

# 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  $\alpha$  характеризует интенсивность первой фазы секреции инсулина поджелудочной железой; параметр  $\beta$  – интенсивность ее второй фазы; параметр  $\tau$  – 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  $\beta_k$  интегрально характеризует интенсивность секреции и восприимчивости контррегуляторных гормонов, параметр  $\tau_k$  – запаздывание в их секреции; параметр  $\lambda$  – характеризует интенсивность инсулинонезависимой утилизации глюкозы; параметр  $\rho$  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  $\gamma_i$  ( $i=1,2,3$ ) здорового пациента возраста 21-30 лет, у которого, по определению, отсутствует инсулинорезистентность тканей, как  $\gamma_{in}$  ("нормальные"), нормируем на них произвольные значения  $\gamma_i$ :  $\gamma_i / \gamma_{in} = \chi_i$ .

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

Подставив выражения параметров  $\gamma_i$  через параметры  $\chi_i$  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  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$  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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k$  и  $\tau$ .

Потом по клиническим данным этого пациента в другом возрасте можно определить соответствующие значения параметров  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ .

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. В-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  $\alpha_n$ ,  $\beta_n$ ,  $k_n$ ,  $\tau_n$  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  $g_b$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ , из которых лишь последние три подлежат идентификации.

К тому же параметр  $\chi_3$ , 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:  $g_b$ ,  $\chi_1$  и  $\chi_2$ .

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 ( $g_b$ ,  $\chi_1$  и  $\chi_2$ ). 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  $\chi_1$  и  $\chi_2$  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  $\chi_1$  и  $\chi_2$ ; 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  $\chi_1$ ,  $\chi_2$  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  $\chi_1$ ,  $\chi_2$  – безразмерные, размерность  $g_b$  – мг%)

Диагноз	Значения параметров КМ		
	$g_b$	$\chi_1$	$\chi_2$
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  $g_b$ ,  $\chi_1$  и  $\chi_2$  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  $\chi_1$  и  $\chi_2$  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  $\chi_1$  и  $\chi_2$  в системе диагностики КМ

Диагноз по параметру	$\chi_2$		$\Sigma$	
	НОРМА	НТГ		
$\chi_1$	НОРМА	2	7	9
	НТГ	4	20	24
$\Sigma$	6	27	33	

По-видимому, эти 4 группы сочетаний парциальных диагнозов по параметрам  $\chi_1$  и  $\chi_2$  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.