

Інформаційні технології в медицині

УДК 004.94:61

О.И. Соловьева

Харьковский университет Воздушных Сил им. И. Кожедуба, Харьков

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ

Решена задача построения математической модели гомеостатической системы, используя структурно-функциональный подход, при котором структуризация и детализация модели проводится не в морфологическом, а только в функциональном аспекте и наблюдается лишь динамика уровня гликемии на периферии, с опосредованным учетом через него всех остальных существенных факторов. На основе предложенной математической модели разработан метод и критерий диагностики, которые используются в компьютерной системе классификации.

Ключевые слова: математическая модель, компьютерная система, классификация, гомеостатическая система.

Введение

Известно, что широко распространенное эндокринное заболевание – сахарный диабет 2-го типа (СД2) обладает длительным латентным периодом [1]. В настоящее время наиболее эффективным методом его ранней диагностики в виде выявления состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) является экспертная диагностика с привлечением гликемических данных перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [2]. Ее недостатком является субъективность, невозможность автоматизации при проведении массовых обследований и, самое главное, невозможность заблаговременной дифференциации гетерогенного состояния с НТГ, которое, как установлено в многолетних массовых исследованиях, в течение 7 лет может равновероятно сохраниться либо развиться в явный диабет или спонтанно нормализоваться [1].

Анализ литературных источников. Инженерное решение этой проблемы было предложено еще 50 лет назад путем разработки математической модели системы регуляции углеводного обмена, нарушения в которой приводят к СД, и пересчета на ее основе данных ПТТГ в значения диагностических параметров [3]. Однако реализовать эту перспективную идею долгое время не удавалось. Лишь в последнее время в работах, обобщенных в монографии [2], было разработано семейство физиологически адекватных математических моделей регуляции углеводного обмена. Однако они все же нуждаются в дальнейшем совершенствовании в направлении

повышения уровня детализации, а также учета инсулинорезистентности тканей и известных возрастных изменений.

Цель работы. Построение новой математической модели регуляции углеводного обмена, отличающейся от модели работы [2] повышенным уровнем детализации в восприимчивости инсулина с одновременным разумным агрегированием модели во второстепенных элементах и связях между ними для сохранения прежнего объема численных параметров и возможности проведения ее эффективного численного анализа. Построение на основе этой модели схемы дифференциальной диагностики состояния с НТГ.

Материалы, методы и результаты исследования

В работе применен структурно-функциональный подход, при котором структуризация и детализация математической модели системы регуляции углеводного обмена проводится не в морфологическом, а только в функциональном аспекте [2]. При этом основное наблюдение проводится только за динамикой изменения уровня гликемии на периферии, который можно практически измерить, с опосредованным учетом через него всех остальных существенных факторов.

В работе использован весь набор из 5 измерений уровня гликемии при проведении ПТТГ (g_0 , g_{30} , g_{60} , g_{120} , g_{180}) 185 примеров клинических данных с известными экспертными диагнозами

(с диагнозом НОРМА – 98, с диагнозом НТГ – 87), полученными в клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины, а также литературные данные ПТТГ [4].

В результате проведенного анализа было получено уравнение баланса гликемии:

$$y'(t) = f(t) - \gamma_1 \cdot \alpha \cdot f(t) - \rho \cdot Es(g(t-1) - g^*) - \gamma_2 \cdot \beta \cdot Es(y(t - \gamma_3 \cdot \tau - 1)) + \beta_k \cdot Es(-y(t - \tau_k - 1)) - \lambda \cdot Es(y(t-1)), \quad t \geq 0, \quad (1)$$

в котором введены обозначения $Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда, и числовые параметры, имеющие конкретный физиологический смысл.

Параметр α характеризует интенсивность первой фазы секреции инсулина поджелудочной железой; параметр β – интенсивность ее второй фазы; параметр τ – инерционность секреции ее второй фазы; параметры $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ описывают восприимчивость первой фазы секреции инсулина тканями организма пациента, ее второй фазы и влияние на запаздывание в восприимчивости последней из них, соответственно; параметр β_k интегрально характеризует интенсивность секреции и восприимчивости контррегуляторных гормонов, параметр τ_k – запаздывание в их секреции; параметр λ – характеризует интенсивность инсулинонезависимой утилизации глюкозы; параметр ρ характеризует интенсивность глюкозурии (прохождение глюкозы в мочу при превышении почечного порога глюкозурии g^*).

Через $f(t)$ обозначена интенсивность всасывания глюкозы в кровь из кишечника при ее пероральном приеме. Как известно, при одноразовой тестовой глюкозной нагрузке и при потреблении пищи функция $f(t)$ хорошо аппроксимируется трапециевидным импульсом с экспоненциально спадающим задним фронтом [2]:

$$f(t) = H \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/d, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ \exp(-m(t-T)), & t \geq T, \end{cases} \quad (2)$$

где H – максимальная интенсивность всасывания, d – продолжительность переднего фронта импульса,

T – продолжительность переднего фронта импульса и его столообразной вершины вместе,

m – параметр интенсивности экспоненциального спадания заднего фронта импульса.

В норме для стандартного ПТТГ эти параметры имеют такие значения [2]:

$$d = 5 \text{ мин}, \quad m = 0.1 \text{ мин}^{-1}, \quad T = 35 \text{ мин},$$

$$H = 26,10 \text{ мг}\% \cdot \text{мин}^{-1}. \quad (3)$$

Уравнение (1) принадлежит к классу дифференциальных уравнений 1-го порядка с запаздывающим аргументом [5].

Для единственности решения оно дополняется начальной функцией

$$y(t) = \psi(t), \quad -1 \leq t < 0. \quad (4)$$

на промежутке времени длиной $l = \max(1, \tau, \tau_k)$, который предшествует начальному – нулевому моменту.

В данном случае в связи с гомеостатическим базальным состоянием системы регуляции углеводного обмена, к моменту пероральной глюкозной нагрузки, функция $\psi(t) \equiv 0$.

Поскольку численность параметров модели (1) – (4) $\alpha, \beta, \tau, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \beta_k, \tau_k, \lambda, g_b, \rho, g^*$ избыточна для ее параметрической идентификации как с точки зрения максимум 5-6 традиционных измерений гликемии у пациента при ПТТГ, так и в связи с возможностями компьютеров среднего класса мощности, которые предполагается использовать в клинической практике в почти реальном масштабе времени, была проведена ее некоторая агрегация.

Кроме того, обозначив значения параметров γ_i ($i=1,2,3$) здорового пациента возраста 21-30 лет, у которого, по определению, отсутствует инсулинорезистентность тканей, как γ_{in} (“нормальные”), нормируем на них произвольные значения γ_i : $\gamma_i / \gamma_{in} = \chi_i$.

При этом очевидно, что эти параметры относительных возрастных изменений восприимчивости инсулина тканями будут равны единице у пациента возраста 21-30 лет.

Подставив выражения параметров γ_i через параметры χ_i в уравнения (1), (2) и введя обозначения $\gamma_{1n}\alpha = \tilde{\alpha}, \gamma_{2n}\beta = \tilde{\beta}, \gamma_{3n}\tau = \tilde{\tau}$, приведем их к виду:

$$y' = \varphi(t) = (1 - \chi_1 \cdot \tilde{\alpha}) \cdot f(t) - k \cdot Es(y(t-1)) - \chi_2 \cdot \tilde{\beta} \cdot y(t - \chi_3 \cdot \tilde{\tau} - 1), \quad t \geq 0, \quad (5)$$

$$y(t) = \psi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0.$$

Параметры этой модели имеют следующий смысл: $\tilde{\alpha}$ – интегрально характеризует интенсивность первой (острой) фазы секреции инсулина поджелудочной железой и ее восприимчивости

тканями в норме, аналогичный смысл имеют параметры $\tilde{\beta}$ и $\tilde{\tau}$ для второй фазы секреции инсулина: для ее интенсивности и запаздывания, соответственно. Коэффициенты χ_1 , χ_2 , χ_3 перед ними описывают их возрастные изменения, обусловленные инсулинорезистентностью тканей. Параметр k интегрально характеризует интенсивность инсулиннезависимой утилизации глюкозы.

Метод численного анализа полученной модели состоит в традиционном переходе к сеточным функциям дискретного аргумента в узлах разностной сетки и нахождении их значений в новых узлах через уже известные их значения в предыдущих узлах благодаря наличия запаздывания.

Для повышения скорости параметрической идентификации математической модели (5) было предложено ее поэтапное проведение.

Сначала предлагается ее проведение по клиническим данным пациента в возрасте 21-30 лет, когда априорно известны значения

$$\chi_{1n} \equiv 1, \chi_{2n} \equiv 1, \chi_{3n} \equiv 1,$$

которые можно назвать нормальными, и найти значения параметров α , β , k и τ .

Потом по клиническим данным этого пациента в другом возрасте можно определить соответствующие значения параметров χ_1 , χ_2 , χ_3 .

Проведение такой параметрической идентификации модели (5) нуждается в знании клинических данных ПТТГ пациента, полученных в разные года его жизни. Их отдаленным аналогом можно считать приведенные в литературе данные ПТТГ у практически здоровых пациентов, усредненные по всем возрастным группам с интервалом 10 лет [4].

Их можно интерпретировать как данные, полученные на одном "среднем" здоровом пациенте в разные года его жизни. У него могут быть лишь возрастные нарушения в восприимчивости инсулина, которые условно можно называть "нормальными".

При проведении обширных численных экспериментов с имитационной моделью (5) и исследовании свойств ее параметров было установлено однозначное соответствие между их значениями и расчетными гликемическими кривыми.

Это обеспечило возможность проведения эффективной идентификации параметров модели по клиническим данным ПТТГ, взятыми из литературы, и полученными в клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины.

При этом полученные значения параметров модели, индивидуализированной к пациенту, могут быть объективными характеристиками со-

стояния системы регуляции углеводного обмена у него.

При разработке компьютерного метода (КМ) ранней диагностики НТГ на основе значений параметров модели (5), индивидуализированной к пациенту, для повышения его эффективности была проведена минимизация их численности. Во-первых, допустимо было ограничиться нормальной функцией всасывания глюкозы в кишечнике (2) с параметрами (3).

Далее, поскольку секреция инсулина в организме, за исключением сахарного диабета 1-го типа и инсулиномы, находится в норме и практически одинакова у всех пациентов, ее диагностику целесообразно было провести лишь для нахождения нормальных значений соответствующих параметров α_n , β_n , k_n , τ_n на клинических данных ПТТГ здоровых пациентов возраста 21-30 лет. При этом расчетная гликемическая кривая ПТТГ практически взаимно однозначно определяется уже значениями лишь четырех параметров модели g_b , χ_1 , χ_2 , χ_3 , из которых лишь последние три подлежат идентификации.

К тому же параметр χ_3 , изменение которого, как оказалось, существенно не влияет на вид ниспадающего участка расчетной гликемической кривой ПТТГ, целесообразно было исключить из первоочередного набора диагностических параметров, положив его значение нормальным: $\chi_3 = 1$.

Т.е. из всего набора параметров имитационной модели системы регуляции углеводного обмена на первом этапе ранней диагностики СД2 предлагается использовать лишь три: g_b , χ_1 и χ_2 .

Для введения нового объективного способа ранней диагностики СД2 – КМ по значениям диагностических параметров было принято соглашение о том, что интегральный вывод о НТГ принимается в случае, если такой парциальный диагноз есть хотя бы по одному из них (g_b , χ_1 и χ_2). При этом парциальный диагноз по традиционному параметру g_b берется в общепризнанном виде рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения 1985 года (ВООЗ-85) [6].

Для нахождения диагностической границы НОРМА / НТГ по значениям параметров χ_1 и χ_2 были использованы гликемические данные ПТТГ 185 пациентов, полученные в клинике Института проблем эндокринной патологии АМН Украины, с поставленным экспертным диагнозом НОРМА (98) или НТГ (87), которые сейчас общепризнанно являются наиболее точными. Каждое из этих множеств было разбито на два подмножества: обу-

чающее – 50 с НОРМОЙ и 40 с НТГ и тестовое – 48 с НОРМОЙ и 47 с НТГ. Обучающие множества использовались для нахождения диагностических критериев по параметрам χ_1 и χ_2 ; тестовые множества – для выяснения эффективности нового способа диагностики.

Поскольку множества значений параметров модели, соответствующие разным экспертным диагнозам в некоторой степени пересекаются, границы между ними подбирались таким образом, чтобы суммарное количество погрешностей интегрального диагноза было бы минимизировано. Так были найдены границы диагностических состояний по параметрам χ_1 , χ_2 и предложены следующие критерии диагностики состояния механизма регуляции углеводного обмена у пациента, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Критерии дифференцирования гликемических состояний системы регуляции углеводного обмена на НОРМУ и НТГ (параметры χ_1 , χ_2 – безразмерные, размерность g_b – мг%)

Диагноз	Значения параметров КМ		
	g_b	χ_1	χ_2
НОРМА	60 – 100	$> 1,00$	$\geq 0,82$
НТГ	100 – 120	$\leq 1,00$	$< 0,82$

При применении этих критериев к гликемическим данным ПТТГ примеров тестовых множеств была получена дифференциальная диагностика состояния системы регуляции углеводного обмена у каждого из соответствующих пациентов.

При этом оказалось, что при безошибочном экспертном диагнозе КМ дает 3 ошибки на примерах с НОРМОЙ и 2 ошибки на примерах с НТГ.

Относительная частота обнаружения НТГ по КМ при экспертном НТГ (выборочная точечная оценка соответствующей вероятности p_{KM}) составляет:

$$w_{KM} = \frac{45}{47} = 0,957 = 95,7\% . \quad (6)$$

При этом вероятность обнаружения НТГ КМ с уровнем достоверности 99% лежит в интервале:

$$85,4\% < p_{KM}^{0,99} < 99,5\% . \quad (7)$$

Следовательно, новый объективный метод диагностики состояний с НТГ достоверно позволяет их распознавание практически на том же высоком уровне, что и субъективная экспертная диагностика опытного врача-эндокринолога.

При этом новый метод распознавания латентного НТГ в отличии от экспертного позволяет его автоматизацию при проведении массовых обследований в виде биотехнической системы диагностики.

Однако, проблема ранней диагностики СД2 состоит не только и даже не столько в своевременном выявлении гетерогенного состояния с НТГ.

Существует необходимость в его дифференциальной диагностике с уверенным предсказанием дальнейшего его развития для конкретного пациента, что пока не удается эндокринологам.

В настоящее время эндокринолог на основе статистического анализа предшествующих случаев для пациентов с НТГ может лишь равновероятно предсказать любой из трех исходов для обследуемого пациента: стабилизацию, нормализацию либо развитие в явный СД2 в течение следующих семи лет.

Возможность проведения дифференциальной диагностики подразумевает наличие нескольких физиологических параметров, описывающих состояние с НТГ, различные сочетания значений которых позволяют разбиение множества примеров с этим состоянием на непересекающиеся подмножества с соответствующим прогнозом развития диабета.

Как известно, сами гликемические данные ПТТГ оказались непригодны для этой цели. Возможно, что с помощью параметров g_b , χ_1 и χ_2 предлагаемой физиологически адекватной имитационной модели (5) системы регуляции углеводного обмена эту проблему удастся разрешить.

Поскольку параметр g_b является традиционным и смысл критерия диагностики НТГ по нему очевиден [6], представляет интерес сосредоточить внимание лишь на различных сочетаниях парциальных диагностических заключений по двум остальным параметрам χ_1 и χ_2 при НОРМЕ по g_b (табл. 2).

Таблица 2

Распределение численности 33 пациентов с НОРМОЙ по g_b из 47 тестовых примеров с экспертным диагнозом НТГ по 4 различным сочетаниям дифференциальных диагнозов по параметрам χ_1 и χ_2 в системе диагностики КМ

Диагноз по параметру	χ_2		Σ	
	НОРМА	НТГ		
χ_1	НОРМА	2	7	9
	НТГ	4	20	24
Σ	6	27	33	

По-видимому, эти 4 группы сочетаний парциальных диагнозов по параметрам χ_1 и χ_2 будут иметь разные прогнозы развития НТГ (разные для них вероятности для нормализации, стабилизации и перехода в явный диабет), которые можно будет установить только на основе новых клинических данных, полученных при проведении в дальнейшем многолетнего мониторинга состояний соответствующих пациентов.

Выводы

Построена физиологически адекватная математическая модель регуляции углеводного обмена с учетом возрастной инсулинорезистентности тканей. Она позволила предложить метод и критерий распознавания нарушенной толерантности к глюкозе, основанные на пересчете гликемических данных перорального теста толерантности к глюкозе, практически на том же высоком уровне, что и у опытного эксперта-эндокринолога.

Этот метод может быть автоматизирован в виде БТС диагностики для применения в массовых обследованиях на выявление латентного СД2.

На основе новой модели регуляции углеводного обмена впервые предложено проведение реальной дифференциальной диагностики гетерогенного состояния с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Список литературы

1. Сунцов Ю.И. Эпидемиология нарушенной толерантности к глюкозе / Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 2. – С. 48-52.
2. Лапта С.И. Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева. – Х.: Изд. ХНЭУ, 2009. – 332 с.
3. Итоги науки и техники. Математическая биология и медицина. т. 3: Биомедицинские математические модели и их идентификация / Под ред. В.И. Толокнова. – М.: Изд-во ВИНТИ, 1989. – 218 с.
4. Погожев И.Б. Определение и анализ персональных параметров системы регулирования содержания сахара в крови / И.Б. Погожев, Т.Х. Агишев. – М.: ОВМ АН СССР, 1991. – 48 с.
5. Мышкис А.Д. Линейные дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом / А.Д. Мышкис. – М.: Наука, 1972. – 352 с.
6. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы. сер. техн. докл. ВОЗ: Пер. с англ. – М. Медицина, 1987. – 125 с.

Поступила в редколлегию 27.05.2015

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. С.В. Смеляков, Харьковский университет Воздушных Сил им. И. Кожедуба, Харьков.

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ГОМЕОСТАТИЧНОЇ СИСТЕМИ І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ РОЗРОБКИ КОМП'ЮТЕРНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ

О.І. Соловйова

Вирішено завдання побудови математичної моделі гомеостатичної системи, використовуючи структурно-функціональний підхід, при якому структуризація і деталізація моделі проводиться не в морфологічному, а тільки у функціональному аспекті і спостерігається лише динаміка рівня глікемії на периферії, з опосередкованим обліком через нього решти всіх істотних чинників. На основі запропонованої математичної моделі розроблений метод і критерій діагностики, які використовуються в комп'ютерній системі класифікації.

Ключові слова: математична модель, комп'ютерна система, класифікація, гомеостатична система.

MATHEMATICAL MODEL OF THE HOMOEOSTATIC SYSTEM AND ITS APPLICATION FOR DEVELOPMENT OF THE COMPUTER SYSTEM OF CLASSIFICATION

O.I. Solov'eva

The task of construction of mathematical model of the homoeostatic system is decided, utilizing structurally-functional, approach at which structurization and working out in detail of model is conducted not in morphological, but only in a functional aspect and there is only a dynamics of level of glikemia on periphery, with the mediated account through him all of other substantial factors. On the basis of the offered mathematical model a method and criterion is developed diagnosticians which are utilized in the computer system of classification.

Keywords: mathematical model, computer system, classification, homoeostatic system.