



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45754 (13) A

(51) B G01N33/66, A61B5/145

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

1

2

(21) 2001064381

(22) 22 08 2001

(24) 15 04 2002

(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Лапта Сергій Іванович, Лапта Станіслав  
Сергійович, Жемчужкіна Тетяна Володимирівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНІЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ(57) Спосіб диференціальної діагностики  
порушень регуляції вуглеводного обміну, що  
полягає в проведенні клінічного  
глюкозотолерантного тесту і аналізі динаміки  
процесів вуглеводного обміну на ПЕОМ за  
рівнянням

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

$$y(t) = \phi(t) = 0, \quad -\tau \leq t \leq 0,$$

де  $t$  - поточний час,  $y(t)$  - відхилення рівня глюкози  
в крові  $g(t)$  від його базального значення,  $g_A, g^*$  -

нирковий поріг глюкозурії,  $\gamma$  - параметр, що  
характеризує її інтенсивність,  $Es(z) = ze(z)$ , причому  
 $e(z)$  - одинична функція Хевісайда,  $f(t)$  -  
інтенсивність надходження в кров екзогенної  
глюкози,  $\alpha$  - параметр інтенсивності утилізації  
глюкози,  $\beta^+$  - параметри інтенсивності оберненого  
негативного зв'язку,  $\tau^+$  - час спізнення,  $\phi(t)$  -  
початкова функція, який відрізняється тим, що  
час спізнення  $\tau^+$  в кожний момент часу  
перехідного процесу визначають за формулою

$$\tau^+ = \frac{\tau_0^+ + \exp(\alpha^+(y(t-1) - c^+))}{1 + \exp(b^+(y(t-1) - c^+))},$$

де  $\tau_0^+, \alpha^+, b^+, c^+$  - числові параметри процесу, при  
цьому тест толерантності до глюкози проводять  
внутрішньовенно

Винахід відноситься до області медицини і  
його можна використати для диференціальної  
діагностики порушень регуляції вуглеводного  
обміну в організмі пацієнта незалежно від  
наявності обтяжливих відхилень в абсорбції  
глюкози в кров із його шлунково-кишкового тракту  
шляхом проведення внутрішньовенного тесту  
толерантності до глюкози (ВТТГ) із виміром її  
концентрації в крові і комп'ютерному аналізі  
визначених клінічних даних на основі розробленої  
математичної моделі

Відомий спосіб діагностики цукрового діабету,  
що використовують у випадках супутніх відхилень  
у механізмі абсорбції глюкози в кров із шлунково-  
кишкового тракту пацієнта (див Клиническая  
оценка лабораторных тестов Под ред Н У Тица  
Москва Медицина 1986, 480 с., стр 147-148)),  
який полягає в проведенні ВТТГ і аналізі його  
результатів на основі емпіричних описових  
критеріїв Стандартний ВТТГ складається з  
внутрішньовенної ін'єкції глюкози протягом 1-2  
хвилин з розрахунку 0.5г на кг ваги тіла у виді 25%  
розчину та з довільно частого виміру її

концентрації у крові пацієнта. Відомо, що при  
цьому в нормі рівень глюкози в крові різко  
підвищується від базального значення, який в  
середньому дорівнює 80мг% (80мг глюкози на  
100мл плазми крові), до 250-300мг% незабаром  
після проведення ін'єкції, і потім плавно  
знижується з характерною осциляцією і  
проходженням базального рівня на 90 хвилини і  
наступному поверненні до нього на 180 хвилини  
від початку тесту (фиг 1, на якій зірочками  
позначені типові клінічні гікемічні дані ВТТГ у  
нормі)

Цей спосіб діагностики передбачає лише три  
класи станів норма, цукровий діабет і проміжний  
між ними стан - порушення толерантності до  
глюкози У нормі проведення ВТТГ не має  
клінічного сенсу, а при явних проявах цукрового  
діабету воно протипоказано Його доцільно  
використовувати з метою ранньої діагностики  
цукрового діабету лише в проміжному випадку  
Проте даний спосіб не дає можливості провести  
кількісний диференціальний розподіл всередині цієї  
явно гетерогенної групи

(13) A

(11) 45754

(19) UA

Відомий спосіб діагностики цукрового діабету (див Endocrinology and metabolism / editors, Philip Felig, John I) Baxter, Lawrence A Frohman 3d ed McGRAW-HILL INC, 1995 P. 1177) при супутніх ускладненнях в абсорбції глюкози в кров із шлунково-кишкового тракту, що полягає в проведенні стандартного ВТТГ і аналізі його результатів на основі математичної моделі тесту

$$C_t = C_0 e^{-kt},$$

де  $C_0$  - концентрація глюкози в "нульовий" момент часу (як правило, через 10 хвилин після початку ін'єкції)  $C_t$  - концентрація глюкози в момент часу  $t$ ,

$$k = \frac{0,69}{t_{1/2}} \cdot 100\% - \text{коефіцієнт інтенсивності}$$

зниження концентрації глюкози в крові у відсотках

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

де  $t$  - поточний час,  $y(t)$  - відхилення рівня глюкози в крові  $g(t)$  від його базального значення

$g_E, g^*$  - нирковий поріг глюкозурії,  $\gamma$  - параметр, що характеризує її інтенсивність  $Es(z) = ze(z)$ , причому  $e(z)$  - одинична функція Хевісайда  $f(t)$  - інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози,  $\alpha$  - параметр інтенсивності утилізації

глюкози  $\beta^+$  - параметри інтенсивності зворотного негативного зв'язку,  $\tau^+$  - час спізнення,  $\phi(t)$  - початкова функція

Цей спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну в організмі пацієнта, що використовує пероральний тест толерантності до глюкози, передбачає відсутність відхилень в абсорбції глюкози в кров з його шлунково-кишкового тракту

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

де  $t$  - поточний час,  $y(t)$  - відхилення рівня глюкози в крові  $g(t)$  від його базального значення,

$g_E, g^*$  - нирковий поріг глюкозурії,  $\gamma$  - параметр, що характеризує її інтенсивність,  $Es(z) = ze(z)$ , причому  $e(z)$  - одинична функція Хевісайда,  $f(t)$  - інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози,  $\alpha$  - параметр інтенсивності утилізації глюкози,  $\beta^+$  - параметри інтенсивності оберненого негативного зв'язку,  $\tau^+$  - час спізнення,  $\phi(t)$  - початкова функція, згідно з винаходом час спізнення  $\tau^+$  в кожний момент часу перехідного процесу визначають по формулі

у хвилину,  $t_{1/2}$  - час, що потрібен для зниження концентрації глюкози в крові вдвічі. Вважають, що в нормі у пацієнта повинно бути  $k > 1,2\%$ , а значення  $k < 1\%$  вказує на можливий цукровий діабет

Даний спосіб не дозволяє провести диференціальну діагностику порушень регуляції вуглеводного обміну в організмі пацієнта через примітивність і недостатню фізіологічну адекватність відповідної математичної моделі

Найбільш близьким по сукупності ознак є спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну (див Заявка на патент України № 2000052924 від 23.05.2000 р.), що полягає в проведенні клінічного глюкозотолерантного тесту і аналізі динаміки процесів вуглеводного обміну на ПЕОМ по рівнянню

В основу винаходу, що пропонується, покладена задача створення такого способу диференціальної діагностики порушень регуляції вуглеводного обміну, за яким шляхом модифікації математичної моделі і визначення додаткових параметрів досягалися б більш широкі діагностичні можливості незалежно від наявності обтяжливих відхилень в абсорбції глюкози в кров

із шлунково-кишкового тракту пацієнта

Такий технічний результат може бути досягнутий, якщо в способі диференціальної діагностики порушень регуляції вуглеводного обміну, що полягає в проведенні клінічного глюкозотолерантного тесту і аналізі динаміки процесів вуглеводного обміну на ПЕОМ по рівнянню

$$\tau = \frac{\tau_0^+ + \exp(a^+ (y(t - 1) - c^+))}{1 + \exp(b^+ (y(t - 1) - c^+))}. \quad (2)$$

де  $\tau_0^+, a^+, b^+, c^+$  - числові параметри процесу, при цьому тест толерантності до глюкози проводять внутрішньовенно

Таким чином, чисельні значення параметрів математичної моделі ВТТГ кожного пацієнта легко і практично однозначно визначаються по клінічним даним його тесту. Тому за значеннями цих параметрів можна проводити достатньо точне диференціювання різноманітних випадків порушень толерантності до глюкози у пацієнтів

На фіг. 1 подана побудована по клінічним

даним нормальна глікемічна крива ВТТГ, що має квазіосциляційний характер, яка з високою точністю відтворюється чисельно згідно з рівняннями (1),(2) при відповідному добірї параметрів моделі. На фіг. 2-7 приведені розрахункові глікемічні криві, відповідні деяким характерним випадкам клінічних даних ВТТГ.

Запропонований спосіб диференціальної діагностики порушень регуляції вуглеводного обміну при обтяжливим порушеннях в абсорбції глюкози в кров із шлунково-кишкового тракту реалізується таким чином. Основу способу складає оригінальна динамічна модель ВТТГ (1),(2). Вона призначена для опису динаміки глікемії в капілярній (венозній) крові, яку використовують для проведення аналізів, є самою мінімальною з можливих і являє собою диференційно-різницеве рівняння 1-го порядку з аргументом що спізнюється, щодо відхилення поточного рівня глюкози в крові від його базального значення. Модель враховує усі основні фізіологічні процеси, що складають вуглеводний обмін, характеристиками яких є параметри  $\alpha$  – коефіцієнт інтенсивності утилізації глюкози, контрольованої інсуліном, при її екзогенному надходженні,  $\beta^+$  – параметри інтенсивності зворотного негативного зв'язку в системі регуляції рівня глюкози в крові,  $\tau^+$  – час спізнання в ній системі регуляції, якій притаманна інерція, її ступінь залежить від величини відхилення рівня глюкози в крові від його базального значення. Максимальне спізнання (біля 15 – 60 хвилин у нормі) спостерігається при базальному рівні глікемії, мінімальне фізіологічне значення спізнання в 1 хвилину – при великих відхиленнях

порядку  $g_E, \beta^-$  і  $\tau^-$  – коефіцієнт інтенсивності і час спізнання в гіпоглікемічній регуляції, яка діє за допомогою інсуліна при гіперглікемічних відхиленнях рівня глюкози в крові від базального

значення,  $\beta^+$  і  $\tau^+$  – коефіцієнт інтенсивності і час спізнання в гіперглікемічній регуляції при гіпоглікемічних відхиленнях, що здійснюється контррегуляторними гормонами в процесах глікогенолізу і глюконеогенезу,  $\gamma$  – параметр, що характеризує інтенсивність глюкозури при перевищенні концентрації глюкози в крові ниркового порогу реабсорбції  $g^*$ . Всі величини в рівнянні (1),(2) нормовані на 100мл крові.

Інтенсивність надходження в кров екзогенної глюкози при внутрішньовенній ін'єкції можна змодельовати прямокутним імпульсом

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

Тут  $T$  – тривалість процесу ін'єкції глюкози,  $Q$  – доза введеної екзогенної глюкози в перерахунок на 100мл крові. Стандартному глюкозному навантаженню ВТТГ 0,5г на кг ваги тіла пацієнта відповідає значення  $Q = 617,3 \text{ мг\%}$ . Тривалість ін'єкції  $T$  звичайно складає 1 хвилину.

У кожному момент часу  $t$  рівняння (1),(2) зводиться до елементарної задачі знаходження невідомого значення функції  $y(t)$  по значенню її похідної

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

Інтеграл в правій частині формули (3) обчислюється за допомогою квадратурної формули. Згідно з даним алгоритмом була складена програма обчислень на ПЕОМ, по якій проводиться чисельний аналіз. У процесі чисельних експериментів методами ідентифікації математичних моделей біологічних систем знаходяться числові значення параметрів моделі, відповідні клінічним глікемічним даним. Ці параметри мають певний фізіологічний сенс, числові значення кожною з них визначають вигляд глікемічної кривої на відповідній її ділянці. Параметр  $\alpha$  – другий по значущості після базального рівня глікемії в діагностиці стану регуляції вуглеводного обміну, визначає максимум посталіментарного підйому глікемії. Параметри  $\beta^-$

і  $\tau_0^-$  а також частково і  $\alpha^-$ ,  $c^-$ , кожний нарізно визначають першу фазу перехідного процесу (пониження рівня глікемії) – початок цієї фази визначається в основному значенням параметра  $\beta^-$ , а кінець – значенням параметра  $\tau_0^-$ .

Параметри  $\beta^+$  й  $\tau_0^+$ ,  $\alpha^+$ ,  $c^+$  аналогічно

визначають другу фазу перехідного процесу (наступного підйому рівня глікемії). Значення параметрів  $\gamma$  і  $g^*$  знаходяться по клінічним даним глюкозури.

Як приклад ідентифікації коефіцієнтів моделі в таблиці 1 подано клінічні глікемічні дані натщесерце і через 2, 60, 90, 120 і 180 хвилин після початку глюкозної ін'єкції в декількох характерних випадках, що класифікують як норму або порушення толерантності до глюкози різноманітного ступеня ваги аж до діагнозу цукровий діабет. У таблиці 1 приведені також відповідні клінічним даним набори значень параметрів моделі в порядку їх значущості, з використанням яких побудовані розрахункові глікемічні криві, наведені на фіг. 1-7. Значення інших параметрів моделі у всіх варіантах глікемічних кривих ті ж самі:  $\gamma = 0,0357 \text{ min}^{-1}$ ,  $g^* = 190 \text{ мг\%}$ ,

$$\alpha^- = \alpha^+ = \beta^- = \beta^+ = 0,2(\text{і\%}), \quad c^- = 37 \text{ і\%},$$

$$\tau_0^+ = 0 \text{ і\%}$$

Для кожного варіанта глікемічної кривої в

таблиці 1 приведені також значення параметра  $k$ , обчислені традиційно з "нульовим" моментом часу на десятій хвилині при відповідному рівні глікемії –  $k_{110}$ , або з фіксованим "нульовим" рівнем глікемії при  $g = 205 \text{ мг\%}$  у відповідний момент часу –  $k_{g205}$ . Цей параметр, що традиційно використовують при діагностиці цукрового діабету, не входить до параметрів запропонованої моделі

ВТТГ і прямо не відповідає жодному з них. Як легко бачити, параметр  $k$  пов'язаний насамперед із параметрами  $\beta^-$  і  $\tau_0^-$ , а при канонічному визначенні  $k$  і з параметром  $\alpha$ . Крім того, з аналізу типових глікемічних кривих тесту (фіг. 2-7 і відповідна таблиця 1) випливає, що одне й те ж саме значення параметра  $k$  може відповідати якісно різним глікемічним кривим

Таблиця 1

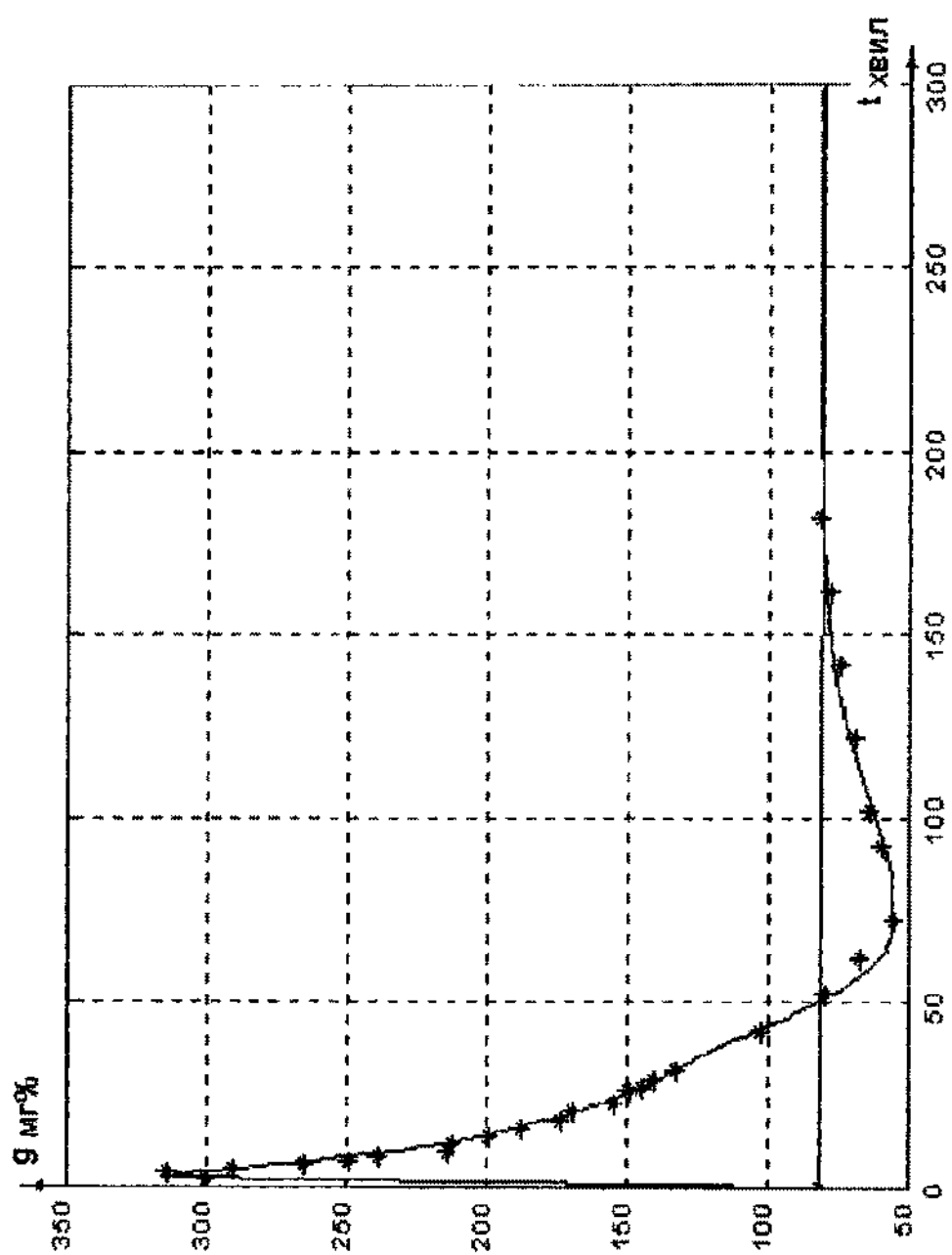
№	$g_E$ мг\%	$g_2$ мг\%	$g_{60}$ мг\%	$g_{90}$ мг\%	$g_{120}$ мг\%	$g_{180}$ мг\%	$\alpha$	$\beta^-$ мін <sup>-1</sup>	$\tau_0^-$ мін	$\beta^+$ мін <sup>-1</sup>	$\tau_0^+$ мін	$k_{110}$	$k_{g205}$
0	82	311	61	58	71	81	0,625	0,0450	20	0,017	30	2,3	2,3
1	80	247	64	64	67	80	0,722	0,0499	16	0,015	60	2,5	2,5
2	80	300	64	64	66	79	0,634	0,0499	16	0,015	60	2,5	2,5
3	80	246	84	81	80	80	0,722	0,0604	1	0,015	60	1,8	2,5
4	80	299	85	81	80	80	0,634	0,0604	1	0,015	60	2,5	2,5
5	80	248	76	72	74	79	0,722	0,0408	16	0,015	60	2,0	2,0
6	80	301	80	72	73	79	0,634	0,0408	16	0,015	60	2,1	2,0
7	80	297	89	82	80	80	0,722	0,0486	1	0,015	60	1,6	2,0
8	80	300	91	82	80	80	0,634	0,0486	1	0,015	60	2,1	2,0
9	80	249	95	71	71	80	0,722	0,0305	22	0,022	50	1,5	1,5
10	80	302	104	72	71	80	0,634	0,0305	22	0,022	50	1,6	1,5
11	80	248	98	86	82	80	0,722	0,0370	1	0,022	50	1,4	1,5
12	80	302	104	88	83	80	0,634	0,0370	1	0,022	50	1,8	1,5
13	80	250	114	78	70	80	0,722	0,0245	28	0,025	40	1,2	1,2
14	80	303	122	84	70	79	0,634	0,0245	28	0,025	40	1,4	1,2
15	80	249	107	91	84	81	0,722	0,0299	1	0,025	40	1,2	1,2
16	80	302	112	93	85	81	0,634	0,299	1	0,025	40	1,5	1,2
17	80	250	127	93	71	74	0,722	0,0200	36	0,025	50	1,0	1,0
18	80	304	135	101	75	71	0,634	0,0200	36	0,025	50	1,1	1,0
19	80	250	117	97	88	82	0,722	0,0245	1	0,025	40	1,0	1,0
20	80	303	123	100	90	82	0,634	0,0245	1	0,025	40	1,3	1,0
21	80	251	160	139	122	91	0,722	0,0102	60	0,025	40	0,5	0,5
22	80	305	169	145	128	96	0,634	0,0102	60	0,025	40	0,7	0,5
23	80	251	155	133	117	99	0,722	0,0115	1	0,025	40	0,5	0,5
24	80	304	164	139	122	101	0,634	0,115	1	0,025	40	0,8	0,5

Цей параметр  $k$  об'єктивно описує лише середню частину спадаючої ділянки глікемічної кривої ВТТГ, без огляду на можливо її різний характер на початку і наприкінці тесту. Тому цей параметр є недостатньо інформативним для діагностики стану механізму регуляції вуглеводного обміну в організмі пацієнта. Проте в комплексі з параметрами математичної моделі ВТТГ його використання, особливо  $k_{g205}$  безсумнівно буде доцільним.

Відповідно до традиційної класифікації за значеннями параметра  $k$  усі варіанти наборів глікемічних даних із нульового по шістнадцятий номер відносять до норми, а із сімнадцятою по двадцятьох – четвертий – до можливого цукрового діабету. Глікемічні криві (фіг. 2-7), таблиця 1 та зауваження про діагностичні можливості параметра  $k$  дозволяють зробити висновок про недосконалість традиційної класифікації діагнозу норми і цукрового діабету за даними ВТТГ. На основі запропонованого способу цю класифікацію

можна поліпшити. Для випадків, проміжних між нормою і явним цукровим діабетом – порушень толерантності до глюкози, запропонований спосіб дозволяє вперше провести диференціальну діагностику стану механізму регуляції вуглеводного обміну при обтяжливих відхиленнях в абсорбції глюкози в кров із шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, запропонований спосіб дослідження регуляції вуглеводного обміну при супутніх порушеннях в абсорбції глюкози в кров із шлунково-кишкового тракту дозволяє проводити фізіологічно адекватне тонке чисельне диференціювання різноманітних випадків. Цей спосіб принципово покращує 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.



Фиг. 1

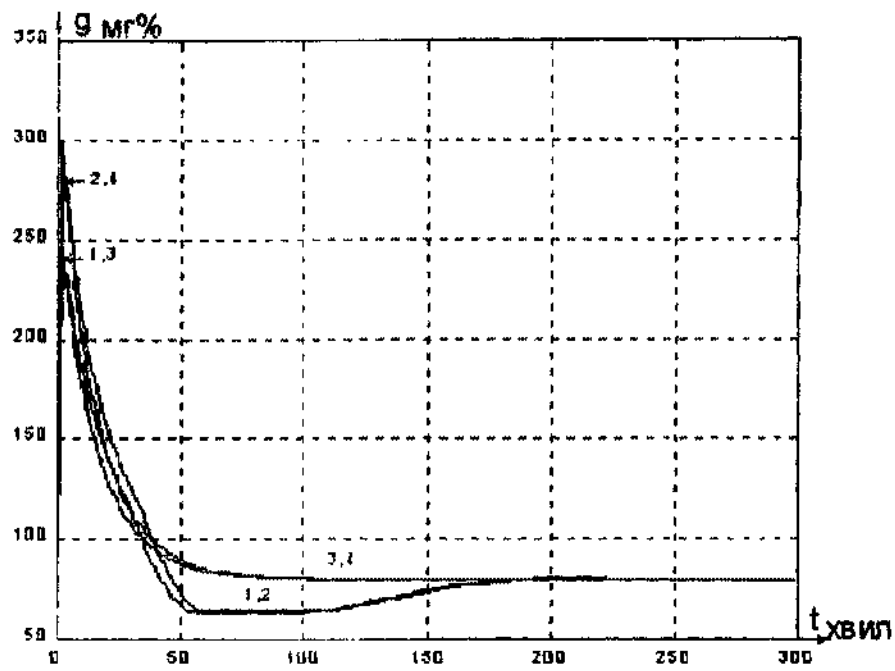


Fig. 2

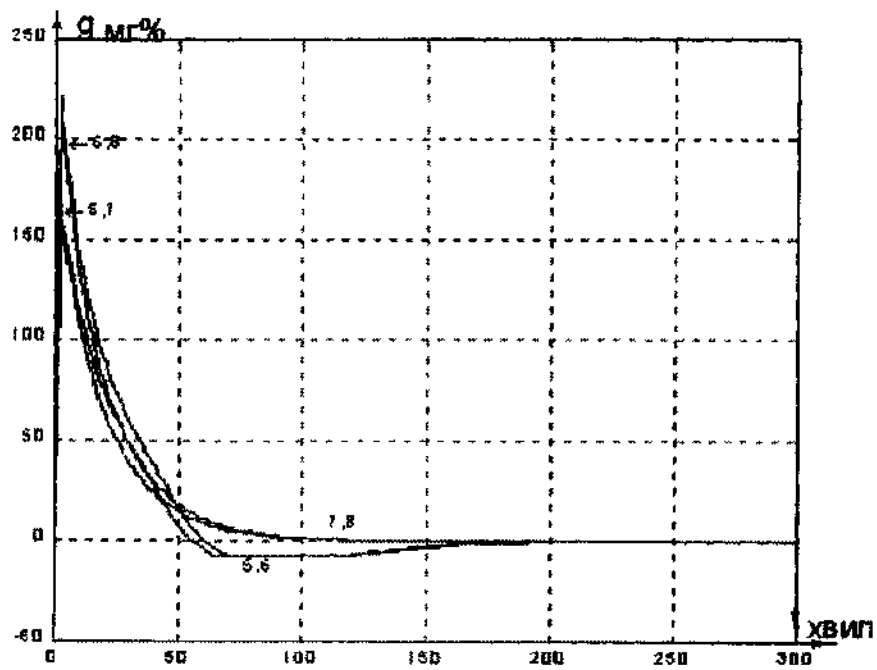


Fig. 3

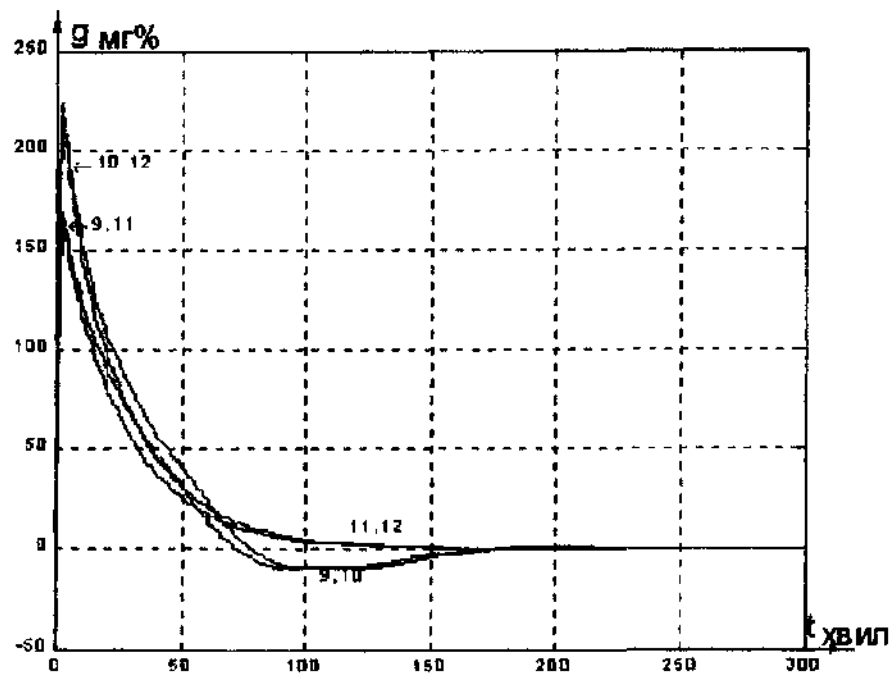


Fig. 4

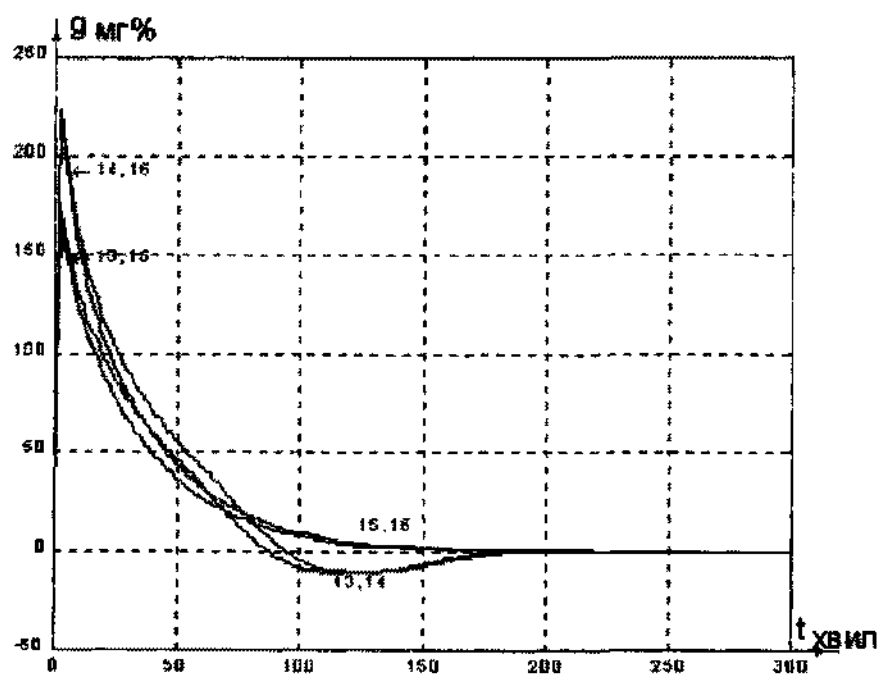
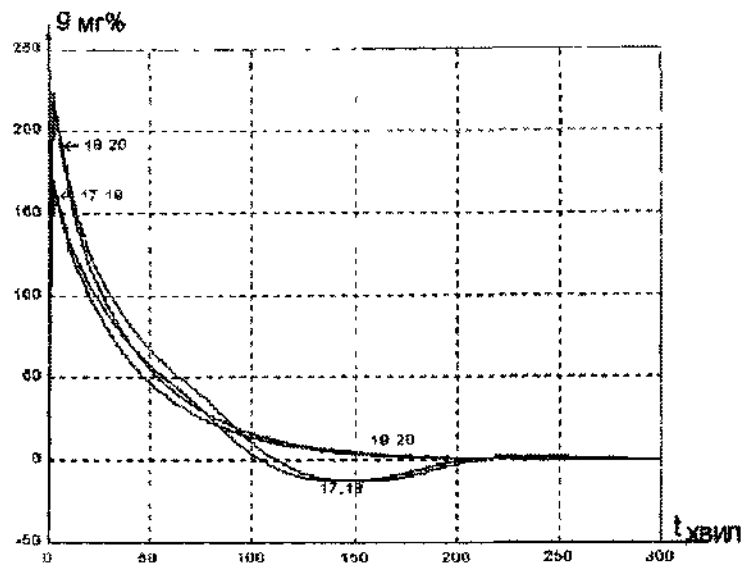
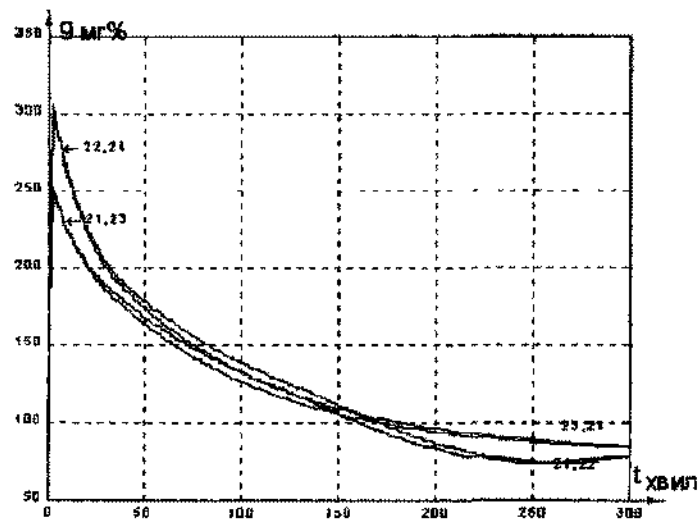


Fig. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71