

artificial neural networks. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE , vol., no., pp.1394,1397, Aug. 31 2010-Sept. 4 2010. **3.** Ionescu, C.- M.; De Keyser, R. Relations Between Fractional-Order Model Parameters and Lung Pathology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on , vol.56, no.4, pp.978,987, April 2009. **4.** Badnjevic, A.; Cifrek, M.; Koruga, D. Integrated software suite for diagnosis of respiratory diseases. EUROCON, 2013 IEEE , vol., no., pp.564,568, 1-4 July 2013. **5.** Sorensen, L.; Nielsen, M.; Pechin Lo [and other.]. Texture-Based Analysis of COPD: A Data-Driven Approach. Medical Imaging, IEEE Transactions on, vol.31, no.1, pp.70,78, Jan. 2012. **6.** Song, G.; Barbosa, E.; Tustison, N. [and other.]. Computational analysis of HRCT images for characterization and differentiation of ILD and COPD. Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI '09. IEEE International Symposium on, vol., no., pp.999,1002, June 28 2009-July 1 2009. **7.** Hosseini, M. P.; Soltanian-Zadeh, H.; Akhlaghpour, S. A novel method for identification of COPD in inspiratory and expiratory states of CT images. Biomedical Engineering (MECBME), 2011 1st Middle East Conference on , vol., no., pp.235,238, 21-24 Feb. 2011. **8.** Makarenkova A. A. Research and objectification additional breath sounds in patients with COPD. Akustichny visnyk, Vol. 13, № 3, 2010, с. 31-41. **9.** Jianmin Zhang; Wee Ser; Jufeng Yu; Zhang, T. T. A Novel Wheeze Detection Method for Wearable Monitoring Systems. Intelligent Ubiquitous Computing and Education, 2009 International Symposium on, vol., no., pp.331,334, 15-16 May 2009. **10.** Aydore, S.; Sen, I.; Kahya, Yasemin P.; Mihcak, M. K. Classification of respiratory signals by linear analysis. Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE , vol., no., pp.2617,2620, 3-6 Sept. 2009. **11.** Marshall, A.; Boussakta, S.; Pearson, S. B. Applications of signal recognition algorithms to diagnosis and monitoring in chest medicine. Medical Applications of Signal Processing, 2005. The 3rd IEE International Seminar on (Ref. No. 2005-1119), vol., no., pp.121,124, 3-4 Nov. 2005. **12.** Taplidou, S. A.; Hadjileontiadis, L. J. Analysis of Wheezes Using Wavelet Higher Order Spectral Features. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on , vol.57, no.7, pp.1596,1610, July 2010. **13.** Novikov A. K. Polyspectral analysis. [monograph]. – CNII name Acad. A. N. Krylov, 2002. 180.

Надійшла (received) 15.06.2014

УДК 615.47:616-07

С. С. ЛАПТА, канд. техн. наук, доц., УИПА, Харьков;
Л. А. ПОСПЕЛОВ, д-р техн. наук, вед. науч. сотрудник НТУ «ХПИ»;
О. И. СОЛОВЬЁВА, канд. техн. наук, преп., ХУВС, Харьков;

КОМПЬЮТЕРНАЯ РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В статье рассмотрена проблема повышения качества ранней диагностики сахарного диабета, выявления предшествующих ему состояний с нарушенной толерантностью к глюкозе. Предлагается новая система компьютерной ранней диагностики сахарного диабета на основе математического моделирования динамики гликемии и параметрической идентификации модели для обследуемого пациента по клиническим данным проведенного у него перорального теста толерантности к глюкозе. Ее преимущество в возможности выявления латентных форм СД перед действующей официальной системой Всемирной организации здравоохранения установлено статистически достоверно.

Ключевые слова: система диагностики, сахарный диабет, математическая модель, дифференциальное уравнение.

© С. С. ЛАПТА, Л. А. ПОСПЕЛОВ, О. И. СОЛОВЬЁВА, 2014

Введение. Проблема повышения качества ранней диагностики сахарного диабета типа 2 (СД2), выявления предшествующих ему состояний с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), когда заболевание находится еще в латентной форме и не привело еще к опасным осложнениям, всегда была актуальной для медицины [1]. Основой ранней диагностики СД2 является лабораторно обнаруженная гипергликемия. Однако для прогноза развития состояния пациента нужна дополнительная информация об инсуляторном аппарате, которую можно получить непосредственно по содержанию инсулина или С-пептида в крови. Так как их прямое определение сложно и при массовых обследованиях недостаточно точно, эти методы не получили клинического значения. Уже давно для этой же цели был предложен простой косвенный метод исследования нейрого르몬альной регуляции гликемии по ее изменению в процессе глюкозной нагрузки – перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [1, 2].

Этот метод основан на том, что экзогенная глюкоза стимулирует секрецию инсулина, а динамика изменения гликемии отражает его действие.

Однако данные ПТТГ прямо не характеризуют состояние системы регуляции уровня гликемии в связи с неконтролируемыми энтеральными помехами [1]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1985 г диагностика СД основывалась лишь на двух гликемических значениях ПТТГ – базальном g_b и на 120 минуте g_{120} [2]. В последних рекомендациях ВОЗ (1999 г) ограничились уже лишь одним базальным значением гликемии [3].

Известно, что, несмотря на эти рекомендации ВОЗ, эндокринологи до сих пор продолжают использовать в работе достаточно подробный ПТТГ. Из значений теста на основе большого клинического опыта врачу удается получить дополнительную не поддающуюся формализации диагностическую информацию, которая позволяет ему поставить экспертный диагноз НТГ более определенный, чем по рекомендациям ВОЗ 85, тем более 99 гг. Следовательно, у ПТТГ имеются потенциальные, в полной мере не используемые, диагностические возможности. Для их реализации в количественной форме необходим был эффективный способ анализа данных этого теста на основе выделения полезной информации на фоне энтеральных помех [4]. Надо было найти некоторые новые диагностические параметры СД, значения которых определялись бы по данным ПТТГ.

Цель исследования состоит в повышении информативности ПТТГ при ранней диагностике СД путем устранения энтеральных помех и выделения из его данных диагностической информации о нейрого르몬альных факторах НТГ.

Организовать и эффективно провести массовую скрининговую диагностику НТГ возможно лишь при надежной, простой методике обследования и при ее автоматизации в виде биотехнической системы (БТС) диагностики СД на основе современных компьютерных технологий [5]. Под БТС компьютерной диагностики состояния отдельной функциональной биосистемы организма человека понимают комплекс взаимосвязанных

биологической и технической подсистем, объединенных едиными алгоритмами управления с целью наилучшего выполнения функции диагностики [6].

БТС диагностики СД, обсуждаемая, по-видимому, впервые в работе [6] помимо типовых, стандартных блоков и узлов в своей основе должна содержать эффективную объективную медицинскую систему диагностики СД, допускающую автоматизацию. Таким образом, необходимым условием разработки БТС диагностики СД является наличие чувствительных специфических его диагностических параметров, способа определения их значений с требуемой точностью их измерений, а также критериев диагностируемых состояний: НОРМА, НТГ и СД, чего не было до последнего времени. Поэтому реализовать идею БТС диагностики СД до сих пор не представлялось возможным.

Среди многочисленных безуспешных попыток решения этого вопроса уже давно была высказана идея получения динамических характеристик системы регуляции уровня гликемии у пациента по гликемическим данным его ПТТГ методами компьютерного математического моделирования [6]. Предлагалось построить математическую модель процессов углеводного обмена у пациента. Ее числовые коэффициенты, значения которых должны определяться по данным теста, предполагалось использовать в качестве диагностических параметров СД [6]. Такой способ диагностики допускает автоматизацию, в результате которой может быть получена БТС диагностики СД. Однако, до последнего времени эти идеи не были воплощены в практику в связи с физиологической неадекватностью и принципиальной неэффективностью предлагавшихся для этой цели математических моделей углеводного обмена [7].

Предложенная в работе [7] модель динамики гликемии имеет следующий вид:

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

Это дифференциальное уравнение 1-го порядка с запаздывающим аргументом. Здесь t – время, измеряемое в минутах, $y = y(t) = g(t) - g_b$ – отклонение текущего уровня гликемии $g(t)$ от его базального значения g_b , измеряемые в мг% (количество мг глюкозы на 100 мл крови), τ – время запаздывания в нейрогормональной регуляции уровня гликемии, обладающей инерционностью, α , β^- , β^+ , γ , δ , g^* – параметры, имеющие физиологический смысл, числовые значения которых определяются по гликемическим данным глюкозотолерантного теста обследуемого пациента $f(t)$ – интенсивность перорального поступления в кровь экзогенной глюкозы, которую можно представить в виде [7]:

$$f(t) = \frac{D}{G + d/2 + 1/m} \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ \frac{t}{d}, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < d + G, \\ e^{-m(t-d-G)}, & t \geq d + G, \end{cases}, \quad (2)$$

с нормированной на 100 мл крови дозой $D = 1500$ мг %.

Результаты исследования. Для индивидуализации модели динамики гликемии (1) были использованы гликемические данные пациентов, полученные в клинике Института эндокринной патологии АМН Украины.

Значения параметров модели динамики гликемии практически однозначно определяют характер и вид гликемической кривой глюкозотолерантного теста. Они несут интегральную информацию о состоянии системы регуляции углеводного обмена и, следовательно, могут быть использованы для ее общей диагностики.

Несмотря на относительный и условно-субъективный характер дифференциации гликемических состояний пациента на НОРМУ, НТГ и СД имеются вполне точные количественные представления об отделяющих их границах [2]. Определение значений параметров g_b , α и β , соответствующих этим граничным гликемическим кривым, позволило предложить следующие критерии диагностики состояния механизма регуляции углеводного обмена у пациента, представленные в табл. 1. В этой таблице для сравнения приведены также критерии диагностики СД и НТГ по системе диагностики ВОЗ 1985 г, которая до сих пор используется в Украине.

Таблица 1 – Сравнение критериев действующей и предлагаемой новой систем диагностики СД и НТГ, основанных на анализе гликемических данных ПТТГ (размерность гликемии g_b , g_{120} – мг%, β – мин⁻¹, параметр α – безразмерный)

Диагноз	Системы диагностики				
	ВОЗ, 1985 г		Предлагаемая новая		
	Параметры		Параметры		
	g_b	g_{120}	g_b	α	β в %
НОРМА	60-100	<140	60-100	> 0,92	>1,50
НТГ	100-120	140-200	100-120	0,85-0,92	0,40-1,50
СД	>120	>200	>120	< 0,85	< 0,40

При этом относительная частота обнаружения НТГ в данной группе пациентов, имеющих его, составляет:

$$w_{ВОЗ} = \frac{20}{60} = 0, (3) = 33,3\%, \quad (3)$$

по системе диагностике ВОЗ, и

$$w_{нов} = \frac{39}{60} = 0,65 = 65 \%, \quad (4)$$

по новой системе.

Таким образом, на данной группе пациентов обе объективные формализованные системы диагностики СД по гликемическим данным ПТТГ проявили себя значительно менее чувствительными, чем экспертная диагностика. Чувствительность системы ВОЗ составляет 1/3, а у новой системы диагностики примерно – 2/3 чувствительности экспертной системы. При этом очевидно также превосходство в чувствительности новой диагностики над диагностикой ВОЗ.

Частоты (3), (4) являются выборочными точечными оценками генеральных относительных частот, иначе статистических вероятностей $p_{ВОЗ}$ и $p_{нов}$ обнаружения НТГ по соответствующим системам диагностики. Доверительные интервалы для величин $p_{ВОЗ}$ и $p_{нов}$ находятся с использованием биномиального распределения, которое может быть представлено через F-распределение Фишера. С помощью таблицы этого распределения найдены границы 95% доверительного интервала для вероятности p обнаружения НТГ для обеих систем диагностики:

$$21,3\% < p_{ВОЗ} < 46,7\%, \quad 52,6\% < p_{нов} < 76,1\%. \quad (5)$$

Очевидно, что для сужения доверительных интервалов (6) и получения более точных результатов в дальнейшем необходимо увеличение численности обследуемых пациентов. Полученные результаты (6) означают, что искомые вероятности обнаружения НТГ сравниваемыми методами с достоверностью 95% находятся в указанных непересекающихся интервалах и предлагаемая новая система диагностики действительно более чувствительна, чем официальная система ВОЗ 1985 г.

Таблица 2 – Распределение численности 57 обследованных пациентов с экспертным диагнозом НТГ и НОРМОЙ по параметру ВОЗ g_{120} по различным сочетаниям дифференциальных диагнозов по параметрам α и β в новой системе диагностики

Диагноз по параметру		β		Σ
		НОРМА	НТГ	
α	НОРМА	30	12	42
	НТГ	13	2	15
Σ		43	14	57

Выводы и перспективы дальнейших разработок. Таким образом, даже предварительный анализ сравнения двух систем диагностики СД и НТГ – действующей и новой, использующих гликемические данные ПТТГ пациента,

показал очевидные преимущества последней из них в возможности дифференциального описания состояний с НТГ.

Обнаруженное статистически достоверное превосходство новой системы диагностики СД над системой ВОЗ в чувствительности обнаружения НТГ не случайно, оно обусловлено увеличением числа используемых физиологически содержательных параметров.

Новая система диагностики СД, уступая в чувствительности экспертной системе, самой надежной и точной в настоящее время, превосходит ее в объективности и возможности автоматизации, что позволяет построение на ее основе БТС диагностики.

Используя математическую модель динамики гликемии, учитывающей поступление экзогенной глюкозы через кишечник [7], впервые удалось выделить и произвести отдельный учет нейрогормональных факторов на фоне энтеральных помех.

Помимо чисто научной значимости, это позволило ввести принципиально новые диагностические параметры СД – коэффициенты модели, индивидуализированной для обследуемого пациента по клиническим данным проведенного у него ПТТГ. Среди этих параметров выделены три первоочередных параметра, наиболее важных для диагностики.

На их основе предложена новая система ранней диагностики СД, преимущество которой в возможности выявления латентных форм СД перед действующей официальной системой ВОЗ установлено статистически достоверно. Она позволяет поставить диагноз более определенный, чем по рекомендациям ВОЗ, подобно современным экспертным достижениям лучших эндокринологов, основанным на интуиции.

Список литературы: 1. Балаболкин М. И. Диабетология. / М. И. Балаболки. – М.: Медицина, 2000. 672 с. 2. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы. сер. техн. докл. ВОЗ. – М. Мед. 1987. 125 с. 3. 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. 59p. 4. Фролькис А. В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника./ А.В. Фролькис– М. Медицина. 1973, - 256 с. 5. Ахутин В. М. Бионические аспекты синтеза биотехнических систем. / В. М. Ахутин В кн. Информационные материалы: Кибернетика. – М. 1976, №4 (92). С. 3-26. 6. 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. 7. С.И. Ланта. Анализ физиологической адекватности математических моделей углеводного обмена и динамики гликемии. / С.И. Ланта Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків. ХВУ. 2004. Вип. 2. С. 42-45.

Bibliography (transliterated): 1. Balabolkin M.I. Diabetologija. Moscow: Medicina, 2000. 672. 2. Saharnyj diabet: Doklad issledovatel'skoj gruppy. ser. tehn. dokl. VOZ. Moscow. Med. 1987. 125. 3. 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. 4. Frol'kis A.V. Funkcional'naja diagnostika zabojevanij kishechnika. M. Medicina. 1973. 256. 5. Ahutin V.M.

Bionicheskie aspekty sinteza biotekhnicheskikh sistem. Informacionnye materialy: Kibernetika. – Moscow. 1976. №4 (92). 3-26. 6. Itogi nauki i tehniki. Matematicheskaja biologija i medicina. t. 3. Biomedicinskie matematicheskie modeli i ih iden-tifikacija. Pod red. V.I. Toloknova. – Moscow. VINITI. 1989. 218. 7. S.I. Lapta. Analiz fiziologi-cheskoj adekvatnosti matematicheskikh modelej uglevodnogo obmena i dinamiki glike-mii. Sistemi obrobki informacii. Zbirnik naukovih prac'. Kharkiv. HVU. 2004. Vip. 2. 42-45.

Надійшла (received) 25.06.2014

УДК 615.47:616-07

Е. И. СОКОЛ, д-р техн. наук, НТУ «ХПИ», чл.- кор. НАНУ;
С. С. ЛАПТА, канд. техн. наук, доц., УИПА, Харьков;
Л. А. ПОСПЕЛОВ, д-р техн. наук, вед. науч. сотрудник НТУ «ХПИ»;
О. И. СОЛОВЬЁВА, канд. техн. наук, преп., ХУВС, Харьков

РАСЧЕТ РЕЖИМОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Современная инсулиноterapia предусматривают подбор режима компенсации сахарного диабета на пациенте, что сопряжено с возможностью скорого летального исхода при передозировке инсулина. Поэтому методы не позволяют достигнуть необходимой степени компенсации диабета, гарантирующей от его поздних сосудистых осложнений. В статье предлагается способ точного компьютерного расчета режима инсулиноterapia на основе математического моделирования динамики гликемии, которая позволяет эффективно имитировать реальные терапевтические процедуры с инсулином.

Ключевые слова: математическое моделирование, компьютерное моделирование, инсулиноterapia.

Введение. Известно, что сахарный диабет (СД), сопровождающийся синдромом гипергликемии и состоящий в нарушении всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного обмена, смертельно опасен не только сам по себе, но также и своими поздними сосудистыми осложнениями [1]. При современном состоянии медицины СД – неизлечимое заболевание. Его лечение сахаропонижающими препаратами, наиболее радикальным из которых является инсулин, имеет характер замещающей терапии. При этом путем ослабления гипергликемии у больного СД можно эффективно предотвратить опасность развития у него гипергликемической комы. Однако общепризнанно, что смертельно опасные отдаленные сосудистые осложнения диабета до сих пор практически неизбежны даже при соблюдении всех рекомендаций медиков [2]. Применяемые в настоящее время чисто эмпирические методы инсулиноterapia не позволяют достигнуть достаточной компенсации СД (состояния с нормальным уровнем глюкозы в крови) с гарантией недопустимости гипогликемии, опасной быстрым летальным исходом.

© Е. И. СОКОЛ, С. С. ЛАПТА, Л. А. ПОСПЕЛОВ, О. И. СОЛОВЬЁВА, 2014