



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38057 (13) A

(51) 7 G01N33/66, A61B5/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

(21) 2000052924

(22) 23.05.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Лапта Сергій Іванович, Лапта Галина Євгенівна, Лапта Станіслав Сергійович

(73) Харківський державний технічний університет радіоелектроніки

(57) Спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну, що полягає в проведенні клінічного глюкозотолерантного тесту і аналізі динаміки процесів вуглеводного обміну, відрізняється тим, що визначають відхилення рівня глюкози в крові від його базального значення, параметри інтенсивності утилізації глюкози, інтенсивності зворотного негативного зв'язку та часу його спізнання по запропонованому рівнянню:

$$y'(t) = (1 - \alpha)f(t) - \beta^+ y(t - \tau^+) - \gamma Es(y(t - 1) + g_E - g^*), t \geq 0,$$

$$y(t) = \varphi(t) = 0, \quad -\tau^- \leq t \leq 0;$$

звідки

$$y(t) = \int_0^t [(1 - \alpha)f(s) - \beta^+ y(s - \tau^+) - \gamma Es(y(s - 1) + g_E - g^*)] ds$$

де t, s - поточний час; $y(t)$ - відхилення рівня глюкози в крові $g(t)$ від його базального значення g_E ; g^* - нирковий поріг глюкозурії; $Es(z) = ze(z)$; $e(z)$ - одинична функція Хевісайда; $f(t)$ - інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози; α - параметр інтенсивності утилізації глюкози; β^+ - параметри інтенсивності зворотного негативного зв'язку; τ^+ - час спізнання; γ - параметр, що характеризує інтенсивність глюкозурії; $\varphi(t)$ - початкова функція.

Винахід стосується до області медицини і його можна використати для дослідження регуляції вуглеводного обміну в організмі людини шляхом визначення концентрації глюкози в крові і аналізу її відхилення від норми на основі математичної моделі з метою ранньої діагностики цукрового діабету.

Відомо, що рівень глікемії в крові встановлюється внаслідок динамічної рівноваги певних біохімічних процесів вуглеводного обміну. Тому його значення і динаміка зміни в інтегральній формі відображають функціонування і стан регуляції всіх цих процесів.

Відома розроблена і рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) класифікація діабету і станів з порушеною толерантністю до глюкози, їх діагностика по значеннях концентрації глюкози, що вимірюється в крові натщесерце і через 60, 90 і 120 мін після введення глюкози (пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ)) (див.: Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица. - Москва: Медицина, 1986. - 480 с. - С. 148-149).

Вона передбачає лише три класи станів: норма, цукровий діабет і проміжний між ними стан порушення толерантності до глюкози. У нормі проведення ПТТГ не має сенсу, а при явних виявах цукрового діабету протипоказане. В цих випадках

достатньо виміряти значення глікемії натщесерце. ПТТГ доцільно застосовувати з метою ранньої діагностики цукрового діабету лише в проміжному випадку. Рекомендації ВООЗ по класифікації і діагностиці цукрового діабету не дають можливості кількісної диференціювання всередині цієї явно гетерогенної групи.

Відомий спосіб діагностики порушень толерантності до глюкози (див.: Спосіб оцінки результатів глюкозотолерантного тесту по обобщенному критерию (Методические рекомендации) / Ю.Г.Антомонов, М.А. Базарнова, Д.Д. Дроздов и др. - Киев: Минздрав УССР, 1984. - 17 с.), в якому результати ПТТГ обробляються по формулі, що являє собою лінійну комбінацію відхилень рівня глюкози в крові від норми у різні моменти часу з емпіричними ваговими коефіцієнтами.

Однак при цьому способі так само, як і при діагностиці за рекомендаціями ВООЗ, найбільш інформативним для діагнозу є рівень глікемії натщесерце. Інші дані ПТТГ практично не уточнюють діагностику, а лише підтверджують її. Тому очевидна марність спроб впровадження точної діагностики порушень толерантності до глюкози безпосередньо за глікемічними даними.

Найбільш близьким за сукупністю ознак є спосіб дослідження вуглеводного обміну (див.: А.с. СССР №1377742 по МПК G01 N 33/66, Бюл. № 8,

UA (11) 38057 (13) A

1988), що полягає в проведенні клінічного глюкозотолерантного тесту з прискореним внутрішньовенним введенням глюкози і аналізі його результатів не за глікемічними значеннями, що безпосередньо вимірюються, а за показником інтенсивності утилізації глюкози, згідно з формулою, отриманою з відповідної моделі:

$$J_{\text{утил}} = \frac{bj_0}{2a}, \quad (1)$$

де j_0 - прискорення потоку глюкози, що вводиться; a, b - коефіцієнти, що відображають зміну концентрації глюкози в крові в залежності від часу.

Цей спосіб аналізу станів вуглеводного обміну з багатьох процесів, що складають його, враховує лише утилізацію глюкози. Тому очевидно, що він непридатний для точної діагностики порушень толерантності до глюкози. До того ж, цей спосіб передбачає прискорене внутрішньовенне введення глюкози з безперервним вимірюванням її рівня в крові, що є практично недосяжним в клінічних умовах.

В основу винаходу, що пропонується, покладена задача створення способу дослідження вуглеводного обміну, що дозволив би значно підвищити точність діагностики порушень толерантності до глюкози за рахунок введення додаткових параметрів, значення яких визначаються в автоматизованому процесі обробки клінічних даних за допомогою нової моделі регуляції вуглеводного обміну.

Такий технічний результат може бути досягнутий, якщо в способі дослідження регуляції вуглеводного обміну, що полягає в проведенні клінічного перорального глюкозотолерантного тесту і аналізі динаміки процесів вуглеводного обміну, згідно з винаходом, визначають відхилення рівня глюкози в крові від його базального значення, параметри інтенсивності утилізації глюкози, інтенсивності зворотного негативного зв'язку та часу його спізнання за запропонованим рівнянням:

$$y'(t) = (1 - \alpha)f(t) - \beta^+ y(t - \tau^+) - \gamma Es(y(t - 1) + g_B - g^*), t \geq 0, \quad (2)$$

$$y(t) = \varphi(t) = 0, \quad -\tau^- \leq t \leq 0;$$

звідки

$$y(t) = \int_0^t [(1 - \alpha)f(s) - \beta^+ y(s - \tau^+) - \gamma Es(y(s - 1) + g_B - g^*)] ds; \quad (3)$$

де t, s - поточний час; $y(t)$ - відхилення рівня глюкози в крові $g(t)$ від його базального значення g_B ; g^* - нирковий поріг глюкозурії; $Es(z) = ze(z)$; $e(z)$ - одинична функція Хевісайда; $f(t)$ - інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози; α - параметр інтенсивності утилізації глюкози; β^\pm - параметри інтенсивності зворотного негативного зв'язку; τ^\pm - час спізнання; γ - параметр, що характеризує інтенсивність глюкозурії; $\varphi(t)$ - початкова функція.

Таким чином, введення нових фізіологічних параметрів і можливість знаходження їх чисельних значень в процесі комп'ютерної обробки результатів перорального глюкозотолерантного тесту дозволяють якісно підвищити точність діагностики порушень регуляції вуглеводного обміну. З'явля-

ється можливість кількісної диференціровки різних станів з порушеною толерантністю до глюкози, що розглядалися раніше разом без розподілу.

На фіг. 1 подана побудована за клінічними даними нормальна глікемічна крива перорального глюкозотолерантного тесту, що має квазіосциляційний характер, і з високою точністю відтворюється чисельно при відповідному підборі параметрів моделі. На фіг. 2 наведені розрахункові глікемічні криві, відповідні деяким характерним випадкам клінічних даних ПТТГ.

Спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну, що пропонується, реалізується таким чином. Основу способу складає оригінальна динамічна модель перорального глюкозотолерантного тесту. Вона призначена для опису динаміки глікемії в капілярній (венозній) крові, що використовується для проведення аналізів, є найбільш мінімальною з можливих, і являє собою диференційно-різницеве рівняння 1-го порядку з аргументом, що спізнюється, відносно відхилення поточного рівня глюкози в крові від його базального значення (2). Модель враховує всі основні фізіологічні процеси, що складають вуглеводний обмін, характеристиками яких є параметри: α - коефіцієнт інтенсивності утилізації глюкози, що контролюється інсуліном, при її екзогенному надходженні, β^\pm - параметри інтенсивності зворотного негативного зв'язку в системі регуляції рівня глюкози в крові, τ^\pm - час спізнання в цій системі регуляції, якій притаманна інерційність (β^- і τ^- - коефіцієнт інтенсивності і час спізнання в базальній гіпоглікемічній регуляції, що виконується за допомогою інсуліну при гіперглікемічних відхиленнях рівня глюкози в крові від базального значення, β^+ і τ^+ - коефіцієнт інтенсивності і час спізнання в базальній гіперглікемічній регуляції при гіпоглікемічних відхиленнях, що здійснюється контррегуляторними гормонами в процесах глікогенолізу і глюконеогенезу), γ - параметр, що характеризує інтенсивність глюкозурії при перевищенні концентрації глюкози в крові ниркового порогу реабсорбції. Всі величини в рівнянні (2) нормовані на 100 мл крові, час вимірюється в мін.

Інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози змодельоване модифікованою гаусовою кривою:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{Q}{\sigma\sqrt{2\pi}} \left[\exp\left(-\frac{(t-a)^2}{2\sigma^2}\right) - \exp\left(-\frac{a^2}{2\sigma^2}\right) \right], & 0 \leq t \leq 2a \\ 0, & t \geq 2a. \end{cases}$$

Тут $2a$ - час процесу надходження в кров екзогенної глюкози, σ^2 - дисперсія, Q - доза екзогенної глюкози, що надійшла, в перерахунку на 100 мл крові (у випадку $\alpha \geq 3\sigma$). Стандартному глюкозному навантаженню 75 г відповідає значення $Q = 1500$ мг%. Для інших параметрів функції введення глюкози були взяті такі значення: $\alpha = 21$ мін і $\sigma = 7$ мін.

У кожний момент часу t рівняння (2) зводиться до елементарної задачі знаходження невідомого значення функції $y(t)$ за значенням її похідної (3). Інтеграл в правій частині формули (3) обчислюється за допомогою квадратурної формули. Згідно з даним алгоритмом, була складена програма об-

числень на ПЕВМ, за якою проводиться чисельний аналіз. У процесі чисельних експериментів методами ідентифікації математичних моделей біологічних систем знаходяться числові значення параметрів задачі, відповідні клінічним глікемічним даним. Ці параметри мають певний фізіологічний сенс, чисельні значення кожного з них визначають вигляд глікемічної кривої на відповідній її ділянці. Параметр α , другий по значущості після базального рівня глікемії в діагностиці стану регуляції вуглеводного обміну, визначає максимум посталіментарного підйому глікемії. Параметри β і τ , кожний нарізно, визначають першу фазу перехідного процесу (пониження рівня глікемії), β^+ і τ^+ - відповідно, другу його фазу (подальшого підйому рівня глікемії). Значення параметрів γ і g^+ знаходяться за даними глюкозурії і істотні лише при глибоких

порушеннях регуляції вуглеводного обміну типу цукровий діабет. Тому за чисельними значеннями параметрів моделі, що визначаються по клінічних даних перорального глюкозотолерантного тесту, можна провести досить точний розподіл різних випадків порушень толерантності до глюкози.

Як приклад в таблиці наведені клінічні глікемічні дані натщесерце і через 60, 120, 180 і 240 мін після прийому глюкозного навантаження в деяких характерних випадках, що класифікують, як норму або як порушення толерантності до глюкози, або як цукровий діабет. У таблиці вказані також відповідні клінічним даним набори значень параметрів моделі в порядку їх значущості, з використанням яких побудовані розрахункові глікемічні криві, наведені на фіг. 1, 2.

Таблиця

№	g_5	g_{60}	g_{120}	g_{180}	g_{240}	α	β	τ	β^+	τ^+	γ	g^+
1.	80	137	83	70	80	0,9591	0,0170	40	0,017	40	0,0091	170
2.	60	117	63	49	50	0,9591	0,0170	40	0,002	40	0,0091	170
3.	60	105	65	60	60	0,9591	0,0170	25	0,017	40	0,0091	170
4.	60	118	86	67	61	0,9591	0,0100	40	0,017	40	0,0091	170
5.	100	157	103	89	90	0,9591	0,0170	40	0,002	40	0,0091	170
6.	100	145	105	100	100	0,9591	0,0170	25	0,017	40	0,0091	170
7.	100	159	140	126	117	0,9591	0,0055	40	0,017	40	0,0091	170
8.	100	172	156	134	119	0,9500	0,0055	60	0,017	40	0,0091	170
9.	110	200	164	145	132	0,9300	0,0055	40	0,017	40	0,0091	170
10.	120	297	202	167	151	0,8430	0,0050	40	0,017	40	0,0091	170

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, глікемічні криві перорального глюкозотолерантного тесту, що мають базальне значення від 100 до 120 мг% і через 2 години знаходяться в межах 140-200 мг% (криві 7-10 на фіг. 2), діагностуються як порушення толерантності до глюкози, практично без якого-небудь розподілу. Тому вимушені вважати, що можлива нормалізація того або іншого порушення толерантності до глюкози, або ж його розвиток в інсулінонезалежний цукровий діабет, а також можливі його пізні судинні ускладнення носять ймовірностний характер. Введення, згідно з даним способом, точної кількісної диференціровки всередині класу - порушення толерантності до глюкози - дозволить об'єктивно ідентифікувати різні випадки по посталіментарній гіперглікемії і характеру глікемічної кривої.

Спосіб, що пропонується, дає також можливість розрізняти певні відхилення в регуляції

рівня глюкози в крові у випадках, які традиційно відносять до норми, тобто в станах з базальною глікемією від 60 до 100 мг%. Наприклад, можна чисельно ідентифікувати варіанти з відсутністю гіпоглікемічної фази (криві 3, 4 і 6 на фіг. 2), що властива нормальній глікемічній кривій перорального глюкозотолерантного тесту (фіг. 1), а також випадки, коли гіпоглікемічна фаза занадто збільшена (криві 2 і 5 на фіг. 2).

Таким чином, спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну дозволяє ввести фізіологічно адекватну точну чисельну диференціровку різних випадків. Цей спосіб принципово поліпшує ранню діагностику цукрового діабету. З'являється можливість будувати більш певні висновки про перспективи нормалізації стану з даним конкретним порушенням толерантності до глюкози, або про його пізні судинні ускладнення і розвиток в цукровий діабет.

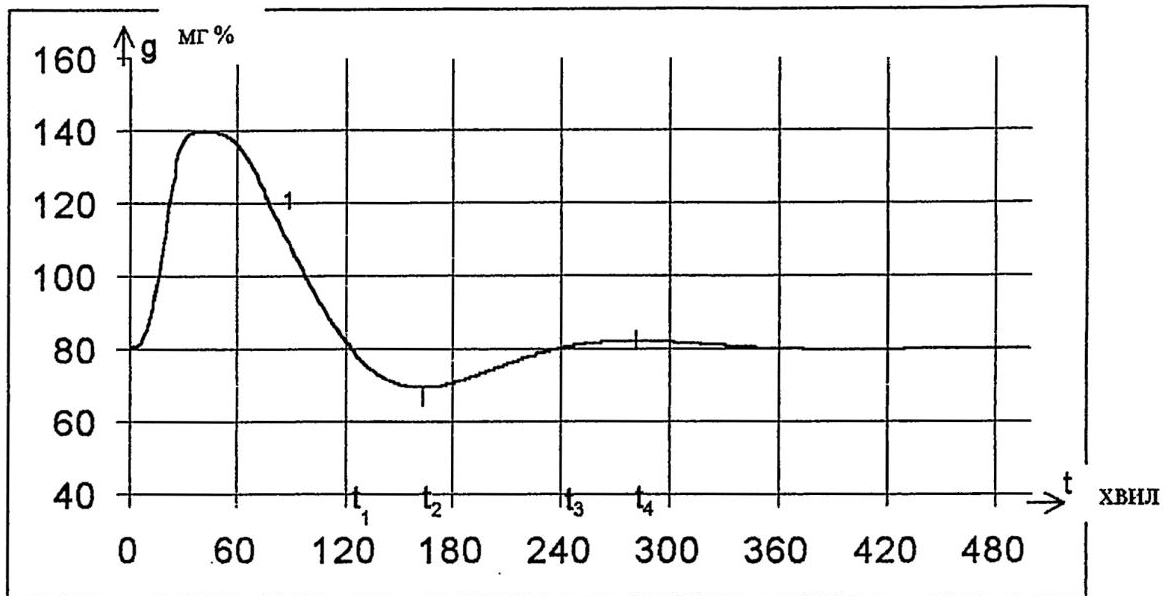


Fig. 1

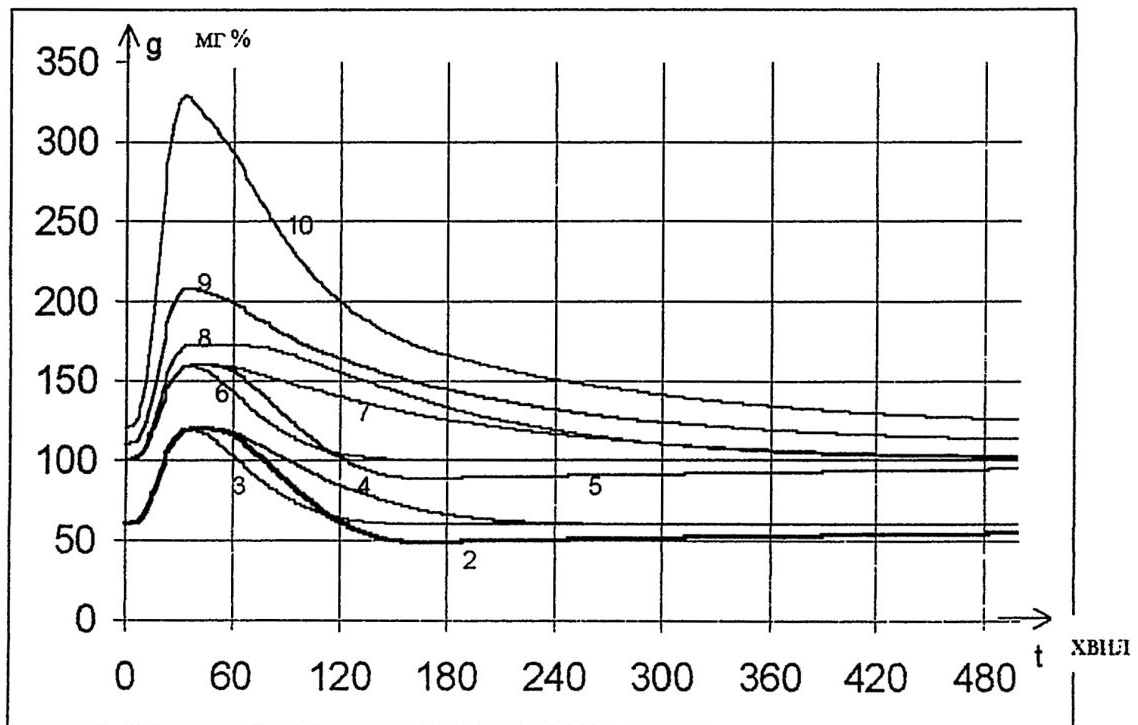


Fig. 2

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22