

## СИСТЕМА КОМПЬЮТЕРНОЙ ОБРАБОТКИ ГЛИКЕМИЧЕСКИХ ДАННЫХ ВНУТРИВЕННОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

С.С. Лапта, к.б.н. Е.И. Лапта, Н.С. Бутенко, к.т.н. Т.В. Жемчужкина  
(представил д.т.н., проф. С.Ю. Шабанов-Кушнарченко)

*Для уточнения диагностики сахарного диабета предлагается система компьютерной обработки гликемических данных пациента с помощью математической модели динамики гликемии. Диагностика может быть проведена по значениям параметров модели, индивидуализированной для пациента в соответствии с гликемическими данными проведенного у него внутривенного теста толерантности к глюкозе.*

**Постановка проблемы.** В настоящее время диагноз сахарного диабета (СД) медики обосновывают в основном по факту гипергликемии (натощак и после глюкозной нагрузки при проведении перорального (ПТТГ) или внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ)) [1]. Длительная работа с глюкозотолерантными тестами показала, что их отдельные гликемические данные и их различные комбинации в большинстве случаев диагностически незначительнее, чем базальная гликемия, и позволяют проводить лишь грубую диагностику с точностью до трех классов состояний: норма, СД и промежуточное между ними состояние с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) [2]. Актуальная проблема ранней диагностики СД состоит в дифференциальной диагностике гетерогенного класса состояний с НТГ, в повышении информативности глюкозотолерантных тестов. Это возможно при разработке биотехнической системы (БТС) диагностики СД [3 – 8] на основе компьютерных технологий.

**Анализ литературы.** Идея БТС диагностики СД была высказана давно [5]. В ее основе должен находиться математический имитатор процессов углеводного обмена – математическая модель, физиологически адекватно воспроизводящая их. Диагностику СД и НТГ предполагается проводить по значениям параметров модели, индивидуализированной для обследуемого пациента по его гликемическим данным и по их отклонению от нормы.

Самой ранней и самой простой математической моделью, описывающей динамику гликемии при ВТТГ, является феноменологическая экспоненциальная модель Конарда [4], которая позволяет проведение лишь грубой диагностики СД. Более тщательная диагностика СД номинально может быть проведена на основе гипотетических интегральных моделей Болие [5], Бергмана-Кобелли [6] и Гаetano-Арино [7]. Однако они не в состоянии воспроизвести всю гликемическую кривую ВТТГ, по-видимому, в связи с заложенной в их основе гипотетической, нефизиологичной взаимосвязи динамики гликемии и инсулинемии [9]. Поэтому эти модели недостаточно адекватны для построения БТС диагностики СД.

**Цель статьи.** Разработка системы диагностики СД на основе новой модели динамики гликемии.

**Материалы и методы исследования.** Авторами данной статьи в работе [8] была предложена математическая модель динамики гликемии в виде дифференциального уравнения 1-го порядка с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= (1 - \alpha) f(t) - \beta^- \text{Es}(y(t - \tau)) + \beta^+ \text{Es}(-y(t - \tau)) - & t \geq 0; \\ & - \gamma \text{Es}(y(t - 1)) - \delta \text{Es}(g(t - 1) - g^*), & (1) \\ y(t) = \phi(t) &= 0, & -\tau \leq t < 0. \end{aligned}$$

Здесь  $y(t) = g(t) - g_b$  – отклонение текущего уровня гликемии  $g(t)$  от его базального значения  $g_b$ ,  $g^*$  – почечный порог глюкозурии;  $\text{Es}(z) = ze(z)$  – пороговая функция, где  $e(z)$  – единичная функция Хевисайда;

$$f(t) = \begin{cases} \frac{D}{T}, & 0 \leq t \leq T; \\ 0, & t > T. \end{cases} \quad - \text{интенсивность поступления в кровь экзогенной}$$

глюкозы;  $D = 617.3$  мг% – доза;  $T = 2$  мин – продолжительность внутривенного введения глюкозы;  $\tau$  – время запаздывания в инерционной составляющей эндокринной регуляции;  $\alpha$ ,  $\beta^\pm$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $g^*$  – числовые параметры, причем индекс "-" у параметра  $\beta$  берут при положительных значениях функции  $y(t)$ , а "+" при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом.

Проверка адекватности новой модели динамики гликемии проведена на клинических данных, приведенных в работе [6]. Клинические данные, соответствующие норме, взяты из справочной литературы [10].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Численный анализ модели (1) проводился в системе для инженерных расчетов MatLab 6.1.

Он основан на решении уравнения (1) методом пошагового интегрирования. В каждый момент времени  $t$  определенный интеграл, следующий из уравнения (1):

$$y(t) = \int_0^t [(1 - \alpha) f(s) - \beta^- E s (y(s - \tau)) - \gamma E s (y(s - 1)) + \beta^+ E s (-y(s - \tau)) - \delta E s (g(s - 1) - g^*)] ds, \quad (2)$$

вычисляется с помощью квадратурной формулы трапеций с шагом единица. В предположении нормальной работы почек параметры модели  $g^*$  и  $\delta$  рассматривались как известные константы:  $g^* = 170$  мг%,  $\delta = 0,02$  мин<sup>-1</sup>. Числовые значения параметров  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\gamma$ ,  $\beta^+$  и  $\tau$  находились в процессе численных модельных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными обследуемого пациента стандартными методами оптимизации, которые состоят в минимизации целевой функции

$$F(X) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y(t_i, X) - y^*(t_i)|^2. \quad (3)$$

Здесь  $X = (\alpha, \beta^-, \gamma, \beta^+, \tau)$  – вектор параметров;  $N$  – число проведенных измерений гликемии;  $y^*(t_i)$  – клиническое значение отклонения уровня гликемии от его базального значения, измеренное в момент времени  $t_i$ ;  $y(t_i, X)$  – значение функции (2), принимаемое в момент времени  $t_i$ .

Оптимизация подбора численных значений параметров модели по клиническим гликемическим данным, приведенным в статье [6], проводилась с использованием пакета расширения MatLab 6.1 Maximization (программа Lsqcurvefit). Представление о хорошей степени соответствия клиническим гликемическим данным расчетной модельной кривой, значения параметров которой оптимальным образом подобраны по этим же данным на компьютере при минимизации целевой функции (3), дает рис. 1.

Нормальной справочной гликемической кривой ВТТГ [10] при проведении процесса идентификации параметров модели соответствуют такие их значения:  $g_b = 80$  мг%;  $\alpha = 0,66$ ;  $\beta^- = 0,010$  мин<sup>-1</sup>;  $\gamma = 0,020$  мин<sup>-1</sup>;  $\beta^+ = 0,022$  мин<sup>-1</sup>;  $g^* = 170$  мг%;  $\delta = 0,02$  мин<sup>-1</sup>;  $\tau = 36$  мин. Граничной гликемической кривой, отделяющей норму от состояний с НТГ, соответствуют значения параметров:  $g_b = 100$  мг%;  $\alpha = 0,66$ ;  $\beta^- = 0,009$  мин<sup>-1</sup>;  $\gamma = 0,006$  мин<sup>-1</sup>;  $\beta^+ = 0,022$  мин<sup>-1</sup>;  $g^* = 170$  мг%;  $\delta = 0,02$  мин<sup>-1</sup>;  $\tau = 36$  мин. Аналогично границе между НТГ и СД соответствуют такие значения параметров:  $g_b = 120$  мг%;  $\alpha = 0,62$ ;  $\beta^- = 0,007$  мин<sup>-1</sup>;  $\gamma = 0,001$  мин<sup>-1</sup>;  $\beta^+ = 0,022$  мин<sup>-1</sup>;  $g^* = 170$  мг%;  $\delta = 0,02$  мин<sup>-1</sup>;  $\tau = 36$  мин.

Новая модель учитывает основные физиологические процессы, опреде-

ляющие динамику гликемии. Все ее параметры имеют конкретный физиологический смысл. Численные значения каждого параметра в случае ВТТГ определяют вид гликемической кривой на соответствующем ее участке.

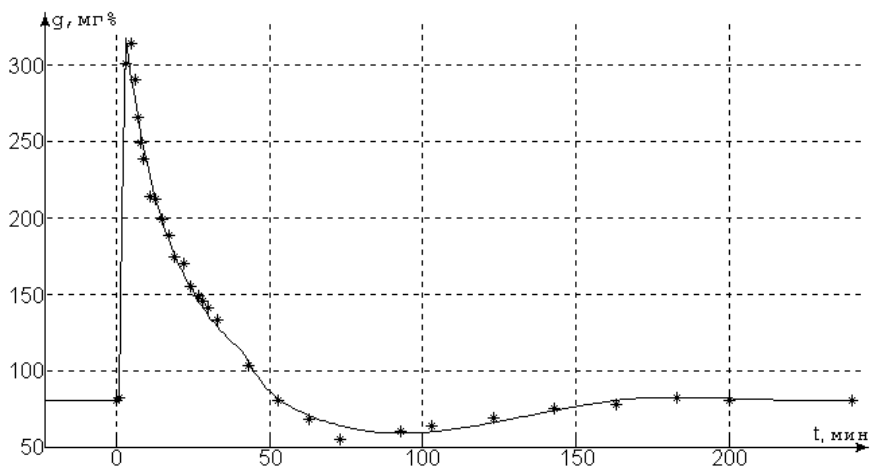


Рис. 1. Модельная гликемическая кривая, полученная при компьютерной идентификации параметров модели (1), (2):  $\alpha = 0,6135$ ;  $\beta^- = 0,0123 \text{ мин}^{-1}$ ;  $\gamma = 0,0320 \text{ мин}^{-1}$ ;  $\beta^+ = 0,0172 \text{ мин}^{-1}$ ;  $\tau = 36 \text{ мин}$  по клиническим гликемическим данным, приведенным в [6], при  $g_b = 82 \text{ мг\%}$ , которые изображены на рисунке символом \*

Параметр  $\alpha$  определяет максимум посталиментарного подъема уровня глюкозы в крови. Чем больше его значение  $0 \leq \alpha \leq 1$ , тем ниже максимальный подъем гликемической кривой. Его величина также прямо пропорционально зависит от дозы инъекции экзогенной глюкозы. При минимальном значении  $\alpha = 0$  максимальное превышение уровня гликемии над базальным значением равно удельной дозе инъекции экзогенной глюкозы.

Спадающий участок переходного процесса (понижения уровня гликемии) описывается параметрами  $\beta^-$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , а также отчасти и параметром  $\tau$ . В норме и при НТГ значение параметра  $\tau$  изменяется незначительно в пределах от 30 до 40 минут, поэтому его можно считать константой:  $\tau = 36 \text{ минут}$ . Начало спадающего участка гликемической кривой определяется значениями параметров  $\gamma$  и  $\delta$ . Характер гликемической кривой в конце участка ее спадания определяется в основном значением параметра  $\beta^-$ . При  $\beta^- = 0$  отсутствует вклад в ауторегуляцию уровня глике-

мии канала обратной отрицательной связи с запаздыванием и переходный процесс при этом носит аperiodический характер. Усиление этого канала ауторегуляции (увеличение значения параметра  $\beta^-$ ) приводит к появлению осцилляций гликемической кривой и их увеличению.

Параметр  $\beta^+$  определяет последующий подъем уровня гликемии и характеризует интенсивность контррегуляторных процессов. При диагностике СД и НТГ его можно считать константой:  $\beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}$ .

Таким образом, гипергликемические нарушения системы регуляции уровня гликемии полностью определяются значениями четырех параметров:  $g_b$ ,  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\beta^-$ . Определение значений параметров модели, соответствующих граничным гликемическим кривым, отделяющим НТГ от нормы и СД, позволило предложить следующую новую систему диагностики состояния механизма регуляции углеводного обмена на основе ВТТГ (табл. 1).

Таблица 1

Предлагаемая система диагностики сахарного диабета и близких к нему состояний с нарушенной толерантностью к глюкозе при проведении ВТТГ

СИСТЕМЫ	Действующая система диагностики ВТТГ	ПРЕДЛАГАЕМАЯ НОВАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ			
		1	2	3	4
№ п/п	1	1	2	3	4
Параметр, его размерность	$k$ в % $\text{мин}^{-1}$	$g_b$ мг%	$\alpha$ безразмерный	$\beta^-$ $\text{мин}^{-1}$	$\gamma$ $\text{мин}^{-1}$
НОРМА	$> 1,2$	60 – 100	0,66	$> 0,090$	$> 0,006$
НТГ	1,0 – 1,2	100 – 120	0,62 – 0,66	0,003 – 0,090	0,001 – 0,006
СД	$< 1,0$	$> 120$	$< 0,62$	$< 0,003$	$< 0,001$

**Выводы и перспективы дальнейших разработок.** При сопоставлении действующей системы диагностики сахарного диабета по гликемическим данным ВТТГ пациента и предлагаемой новой системы – по значениям параметров математической модели динамики гликемии, индивидуализированной для него по этим же данным, очевидно, что они дают одинаковые результаты при проведении грубой диагностики с точностью до трех классов состояний: норма, СД и НТГ. Внутри гетерогенного класса состояний с НТГ действующая диагностика СД неэффективна. Известна лишь статистика: в течении 7 лет состояние с НТГ может равновероятно остаться прежним, спонтанно нормализоваться либо перейти в СД 2 типа.

Введение, согласно предлагаемому способу, тонкой количественной дифференцировки внутри класса с НТГ по значениям параметров  $g_b$ ,  $\alpha$ ,  $\gamma$  и

$\beta$  может помочь объективно идентифицировать разные диагностические случаи. В перспективе на ее основе возможно построение БТС диагностики СД. В дальнейшем имеется возможность распространения этого метода диагностики и на ПТТГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. *Диабетология*. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. – Geneva: WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999. – 59 p.
3. *Итоги науки и техники. Математическая биология и медицина. Т. 3. Биомедицинские математические модели и их идентификация / Под ред. В.И. Толокнова*. – М.: ВИНТИ, 1989. – 218 с.
4. Conard V., Franckson J.R.M. et al. *Etude critique du triangle d'hyperglycemie intraveineux chez l'homme normal et determination d'un "Coefficient d'assimilation glucidique"* // Arch. Int. Pharmacodyn, 93. – 1953. – P. 277 – 286.
5. Bolie V.W. *Coeficients of normal blood glucose regulation* // J. Appl. Physiol. – 1961. – V. 16. – P. 783 – 788.
6. Bergman R.N., Ider Y.Z. et al. *Quantitative estimation of insulin sensitivity* // Am. J. Physiol. – 1979. – V. 236. – P. E667 – E677.
7. De Gaetano A., Arino O. *Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test* // J. Math. Biol. – 2000. – V.40. – P. 136 – 168.
8. Ланга С.И., Ланга С.С., Жемчужкина Т.В. *Однокомпарментная математическая модель внутривенного теста толерантности к глюкозе // АСУ и приборы*. – Х.: ХТУРЭ. – 2001. – Вып. 115. – С. 103 – 111.
9. Марри Д. *Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях*. – М.: Мир, 1983. – 398 с.
10. *Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Туца*. – М.: Медицина, 1986. – 356 с.

Поступила 9.06.2003

**ЛАПТА Станислав Сергеевич**, аспирант каф. БМЭ ХНУРЭ. В 1997 году окончил ХНУРЭ. Область научных интересов – математическое моделирование.

**ЛАПТА Елена Ивановна**, канд. биол. наук, доцент каф. зоологии ХГПУ. В 1972 году окончила ХГУ. Область научных интересов – физиология, микробиология.

**БУТЕНКО Нина Семеновна**, ассистент каф. ВМ ХНУРЭ. В 1969 году окончила ХНУРЭ. Область научных интересов – математика, математическое моделирование.

**ЖЕМЧУЖКИНА Татьяна Владимировна**, канд. техн. наук, ассистент каф. БМЭ ХНУРЭ. В 1999 году окончила ХНУРЭ. Область научных интересов – медицинское приборостроение, математическое моделирование.