

Інформаційні технології в медицині

УДК 519.95:612.018

С.С. Лапта

Украинская инженерно-педагогическая академия, Харьков

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Предлагается разработка автоматизированной системы диагностики на основе косвенного медико-технического способа измерения интенсивности всасывания глюкозы в кишечнике. По степени отклонения функции всасывания глюкозы пациента от нормы предлагается введение количественной характеристики мальабсорбции.

Ключевые слова: автоматизированная система, медицина, диагностика.

Введение

Постановка и актуальность рассматриваемой проблемы. Время диктует спрос на высокотехнологичное оборудование и качественную медицинскую продукцию, от которых зависит жизнь и здоровье граждан. Наша страна, обладая мощным научным потенциалом, не может стоять в стороне от процессов разработки, производства и внедрения в практику новых изделий медицинского назначения, в которых остро нуждаются врачи и пациенты. Вот почему сегодня необходимо решать вопрос развития сложных медицинских технологий – современного диагностического и лечебного медицинского оборудования, приборов.

В последние десятилетия наблюдается рост количества заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Патология органов пищеварения занимает второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Частота патологий этой группы в странах Европы варьирует от 2 до 30% населения. В Украине она составляет 21%. В некоторых странах Азии и Африки этот дефект наблюдается значительно чаще: в 50–90%, доходя в отдельных популяциях до 100% [1].

В связи с отсутствием каких-либо точных методов исследования функции всасывания глюкозы в кишечнике до последнего времени вынуждены были ограничиваться лишь качественной диагностикой ее нарушений [1].

Недавнее введение в практику терапии сахарного диабета, атеросклероза, ожирения и некоторых других заболеваний фармацевтических препаратов-ингибиторов ферментов желудочно-кишечного тракта, ослабляющих процессы пищеварения и абсорбции глюкозы в кровь у пациента [1, 2], повысило актуальность разработки точных методов их все-

стороннего исследования в норме и в патологии.

Наряду с этим отмечается отставание в развитии технических средств, позволяющих проводить оценку состояния органов пищеварительного тракта.

В связи с этим становится актуальным решение задачи разработки методов и аппаратных средств, а также повышение их точности для изучения не только качественных, но и количественных характеристик моторно-эвакуаторного процесса внутриполостных органов. Эффективным путем ее решения является разработка системы диагностики функционального состояния органов пищеварения, в состав которой входят устройства контроля параметров полого органа.

Предшествующие исследования по данной проблеме, неразрешенные ранее ее аспекты Потребление пищи и ее усвоение – важнейшие процессы жизнеобеспечения человека. Большую часть энергии (не менее 60%) человек получает с пищей посредством углеводов, в основном в виде крахмала. В процессах пищеварения сложные углеводы ферментативно разлагаются на простые сахара: преимущественно на глюкозу и частично на фруктозу и галактозу, которые всасываются в кровотоки в тонком кишечнике. Затем в печени фруктоза и галактоза также трансформируются в глюкозу [2, 3]. Поэтому при исследовании абсорбции углеводов допустимо всасывание галактозы и фруктозы в кишечнике учитывать опосредованно через глюкозу, т.е. условно считать, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) углеводы абсорбируются в кровь лишь в виде глюкозы. Кроме того, упрощая, возможно процессы пищеварения учитывать лишь косвенно, сводя все углеводы, находящиеся в кишечнике, к глюкозе, безотносительно их первоначального вида.

Недостаточность пищеварения (малдигестия) и нарушения всасывательной функции в тонкой киш-

ке (малабсорбция), обычно тесно переплетенные друг с другом, объединяют термином энтеральная недостаточность [1]. Она весьма часто встречается в клинической практике. Однако ее диагностика затруднительна, особенно на ранних стадиях. Это обусловлено отсутствием каких-либо прямых методов ее исследования и использованием для этой цели косвенных способов, которые либо не вполне адекватны, либо носят качественный характер.

В связи с этим о процессе всасывания глюкозы в кровь к кишечнику в целом известно немного, несмотря на принципиальное понимание его на биохимическом уровне [3]. Этот процесс начинается практически сразу после перорального приема глюкозы. Его интенсивность монотонно нарастает, достигает предельной интенсивности "насыщения", характерной для абсорбционных процессов. В норме он заканчивается практически полным поглощением глюкозы из ЖКТ в течение около одного-двух часов времени.

Наиболее непосредственным из косвенных методов исследования абсорбции глюкозы в кишечнике является способ сахарных нагрузок, опирающийся на проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [3]. Он состоит в измерении уровня глюкозы в капиллярной крови натощак, а затем, после приема внутрь глюкозной нагрузки в 75 г, еще несколько раз с интервалом в полчаса. Характерная слабоосцилляционная динамика изменения уровня гликемии при проведении этого теста в норме со специфической гипогликемической фазой представлена на рис. 1.

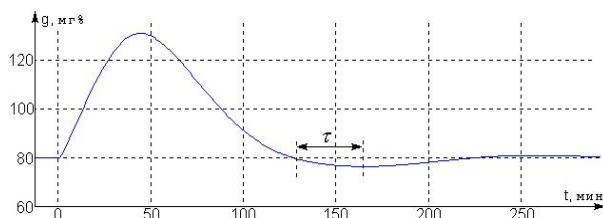


Рис. 1. Гликемическая кривая ПТТГ в норме

Кривая нарастания сахара считается нормальной, если уровень сахара максимально поднимается на 30–60 минуте и возвращается к исходному базальному значению, в норме равному 60–100 мг% (60–100 мг глюкозы на 100 мл крови), через 2–2,5 часа. Признаком нормального всасывания глюкозы в кишечнике является повышение содержания сахара на 40–60 мг% (рис. 1), повышение же его менее, чем на 25 мг%, как полагают, свидетельствует о нарушении всасывания [1].

Недостатком этого способа исследования функции абсорбции глюкозы в кровь в ЖКТ является невозможность однозначной трактовки получаемых результатов.

Действительно, форма и характер гликемической кривой перорального теста зависят не только

от интенсивности поступления в кровь экзогенной глюкозы, но также и от состояния печени, поджелудочной и эндокринных желез, вегетативной нервной системы и других факторов. Чтобы как-то учесть вклад всех этих механизмов, было предложено сравнивать гликемические кривые тестов толерантности к глюкозе при введении ее перорально и внутривенно [1]. При стандартном внутривенном тесте толерантности к глюкозе (ВТТГ) [3] пациенту вводят ее внутривенно с постоянной интенсивностью в течение $T = 2$ мин из расчета 0,5 г на кг веса тела в виде 50% раствора. Пересчет этого количества глюкозы на 100 мл крови дает величину внутривенной нагрузки $D_v = 617,3 \text{ мг}\%$.

Известно, что при этом уровень глюкозы в крови резко повышается от базального значения до максимального сразу после проведения инъекции, в норме равного 250–300 мг%, и затем монотонно снижается, практически по экспоненте (рис. 2). В норме концентрация глюкозы в крови опять достигает базального уровня на 80–100 минуте, потом совершает характерную гипогликемическую осцилляцию и окончательно возвращается к нему на 180 минуте от начала теста.

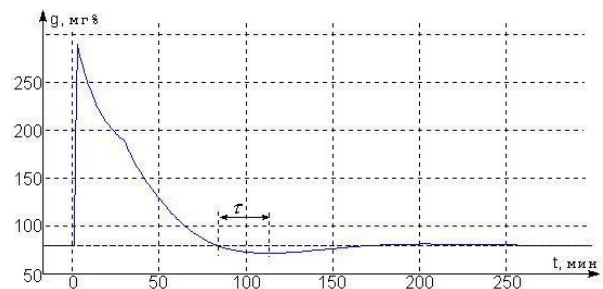


Рис. 2. Гликемическая кривая ВТТГ в норме

Гликемическая кривая при пероральном варианте пробы с небольшим подъемом (ее условно называют плоской кривой), и нормальная кривая при внутривенной инъекции свидетельствуют о нарушении всасывания глюкозы.

Очевидно, что и простой способ сахарных нагрузок, и его модифицированный вариант с проведением перорального и внутривенного тестов толерантности к глюкозе являются скорее качественными, чем количественными. Они не позволяют определить точный вид функции всасывания глюкозы в кровь в кишечнике пациента и дифференцировать ее различные, возможные отклонения от нормы.

Цель статьи – построение медико-технической системы диагностики нарушений функции всасывания глюкозы в кишечном тракте пациента на основе точного косвенного ее определения по гликемическим данным проведенных у него ВТТГ и ПТТГ.

Методологическая основа Оригинальная математическая модель динамики гликемии, предложенная авторами в предшествующей работе [4].

Описание оригинальных исследований

Разрешить поставленную проблему представляется возможным на основе математического моделирования глюкозотолерантных тестов, применяемых в способе сахарных нагрузок исследования функции всасывания глюкозы в кишечнике. Известные в литературе многочисленные математические модели углеводного обмена, номинально описывающие динамику гликемии, оказались непригодны для этой цели вследствие их физиологической неадекватности. У всех этих моделей отсутствует необходимая универсальность, как по способу глюкозной нагрузки, так и по возможности описания всей гликемической кривой, включая время введения глюкозы. Кроме того, во всех этих моделях гипотетически постулируется физиологически неадекватная взаимосвязь динамики глюкозы и инсулина в крови.

В недавней работе авторов [4] была разработана принципиально новая однокомпартментная математическая модель динамики уровня глюкозы в капиллярной крови. Она является самой минимальной математической моделью ауторегуляции уровня гликемии: участие в процессе регуляции уровня глюкозы в крови многочисленных эндогенных факторов, включая также и инсулин, учитывается, но описывается опосредованно, в соответствии с физиологическими представлениями, в конечном счете, через саму глюкозу. Известная инерционность механизма ауторегуляции уровня гликемии учтена и адекватно описана дифференциально-разностным уравнением 1-го порядка с запаздывающим аргументом относительно отклонения $y(t) = g(t) - g_b$ уровня глюкозы в крови $g(t)$ от его базального значения g_b . В несколько модифицированном виде математическую модель динамики гликемии можно записать уравнением:

$$\begin{aligned} y'(t) &= (1 - \alpha)f(t) - \beta^+ y(t - \tau) - u(t - 1) - \\ &- \gamma Es(y(t - 1) + g_b - g^*), \quad t \geq 0, \quad (1) \\ y(t) &= \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0, \end{aligned}$$

где t – текущее время в минутах, индекс "-" берется всюду при положительных значениях функции $y(t)$, а "+" при ее отрицательных значениях, в соответствии с направлением изменения уровня гликемии при этом; α – коэффициент интенсивности утилизации глюкозы, контролируемой инсулином, при ее экзогенном поступлении; β^+ – коэффициент интенсивности в гипогликемической регуляции, осуществляемой инсулином при гипергликемических отклонениях уровня глюкозы в крови от его базального значения; β^+ – коэффициент интенсивности в гипергликемической регуляции при гипогликемических отклонениях, осуществляемой контррегуля-

торными гормонами в процессах гликогенолиза и глюконеогенеза; τ – время запаздывания в этих гормональных регуляциях; отражающее их инерционный характер; g^* – почечный порог глюкозурии, $\gamma > 0$ – параметр, характеризующий ее интенсивность; $Es(z) = ze(z)$, где $e(z)$ – единичная функция Хевисайда; $u(t)$ – утилизация избыточной глюкозы в крови, частично замещающая ее базальный минимальный уровень потребления организмом u_b из эндогенных источников. Зависимость $u(t)$ от уровня гликемии $g(t)$ в первом приближении можно представить в виде:

$$u(t) = \begin{cases} 0, & g(t) < g_b, \\ \frac{u_b}{g_p - g_b} y(t), & g_b \leq g(t) < g_p, \\ u_b, & g(t) \geq g_p, \end{cases}$$

где g_p – уровень гликемии, при котором полностью блокируется эндогенное производство глюкозы; $\phi(t)$ – начальная функция; $f(t)$ – интенсивность поступления в кровь экзогенной глюкозы. При внутривенной инъекции ее можно контролировать, в частности при стандартном ВТТГ она имеет вид:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{D_v}{T}, & 0 \leq t \leq T; \\ 0, & t > T, \end{cases}$$

при ПТТГ она неизвестна и требует определения.

Следует заметить, что определенная инерционность, присущая всем физиологическим процессам, требует последовательного учета соответствующего запаздывания. Учитывая, что за одну минуту сердце человека перекачивает практически весь наличный объем крови и полагая, что за один такой пассаж происходит ее полное перемешивание, можно принять время запаздывания в регуляции по уровню гликемии равным одной минуте, что отражено в уравнении (1). Эта модель (1) позволяет воспроизвести динамику гликемии в капиллярной крови, используемой для анализов, при произвольной глюкозной нагрузке, в частности при внутривенной и при пероральной.

Все параметры модели (1) имеют конкретный физиологический смысл, численные значения каждого из них определяют вид гликемической кривой на соответствующем ее участке. Некоторые из них достаточно исследованы в физиологии [2, 3], их значения можно считать известными константами:

$g^* = 170 \text{ мг\%}$, $u_b = 2,8 \frac{\text{мг\%}}{\text{мин}}$, $g_p = 300 \text{ мг\%}$. Параметр γ можно легко определить по суточному гликемическому профилю и суточной глюкозурии. В норме $\gamma = 0,02 \text{ мин}^{-1}$. Время запаздывания τ можно найти как временной интервал от момента пересече-

ния гликемической кривой базального уровня до ее минимума в гипогликемической фазе (рис. 1 и 2). Значения всех остальных параметров находятся методами идентификации в процессе численных экспериментов в соответствии с клиническими гликемическими данными обследуемого пациента.

Поскольку вид уравнения (1) динамики изменения уровня гликемии инвариантен относительно характера глюкозной нагрузки: внутривенной или пероральной, инвариантными являются также и все параметры модели, индивидуализированной для данного пациента, прямо не связанные с процессом экзогенного поступления глюкозы в кровь. Это относится ко всем параметрам, за исключением α . То есть, все параметры модели (1), индивидуализированной для данного пациента, кроме α , совпадают при определении их как по данным ВТТГ, так и по данным ПТТГ.

Значение параметра α , описывающего интенсивность секреции инсулина, как следует из физиологических соображений, зависит от способа введения экзогенной глюкозы: при пероральной нагрузке его значение, адекватно увеличенной секреции инсулина, должно быть значительно выше, чем при внутривенной инъекции глюкозы.

При проведении ВТТГ и ПТТГ у одного и того же пациента и сопоставлении их гликемических данных на основе этой модели возможно восстановление функции $f(t)$ всасывания глюкозы в кишечнике у него при пероральном тесте. Форма и численные значения этой косвенно определяемой по клиническим данным функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента и ее отклонения от нормы могут служить характеристиками степени мальабсорбции у него.

Медико-техническая система диагностики мальабсорбции

Для реализации сформулированной выше идеи следует выполнить комплекс мероприятий, которые представляют собой медико-техническую систему диагностики нарушений функции всасывания глюкозы в кишечном тракте пациента (рис. 3).

На рис. 3 представлена структурная схема системы автоматизированного определения вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента и диагностики ее нарушений, включающая подсистему получения исходных данных: при ВТТГ и при ПТТГ, подсистему модельных расчетов и подсистему выдачи графика функции всасывания и ее анализа (непосредственно диагностики).

Подсистема 1 получения исходных данных предназначена для проведения забора крови у пациента и определения содержания глюкозы в крови для получения клинической гликемической кривой соответствующего теста толерантности к глюкозе. Забор образца крови и определение уровня гликемии проводится стандартными методами, используемыми в

клинических биохимических лабораториях. Проведение ПТТГ не требует никаких дополнительных технических приспособлений. Для внутривенного введения глюкозы с контролируемой интенсивностью инъекции необходимо устройство, представляющее собой дозатор лекарственных веществ.



Рис. 3. Структурная схема системы автоматизированного определения вида функции всасывания глюкозы

В подсистеме 2 модельных расчетов на основе данных ВТТГ обследуемого пациента проводится индивидуализация математической модели динамики гликемии для него. Это выполняется методом подбора числовых значений соответствующих ее параметров так, чтобы расчетная гликемическая кривая ВТТГ воспроизводила клиническую гликемическую кривую ВТТГ пациента наилучшим образом в смысле принципа Лежандра минимума суммы квадратов невязок.

Затем с помощью численных модельных экспериментов подбирается значение параметра α при пероральном введении глюкозы и вид ее функции всасывания в кишечнике так, чтобы расчетная гликемическая кривая ПТТГ воспроизводила его клиническую гликемическую кривую ПТТГ наилучшим образом.

Таким косвенным способом измеренная временная зависимость интенсивности всасывания глюкозы в кишечнике передается в подсистему 3 выдачи графика функции всасывания глюкозы и диагностики. Визуализация осуществляется графическим редактором на экране компьютера. Алгоритм анализа и диагностики состояния функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента основан на определении степени отклонения его клинической кривой от заранее определенной нормы.

В качестве примера восстановления вида функции всасывания глюкозы в кровь в кишечнике согласно предложенной процедуре была проведена обработка справочных клинических данных внутривенного и перорального тестов в норме, приведен-

них в літературі [5]. По цим даним були знайдені значення основних параметрів моделі (1):

$$g_b = 80 \text{ мг\%}; \beta^- = 0,011 \text{ мин}^{-1}; \\ \beta^+ = 0,022 \text{ мин}^{-1}; \tau = 40 \text{ мин}.$$

Значення параметра α при стандартній внутрішній нарузці равно 0,660; при стандартній пероральній нарузці $\alpha = 0,950$. При обробці клінічних даних була побудована крива функції всасування f_1 , представлена на рис. 4, б, котру слід розглядати в якості норми в процесі всасування глюкози в кишечнику.

Площа під кривою функції всасування равна кількості глюкози, всосавшоїся в кишечнику, нормированної на 100 мл крові. В случає кривої f_1 эта величина совпадає з дозою перорально прийнятої глюкози $Q = 1500 \text{ мг\%}$. На рис. 4, а приведена нормальна глікеміческая крива ПТТГ g_1 , відповідна кривою f_1 . Крім того, на рис. 4, а побудовані гіпотетическіе уплющеніе глікеміческіе кривіе g_2 і g_3 , характерні для мальабсорбції, а на рис. 4, б – востановленніе по ним функції всасування f_2 і f_3 . Площади під кривими f_2 і f_3 равні 750 мг% і 375 мг% відповідно, что означає половинне всасування глюкози в кишечнику і всасування ее на одну четверть.

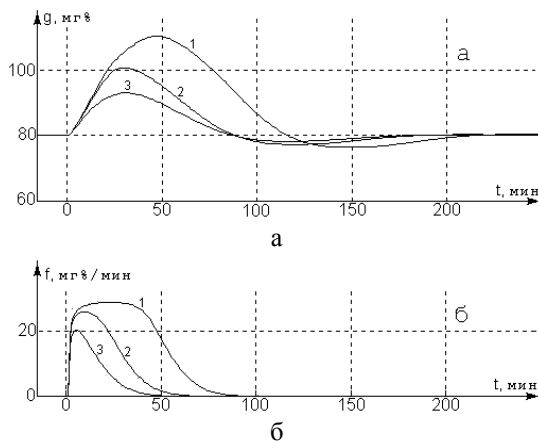


Рис. 4. Глікеміческіе кривіе (а) і функції всасування (б)

Нормальна крива всасування глюкози в кишечнику f_1 і патологіческіе кривіе, соответ-

ствующие мальабсорбции f_2 и f_3 , на рис. 4, б согласуются с физиологическими представлениями об этом процессе [1, 2]. Наглядным различием между ними, по-видимому, можно придать физиологический смысл, что позволит ввести неформальные количественные характеристики нарушений функции всасывания глюкозы в кишечном тракте.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

Впервые предложена система автоматизированного определения вида функции всасывания глюкозы в кишечнике пациента и диагностики ее нарушений на основе математической модели динамики гликемии. Разработку, предложенную вниманию, следует рассматривать, как первое приближение, требующее дальнейшего совершенствования и конкретизации. Несколько необходимых и интересных, на наш взгляд, направлений для дальнейших исследований по совершенствованию предложенного метода:

1. Нахождение аналитического вида (аппроксимации) функции всасывания глюкозы в кишечнике.
2. Выяснение физиологического смысла различных частей кривой функции всасывания и ее формы.
3. Построение математической модели функции всасывания глюкозы в кишечнике и ее сопоставление с результатами, полученными в данной работе.

Список литературы

1. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность / А.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1989. – 207 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Endocrinology and metabolism / Editors: P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman. – McG.-Hill, INC., 1995. – 1940 p.
4. Бых А.И. Ранняя диагностика сахарного диабета по значениям параметров минимальной математической модели углеводного обмена, индивидуализированной в соответствии с данными глюкозотолерантного теста / А.И. Бых, С.И. Лапта, С.С. Лапта // Электроника и связь. – 2002. – № 14. – С. 136-139.
5. Клиническая оценка лабораторных тестов; Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 356 с.

Поступила в редколлегию 1.09.2012

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

РОЗРОБКА АВТОМАТИЗОВАНОЇ СИСТЕМИ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

С.С. Лапта

Пропонується розробка автоматизованої системи діагностики на основі непрямого медико-технічного способу виміру інтенсивності усмоктування глюкози в кишечнику. По ступені відхилення функції усмоктування глюкози пацієнта від норми пропонується введення кількісної характеристики мальабсорбції.

Ключові слова: автоматизована система, медицина, діагностика.

CREATION OF THE AUTOMATED SYSTEM OF MEDICAL DIAGNOSTICS

S.S. Lapta

The automated system of diagnostics is developed. She is based on indirect medico-technical method of measurement of the glucose absorption intensity in the patient's intestine. By the deviation degree of the patient's glucose absorption function from the normal one, it was proposed to introduce the quantitative characteristics of malabsorption.

Keywords: automated system, medicine, diagnostics.