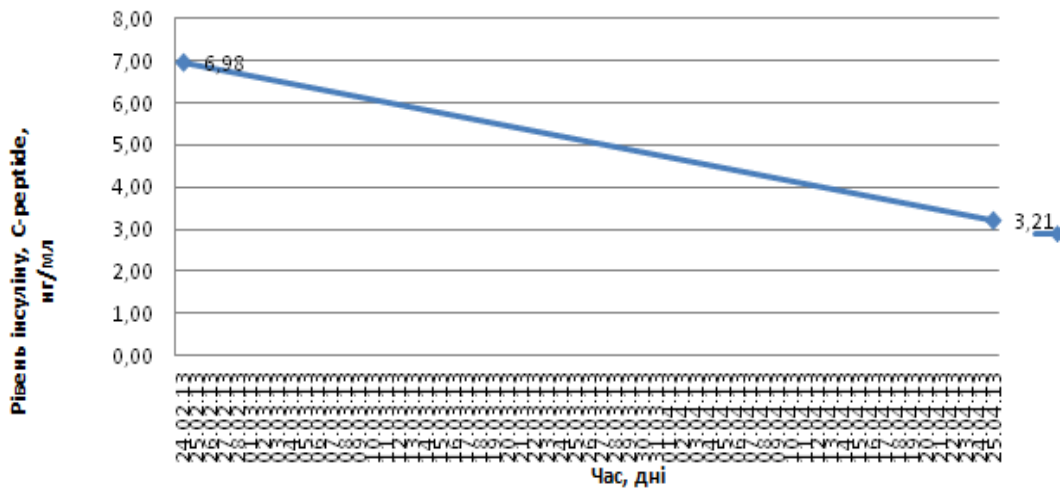


Рис. 3 — Зміна інсуліну під впливом фізичних навантажень

Як видно з рис. 3 протягом двох місяців фізичних навантажень вміст інсуліну в крові зменшився на 3,77 одиниць. С-пептидний тест дозволяє виявити рівень синтезованого інсуліну в крові. Інсулін здійснює важливі функції в обміні речовини, він відповідає за доставку глюкози до клітин, стимулює синтез білка, переносить амінокислоти до м'язевих клітин, що дозволяє покращити їх продуктивність та відновлення. Проте, коли його рівень в крові перевищує норму, тоді у людей виникають проблеми зі здоров'ям. Високий рівень інсуліну блокує розщеплення жирової маси, здійснює синтез жирних кислот у печінці, що призводить до збільшення жиру. Це, у свою чергу, негативно впливає на серцево-судинні захворювання. Надлишковий інсулін також забиває артерії та стимулює розвиток атеросклерозу, звужує артерії та зменшує кров'яний потік, що підвищує артеріальний тиск. Тому важливою задачею є контроль над виділенням інсуліну в крові.

### Висновки

Запропоновано схему побудови моделі рівня глюкози та інсуліну в крові у хворих на цукровий діабет під дією фізичних навантажень, яка дозволить дослідити вплив лікувальної фізкультури на хворих в амбулаторних умовах. Дана модель повинна бути поповнена компонентами, що враховують обсяги надходження глюкози в залежності від раціону пацієнта, яку можна побудувати за допомогою калькулятора калорійності [4]. Варто зазначити, що віддалений інсулін є неспостережуваною величиною, що приводить до поганої обумовленості даної моделі та вимагає розробки методу її регуляризації. Тому для припинення епідемії цукрового діабету, який становить серйозну небезпеку для економічного та соціального благополуччя нашої країни важливою задачею є прогнозування динаміки глюкози та інсуліну в крові, що дозволить попередити небезпечні ускладнення цукрового діабету в амбулаторних умовах.

- [1] Breton MD. Physical activity--the major unaccounted impediment to closed loop control. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(1):169-74.
- [2] Silico C. A physiological model of glucoseinsulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *J Biomed Eng.* 2002;14(3):235-42.
- [3] Dalla Man C, Rizza RA, and Cobelli C. GIM, simulation software of meal glucose-insulin model. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1(3):323-30.
- [4] Калькулятор калорій [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.menshealth.com.ua/calc/>