

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ

Соловйова Ольга Ігорівна

УДК 615.47:616-07

МЕТОД ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ НА ОСНОВІ КОМП'ЮТЕРНОГО  
МОДЕЛЮВАННЯ

Спеціальність 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата технічних наук

Харків – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті радіоелектроніки  
Міністерства освіти і науки України (61166, м. Харків, пр. Леніна, 14)

Науковий керівник: кандидат технічних наук, професор  
Мустицов Микола Петрович,  
Харківський національний університет ім.  
В.Н.Каразіна, професор кафедри фізичної і біо-  
омедичної електроніки та комплексних інфор-  
маційних технологій

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор  
Піротті Євген Леонідович,  
Національний технічний університет “ХПІ”,  
професор кафедри комп’ютерної математики  
та математичного моделювання

кандидат технічних наук  
Тимчик Сергій Васильович,  
Вінницький національний технічний універси-  
тет, доцент кафедри проектування медико-  
біологічної апаратури

Захист відбудеться «28» січня 2014 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради К 64.052.05 при Харківському національному університеті радіоеле-  
ктроніки за адресою: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 14.

---

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського національного уні-  
верситету радіоелектроніки, пр. Леніна, 14, м. Харків, 61166

Автореферат розісланий «\_\_\_» грудня 2013 р.

Вчений секретар  
Спеціалізованої вченої ради

Лисицька І.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Дисертацію присвячено розробці комп'ютерних автоматизованих методів підвищення ефективності медичної діагностики за клінічними даними, отриманими традиційними лабораторними засобами, а також програмному вирішенню методичних питань доведення отриманих технічних результатів до масової практики. Актуальність теми роботи обумовлена як потребами самої медицини в ефективних об'єктивних методах ранньої діагностики дуже поширених неінфекційних захворювань, які навіть у латентній формі супроводжуються небезпечними пізніми ускладненнями, так і необхідністю в розробці біотехнічних систем (БТС) медичного призначення нового покоління з глибокою обробкою клінічних даних на основі математичних моделей відповідних фізіологічних процесів.

У дисертації запропоновані технічні рішення цих питань шляхом розробки комп'ютерних методів обробки традиційних клінічних даних з метою видобутку з них прихованої додаткової досі недоступної інформації та продемонстрована їх ефективність на прикладі ранньої діагностики цукрового діабету 2 типу (ЦД2) – найбільш поширеного неінфекційного захворювання в Україні й у світі, яке навіть у латентній формі порушення толерантності до глюкози (ПТГ) супроводжується тими ж самими небезпечними пізніми ускладненнями.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертаційної роботи й отримані у ній результати відповідають проблематиці д/б НДР, яка проводиться у Харківському національному університеті радіоелектроніки (ХНУРЕ) по комплексній д/б НДР №128 "Моделювання процесів діагностики, терапії та забезпечення життя людини" (№ ДР 0101U001946), підрозділ №128-6 "Розробка методів індивідуального комп'ютерного підбору програм інсулінотерапії та ранньої комп'ютерної діагностики цукрового діабету на основі математичних моделей вуглеводного обміну".

**Мета та задачі дослідження.** Метою дисертаційної роботи є розробка методів підвищення ефективності об'єктивної медичної діагностики комп'ютерними засобами обробки клінічних даних на прикладі виявлення латентної форми ЦД2.

У відповідності з поставленою метою сформульовані й розв'язані такі задачі:

- аналіз існуючих методів підвищення ефективності медичної діагностики за традиційними клінічними даними;
- аналіз характеру глікемічних даних перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ), відомих об'єктивних критеріїв їх діагностичної обробки для раннього виявлення ЦД2, відповідності результатів їх застосування експертній діагностиці ендокринолога та вдосконалення цих критеріїв;
- побудова математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну, яка враховує інсулінорезистентність тканин та придатна для проведення ранньої диференціальної діагностики ЦД2;

- побудова імітаційної моделі динаміки чисельності пацієнтів, яких необхідно обстежити у поточному році у скринінгу населення умовного регіону на латентну форму ЦД2;
- перевірка запропонованих моделей на клінічних даних та проведення з ними числових модельних експериментів;
- побудова штучної нейронної мережі (ШНМ), призначеної для діагностики ПТГ;
- розробка методів і способів об'єктивної ранньої діагностики ЦД2;
- розробка рекомендацій до медико-технічних вимог для проектування БТС ранньої діагностики ЦД2.

**Об'єкт дослідження:** регуляторні процеси вуглеводного обміну, порушення в яких призводять до ЦД2.

**Предмет дослідження:** математичні моделі системи регуляції вуглеводного обміну та комп'ютерні методи обробки даних ПТТГ, які характеризують її стан.

**Методи дослідження.** Методи класифікації об'єктів на основі ШНМ, методи структурної і параметричної ідентифікації імітаційних математичних моделей для адекватного відтворення експериментальних даних, аналітичні й числові методи розв'язку диференціальних рівнянь з аргументом, що спізнюється, методи статистичного аналізу клінічних даних і результатів їх комп'ютерної модельної обробки.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у наступному:

1. Вперше запропоновано метод обробки даних ПТТГ, який базується на розробленому інтегральному логічному критерії (ІЛК), що дозволило підвищити ефективність діагностики ПТГ.

2. Вперше побудована математична модель системи регуляції вуглеводного обміну, яка враховує вікову інсулінорезистентність тканин, що дозволило проводити диференціальну діагностику ПТГ.

3. Вперше розроблено метод ранньої діагностики ЦД2, який базується на сумісному застосуванні запропонованої математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну з врахуванням вікової інсулінорезистентності тканин, оригінального ІЛК та побудованої ШНМ, що дозволило підвищити ефективність ранньої діагностики ЦД2.

4. Вперше побудована імітаційна модель динаміки чисельності пацієнтів, що обстежуються, при проведенні безперервного вибіркового скринінгу населення на ЦД2, що дозволило провести попередню оцінку його обсягу.

**Практичне значення отриманих результатів.**

1. Розроблено автоматизований програмний модуль "EARLYDIAGN-DM2" ранньої діагностики ЦД2 на основі комп'ютерної модельної обробки даних ПТТГ (акт впровадження в Інституті проблем ендокринної патології АМН України імені В.Я. Данилевського).

2. Розроблено програмний модуль вирішення задачі діагностики, який базується на використанні ШНМ (акт впровадження в Харківському міжобласному центрі клінічної генетики і пренатальної діагностики).

3. Розроблено спосіб об'єктивної діагностичної інтерпретації даних ПТТГ на основі ІЛК для ранньої діагностики ПТГ (патент України №76126).

4. Розроблено спосіб оцінки щорічних матеріально-технічних затрат на скринінг населення на ЦД2 на базі імітаційної моделі динаміки обсягу пацієнтів, що обстежується (акт впровадження в Інституті проблем ендокринної патології АМН України ім. В.Я. Данилевського).

5. Розроблено рекомендації до медико-технічних вимог для проектування БТС ранньої діагностики ЦД2 на основі програмного модулю "EARLYDIAGN-DM2".

6. Отримані у дисертації результати запроваджені в навчальному процесі в ХНУРЕ (акт впровадження в навчальний процес ХНУРЕ).

**Особистий внесок здобувача.** Основні результати досліджень, подані у дисертації, отримані автором самостійно й опубліковані у працях [1 – 3]. У статтях, опублікованих у фахових виданнях [4 – 13], і в монографії [14], написаних у співавторстві, пошукачу належать особисто: у [4] – розробка структури медичної діагностичної системи; у [5] – розробка діагностичної системи на базі ШНМ; у [6] – ідея та реалізація агрегації відомої моделі ПТТГ без втрати її адекватності; у [7] – введення в модель системи регуляції вуглеводного обміну параметрів вікової інсулінорезистентності тканин; у [8] – розробка числових методів розв'язку диференціальних рівнянь з аргументом, що спізнюється; у [9] – проведення числового аналізу моделі гомеостатичної системи; у [10] – побудова алгоритмічної імітаційної моделі динаміки чисельності пацієнтів у скринінговому обстеженні населення на ЦД2; у [11] – проведення числового аналізу диференціального рівняння з аргументом, що спізнюється; у [12] – проведення числового аналізу математичної моделі гомеостатичної саморегуляції; у [13] – розробка ШНМ для обробки даних ПТТГ; у [14] – проведення числового аналізу математичної моделі гомеостатичної саморегуляції.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на XXIV Міжнародній науково-технічній конференції "Проблеми електроніки" (НГУУ "КПІ", 2004); на 3-му Міжнародному радіоелектронному форумі "Прикладная радиоэлектроника: состояние и перспективы развития" (Харків, 2008); на VIII Міжнародній науковій конференції "Наука и образование" (Кемерово – Белово, 2010); на Міжнародній науково-практичній конференції "Научные достижения и их практическое применение. Современное состояние и пути развития '2012" (Одеса, 2012), а також на багатьох інших Міжнародних і регіональних наукових конференціях, що відображено в публікаціях пошукача.

**Публікації.** Основні результати дисертації опубліковані в 28 друкованих працях автора [1 – 28], зокрема в виданнях України, що входять до міжнародних науко-метричних баз [1], в спеціалізованих виданнях з переліку ВАК України [2

– 13], в монографії [14], в патенті України [28], а також у 13 інших виданнях [15 – 27].

**Структура та обсяг дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота складається з переліку умовних позначень, вступу, п'яти розділів основної частини і висновків на 148 сторінках, списку використаних джерел з 165 найменувань на 16 сторінках та з 9 додатків на 81 сторінках. Дисертація має 31 рисунок, 16 таблиць. Загальний обсяг роботи – 246 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Вступ** містить обґрунтування актуальності теми дисертаційної роботи, формулювання мети і задач дослідження, наукової новизни, практичної цінності отриманих результатів, дані про публікації автора та особистий його внесок у них, про апробацію результатів роботи.

**У першому розділі дисертації** проведено аналіз існуючих діагностичних критеріїв, комп'ютерних методів обробки клінічних даних з метою підвищення ефективності медичної діагностики; досліджено існуючу у медицині та медичному приладобудуванні задачу недостатньої точності та вірогідності об'єктивної медичної діагностики за лабораторними даними і можливі технічні шляхи її підвищення. Ці дані є найбільш ваговою та об'єктивною складовою діагностичного висновку лікаря і їх значення та використання у медицині буде тільки зростати. До зазначеного напрямку досліджень прилягає й рішення супутніх питань доведення технічних засобів медичної діагностики до масової клінічної практики, зокрема у процесі скринінгового обстеження населення на латентні форми захворювань.

Як з'ясовано у першому розділі дисертації, клінічні медичні дані, побічні з одного боку, а з другого – інтегральні, безпосередньо непридатні для винесення за ними об'єктивного вірогідного діагностичного висновку. Однак, їх використання у своїй роботі лікарями-експертами свідчить про те, що в них є прихована діагностична інформація, яку доцільно видобути з них у явному вигляді для її застосування в об'єктивній медичній діагностиці. Найбільш перспективними підходами для цієї справи виявилися обробка клінічних даних засобами математичного моделювання та нейромережних технологій.

ШНМ у визначеному сенсі аналогічна нервовій системі людини. Її можна настроїти ("навчити") на експертних діагнозах досвідченого лікаря з відповідними об'єктивними кількісними лабораторними даними пацієнтів. При цьому, як показала практика використання ШНМ у багатьох інших випадках, вона у подальшому має бути спроможною до виявлення прихованих закономірностей, тобто показувати той же рівень діагностики, що і сам експерт.

Ідея застосування персоніфікованої математичної моделі фізіологічної системи організму пацієнта для діагностики її стану і визначення її відхилення від норми полягає в перерахунку при модельній комп'ютерній обробці традиційних клінічних даних з побічним, інтегральним характером у значення фізіологічних

параметрів, які мають безпосередній діагностичний сенс, і побудові на цій основі об'єктивної системи діагностики відповідного захворювання.

Провести порівняння можливостей нейромережньої та комп'ютерно-модельної обробки клінічних даних для отримання з них прихованої діагностичної інформації вбачалося доцільним на прикладі діагностики латентної форми ЦД2. Це обумовлено, насамперед, найбільш значними результатами в математичному моделюванні біосистем, досягнутими зараз саме для відповідної системи регуляції вуглеводного обміну в організмі людини, порушення у роботі якої призводять до цукрового діабету, а також великою медико-соціальною проблемою з проведення ранньої діагностики цього захворювання.

Також у першому розділі дисертації проведено аналіз загальних проблем ранньої діагностики латентного ЦД2 за даними ПТТГ і наведено огляд доцільних для застосування у роботі засобів ШНМ і математичного моделювання.

Існуючий зараз високий рівень поширеності ЦД2, його постійне зростання в останні десятиріччя розширили і задачу об'єктивної діагностики цього захворювання. Зараз в усіх розвинутих країнах вводять систему загального щорічного скринінга населення на ЦД2, подібну до вже традиційної системи флюорографії на легеневу форму туберкульозу. Оскільки для України витрати на введення такого загального скринінгу зараз непосильні, в Інституті проблем ендокринної патології АМН України ім. В.Я. Данилевського розробили схему вибіркового його проведення, яка має забезпечити зниження щорічного обсягу обстеження без погіршення його якості. Ця схема виявилася настільки складною, що кількісно оцінити за нею обсяг необхідної роботи, без чого скринінг на ЦД2 не можна затвердити у якості державної програми, виявилось неможливим без залучення методів імітаційного моделювання.

**У другому розділі дисертації** побудовані математична модель системи регуляції вуглеводного обміну з врахуванням вікової інсулінорезистентності тканин та імітаційна модель динаміки чисельності пацієнтів, що обстежуються, при проведенні безперервного вибіркового скринінгу населення на ЦД2, а також розроблена ШНМ, придатна для ефективного розпізнавання латентної форми ЦД2.

З технічної точки зору задача ранньої діагностики ЦД2 є задачею класифікації стану нейрогормонального механізму регуляції вуглеводного обміну на НОРМУ та ПТГ з перекриттям симптоматики. Тому для її вирішення, враховуючи успішний досвід з використання ШНМ, в дисертації була обрана структура ШНМ з прямим розповсюдженням сигналу й оберненим поширенням похибки, з трьома нейронами у прихованому прошарку. Вона була "навчена" на прикладах даних ПТТГ з відповідними експертними діагнозами. Відомо, що ШНМ, яку достатньо добре "навчили" на прикладах з діагнозами експерта та даними, на основі яких він приймав свій висновок, у принципі, має відтворювати діагностику того ж рівня і на нових подібних даних.

Для можливості комп'ютерної обробки клінічних даних ПТТГ була побудована також математична модель системи регуляції вуглеводного обміну люди-

ни з врахуванням вікової інсулінорезистентності тканин, яка після її індивідуалізації до пацієнта, що обстежується, дозволяє перерахувати ці побічні клінічні дані, які вдається виміряти, на нові дані, недоступні для вимірювання, однак безпосередньо необхідні для проведення діагностики.

Швидка циркуляція крові по замкненому кровоносному руслу протягом однієї хвилини дозволила обмежитися однокомпаратментним підходом, за яким це русло уявляється однорідною областю з концентрацією глюкози у ній такій, якою вона у дійсності є тільки на периферії. Для спрощення було застосовано функціонально-структурний підхід, за яким структуризація і деталізація математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну проводиться не в морфологічному, а лише у функціональному аспекті. При цьому описується динаміка зміни тільки глікемії на периферії, яку можна практично виміряти, з опосередкованим врахуванням через неї усіх інших істотних чинників

Глюкоза є універсальним енергоносієм в організмі людини. Усі протилежно спрямовані процеси надходження глюкози у кров і її елімінації із крові, динамічна рівновага яких забезпечує встановлення визначеного рівноважного  $g_b$  рівня глікемії  $g(t)$ , відбуваються в організмі людини безперервно з деякими інтенсивностями, які за кінцевим рахунком визначаються самою величиною  $g(t)$ , докладніше її відхиленням  $y(t) = g(t) - g_b$  від  $g_b$ . Тому у подальшому при складанні рівняння балансу рівня глікемії будемо враховувати тільки ці додаткові інтенсивності процесів, які підвищують або знижують його. Це відноситься, насамперед, до головного регуляторного фактору вуглеводного обміну – до інсуліну. Відомо, що інсулін, сприяючи утилізації глюкози, сам при цьому не витрачається подібно каталізатору, однак він елімінується: спонтанно розпадається (інактивується) з інтенсивністю, пропорційною його наявній кількості, та виводиться із крові з сечею. Як вже було встановлено попередниками, гіпоглікемізуюча дія інсуліну обумовлена не його рівнем у крові  $i(t)$ , а інтенсивністю його надходження у кров  $i'_{секр}(t)$ . У відповідності з попереднім її ми також представимо у вигляді суми інтенсивності "базальної" секреції інсуліну  $i'_{секрb}(t)$ , яка забезпечує встановлення базального рівня глікемії  $g_b$  і не має інтересу у нашій постановці задачі, й додаткової інтенсивності секреції  $j'_{секр}(t)$ :

$$i'_{секр}(t) = i'_{секрb}(t) + j'_{секр}(t).$$

Тоді, спрощуючи, можна вважати, що тканини (кожна їх клітина) споживають глюкозу із крові лише при перевищенні її базального рівня частково завдяки дифузії, а в основному біохімічним шляхом, який регулюється інсуліном. При цьому більшість тканин використовують її як на поточне споживання, так і на власну акумуляцію у вигляді глікогену (у процесі глікогенеза), який потім при зниженні рівня глікемії обертається знову у глюкозу у процесі глікогеноліза. До



того ж у разі необхідності вони можуть використовувати для життєзабезпечення й інші неуглеводні компоненти.

Таким чином, інтенсивності усіх ендогенних фізіологічних процесів, які у сукупності формують рівень глікемії, регулюються нейрогормональними засобами, діяльність яких, у свою чергу визначається рівнем глікемії і динамікою його зміни. Тобто існує механізм саморегуляції рівня глікемії, який приводить його до базального рівня при довільних відхиленнях від нього.

У результаті проведеного аналізу було побудовано рівняння балансу глікемії:

$$y'(t) = f(t) - \gamma_1 \cdot \alpha \cdot f(t) - \gamma_2 \cdot \beta \cdot Es(y(t - \gamma_3 \cdot \tau - 1)) + \beta_k \cdot Es(-y(t - \tau_k - 1)) - \lambda \cdot Es(y(t - 1)) - \rho \cdot Es(g(t - 1) - g^*), \quad t \geq 0, \quad (1)$$

у якому введені позначення  $Es(z) = z e(z)$ , де  $e(z)$  – одинична функція Хевісайда, і  $f(t)$  – інтенсивність надходження глюкози в кров із кишечника при її пероральному прийомі. Як відомо, при одноразовому тестовому глюкозному навантаженні й при споживанні їжі функція  $f(t)$  добре апроксимується трапеційним імпульсом із експоненціально спадаючим заднім фронтом:

$$f(t) = H \cdot \begin{cases} 0, & t < 0, \\ t/d, & 0 \leq t < d, \\ 1, & d \leq t < T, \\ \exp(-m(t - T)), & t \geq T, \end{cases} \quad (2)$$

де  $H$  – його максимальна інтенсивність,  $d$  – тривалість переднього фронту,  $T$  – тривалість переднього фронту й стілоподібної вершини разом,  $m$  – параметр інтенсивності експоненціального спадання заднього фронту імпульсу. У нормі для стандартного ПТТГ ці параметри мають такі значення:

$$d = 5 \text{ мин}, \quad m = 0.1 \text{ мин}^{-1}, \quad T = 35 \text{ мин}, \quad H = 26,10 \text{ мг\%мин}^{-1}. \quad (3)$$

Рівняння (1) належить до класу диференціальних рівнянь 1-го порядку з аргументом, що спізнюється. Для однини розв'язку воно доповнюється початковою функцією

$$y(t) = \psi(t), \quad -l \leq t < 0. \quad (4)$$

на проміжку часу довжиною  $l = \max(1, \tau, \tau_k)$ , який передує початковому – нульовому моменту. У даному разі у зв'язку з гомеостатичним базальним станом системи регуляції вуглеводного обміну, до моменту перорального глюкозного навантаження, функція  $\psi(t) \equiv 0$ .

Усі 12 параметрів математичної моделі (1) – (4)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$ ,  $\beta_k$ ,  $\tau_k$ ,  $\lambda$ ,  $g_b$ ,  $\rho$ ,  $g^*$  мають конкретний фізіологічний сенс. Параметр  $\alpha$  характеризує інтенсивність першої фази секреції інсуліну підшлунковою залозою; параметр  $\beta$  – інтенсивність її другої фази; параметр  $\tau$  – інерційність секреції її другої фази; параметри  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  описують, відповідно, сприйнятливості першої

фази секреції інсуліну тканинами організму пацієнта, її другої фази і вплив на запізнення у сприйнятливості останньої з них; параметр  $\beta_k$  інтегрально характеризує інтенсивність секреції й сприйнятливості контррегуляторних гормонів, параметр  $\tau_k$  – запізнення в їх секреції; параметр  $\lambda$  – характеризує інтенсивність інсулінонезалежної утилізації глюкози; параметр  $\rho$  характеризує інтенсивність глюкозурії (проходження глюкози в сечу при перевищенні ниркового порога глюкозурії  $g^*$ ). Одиниця, присутня в аргументах функцій залежності від часу у рівнянні (1), обумовлена таким терміном циркуляції крові по замкненому кровоносному руслу.

Оскільки кількість параметрів моделі (1) – (4) є надлишковою для її параметричної ідентифікації як з точки зору максимум 5 – 6 традиційних вимірів глікемії у пацієнта при ПТТГ, так і у зв'язку з можливостями комп'ютерів середнього класу потужності, які передбачається використовувати у майже реальному масштабі часу у клінічній практиці, було проведено її деяку агрегацію. Крім того, позначивши значення параметрів  $\gamma_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) здорового пацієнта віком у 21 – 30 років, у якого, за визначенням, відсутня інсулінорезистентність тканин, як  $\gamma_{iH}$  ("нормальні"), нормуємо на них довільні значення  $\gamma_i$ :  $\gamma_i / \gamma_{iH} = \chi_i$ . При цьому очевидно, що ці відносні вікові зміни сприйнятливості інсуліну тканинами будуть дорівнювати одиниці у пацієнта віком 21 – 30 років. Підставивши вирази параметрів  $\gamma_i$  через параметри  $\chi_i$  в рівняння (1), (2) і ввівши позначення  $\gamma_{1H}\alpha = \check{\alpha}$ ,  $\gamma_{2H}\beta = \check{\beta}$ ,  $\gamma_{3H}\tau = \check{\tau}$  приведемо його до вигляду:

$$\begin{aligned} y' &= \varphi(t) = (1 - \chi_1 \cdot \check{\alpha}) \cdot f(t) - \chi_2 \cdot \check{\beta} \cdot y(t - \chi_3 \cdot \check{\tau} - 1) - k \cdot Es(y(t - 1)), \quad t \geq 0, \\ y(t) &= \psi(t) = 0, \quad -\tau \leq t < 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Параметри цієї моделі мають такий сенс:  $\check{\alpha}$  – інтегрально характеризує інтенсивність першої (гострої) фази секреції інсуліну підшлунковою залозою і її сприйнятливості тканинами у нормі, аналогічний сенс мають параметри  $\check{\beta}$  і  $\check{\tau}$  для другої фази секреції інсуліну: для її інтенсивності і спізнювання, відповідно. Коефіцієнти  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$  перед ними описують їх вікові зміни, обумовлені інсулінорезистентністю тканин. Параметр  $k$  інтегрально характеризує інтенсивність інсуліннезалежної утилізації глюкози.

У другому розділі дисертації було побудовано також імітаційну алгоритмічну модель щорічного обсягу скринінгового обстеження населення умовного регіону (УР) країни на латентний ЦД2, спираючись на схему, запропоновану ендокринологами. За цією моделлю  $\mu_l$  питома вага всіх пацієнтів, яких необхідно обстежити в  $l$  рік скринінгу в населенні УР визначається за формулою:

$$\begin{aligned} \mu_l = & (1-\alpha) \cdot q_{45}^l + \sum_{i=0}^{l-1} v_{li} + (1-\beta) \cdot \sum_{j=1}^{\lfloor l/3 \rfloor} q_{45+3j}^l + \\ & + \frac{1}{2} (2 - \text{mod}_3 l) \cdot (1 - \text{mod}_3 l) \cdot (1-\beta) \cdot q_{45+1+l}^l, \quad l = 0, 1, 2, 3, \dots \end{aligned} \quad (6)$$

Тут задля зручності формалізації початковий рік скринінгу було позначено як “нульовий”;  $v_{li}$  – питома вага обстежених у  $l$ -му році з факторами ризику (ФР), виявленими в  $i$ -й рік ( $i = 0, 1, 2, 3, \dots, l-1$ ).  $\alpha$  і  $\beta$  – середня відносна розповсюдженість ЦД і ЦД разом з факторами ризику ЦД, відповідно, у осіб віком 45 років і більше. За медико-статистичними даними  $\alpha = 0,1$ ,  $\beta = 0,3$ .  $q_k^l$  ( $q_{k+}^l$ ) – питома вага в населенні УР у  $l$ -му році скринінгу осіб віку  $k$  років ( $k$  років і старіших),  $\lfloor l/3 \rfloor$  означає цілу частину відношення  $l/3$ , а  $\text{mod}_3 l$  – залишок від ділення числа  $l$  на 3, при цьому множник перед  $q_{45+1+l}^l$  забезпечує обнулення цієї складової у роки, номер яких не є кратним 3.

**У третьому розділі дисертації** проведено числовий аналіз математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну (5), її параметричної ідентифікації та дослідження властивостей і сенсу її параметрів, зокрема параметрів вікової інсулінорезистентності тканин, що частково відображено на рис. 1.

Метод числового аналізу запропонованої моделі полягає в традиційному переході до сіточних функцій дискретного аргументу у вузлах різницевої сітки та знаходженні їх значень у нових вузлах через вже відомі їх значення у попередніх завдяки наявності запізнення.

Для підвищення швидкості параметричної ідентифікації математичної моделі (5) запропоновано її поетапне проведення. Спочатку треба її провести за клінічними даними пацієнта у віці 21 – 30 років, коли завчасно відомі значення  $\chi_{1n} \equiv 1$ ,  $\chi_{2n} \equiv 1$ ,  $\chi_{3n} \equiv 1$ , які можна назвати нормальними, і знайти  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $k$  і  $\tau$ . Потім за його клінічними даними іншого віку можна визначити відповідні значення параметрів  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ .

Проведення такої параметричної ідентифікації моделі (5) потребує знання клінічних даних ПТТГ пацієнта, отриманих у різні роки його життя. Їх віддаленим аналогом можна вважати наведені у літературі дані ПТТГ у практично здорових пацієнтів, усереднені по усім віковим групам з кроком 10 років.

Їх можна інтерпретувати як дані, отримані на одному ”середньому” здоровому пацієнті у різні роки його життя. У нього можуть бути лише типові вікові порушення у сприйнятливості інсуліну, які умовно можна називати ”нормальними”.

При проведенні численних числових експериментів з імітаційною моделлю (5) і дослідженні властивостей її параметрів було встановлено однозначну відповідність між їх значеннями та її розрахунковою кривою.

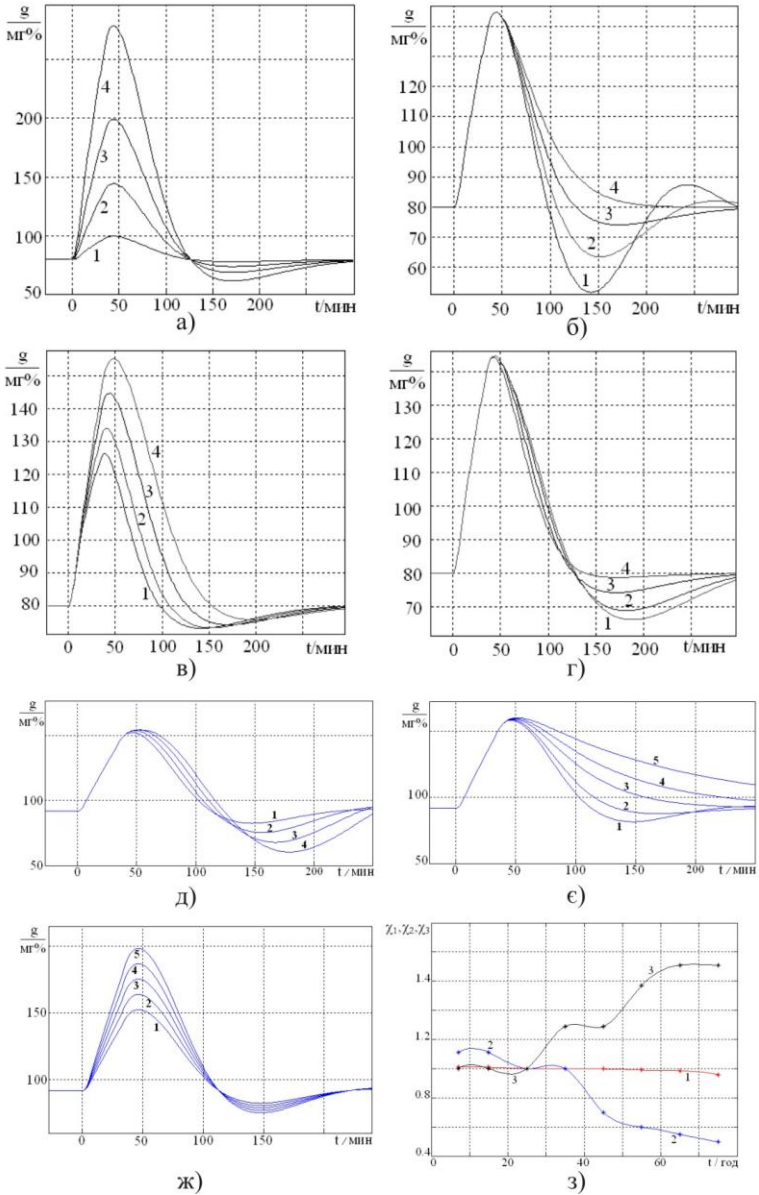


Рис.1 Сімейства модельних глікемічних кривих за параметрами: а)  $\alpha$ , б)  $\beta$ , в)  $\kappa$ , г)  $\tau$ , д)  $\chi_3$ , е)  $\chi_2$ , ж)  $\chi_1$  та інтерполяція часової залежності значень параметрів сприйнятливості інсуліну тканинами: з)

Це забезпечило можливість проведення ефективної ідентифікації параметрів моделі за клінічними даними ПТТГ, узятыми з літератури, та отриманими в клініці Інституту проблем ендокринної патології АМН України.

При цьому отримані значення параметрів моделі, індивідуалізованої до пацієнта, можуть бути об'єктивними характеристиками стану системи регуляції вуглеводного обміну у нього.

**У четвертому розділі дисертації** розроблено ІЛК у вигляді формули алгебри логіки та запропоновано метод обробки за ним даних ПТТГ пацієнта для ранньої діагностики ЦД2. Розроблені також ще два аналогічні за метою діагностичні методи, засновані на використанні побудованих для цього у другому розділі математичної моделі системи регуляції вуглеводного обміну з врахуванням вівкової інсулінорезистентності тканин та ШНМ.

Для визначення ефективності запропонованих у дисертації технічних об'єктивних засобів ранньої діагностики ЦД2 було використано глікемічні дані ПТТГ 185 пацієнтів, отримані у клініці Інституту проблем ендокринної патології АМН України, з поставленим експертним діагнозом НОРМА (98) та ПТГ (87), який зараз є загально визнано найбільш точним.

Для розуміння роботи нейромережного класифікатора на глікемічних даних ПТТГ було попередньо проаналізовано їх характер, логіка постановки експертного висновку, його відповідність відомим діагностичним критеріям, а також питання перетину множин даних ПТТГ, відповідних НОРМІ і ПТГ, різних пацієнтів у визначений момент часу. Доцільно було також обґрунтувати або спростувати запропоновану медиками редукцію ПТТГ.

Було з'ясовано, що реальна рання експертна діагностика ЦД2 прямо не спирається на відомі діагностичні логічні критерії за даними ПТТГ, що експертні діагностичні інтервали станів НОРМА і ПТГ в усі моменти вимірювання глікемії перетинаються у більшій чи у меншій мірі. Найменше вони перетинаються на 30, 60 та 120 хвилинах тесту, тому виміри у ці моменти є найбільш важливими для діагностики ПТГ. Проведений статистичний аналіз, як точковий, так і інтервальний, підтвердив ці висновки.

Для навчання ШНМ були використані дані ПТТГ пацієнтів з відомими експертними діагнозами НОРМА (50 прикладів) і ПТГ (40 прикладів). На решті прикладів: з діагнозом НОРМА (48 прикладів) і з діагнозом ПТГ (47 прикладів) проводилося тестування ШНМ для з'ясування ефективності нейромережньої ранньої діагностики ЦД2.

Було обчислено ймовірність виявлення ШНМ станів НОРМА й ПТГ: 97,9% і 95,7%, а також відповідні довірчі інтервали на рівні 99%, які практично містять майже 100% ймовірність:  $85,9\% < p_N^{0,99} < 100\%$ ,  $85,4\% < p_{НТГ}^{0,99} < 99,5\%$ .

Тобто "навчена" на прикладах з глікемічними даними ПТТГ та відповідними експертними діагнозами ШНМ у подальшому дозволяє проводити ранню діагностику ЦД2 на нових тестових прикладах практично на тому ж високому

рівні, що і сам експерт. При цьому ця діагностика на основі ШНМ на відміну від експертної діагностики є об'єктивною і може бути автоматизована.

Звідси випливає також, що експерт-ендокринолог при винесенні свого діагностичного висновку керується в основному саме глікемічними даними ПТТГ пацієнта, що в них, незважаючи на неефективність їх аналізу за відомими об'єктивними діагностичними критеріями, є прихована діагностична інформація, яку ендокринологом на основі тривалого клінічного досвіду вдається здобувати.

При аналізі недоліків цих відомих діагностичних критеріїв було сформульовано новий інтегральний логічний критерій (7)

$$p((k_1 < \alpha_1) \wedge (k_2 < \alpha_2) \wedge (k_3 < \alpha_3)) = \begin{cases} 1 & (\text{НОРМА}), \\ 0 & (\text{ПТГ}), \end{cases} \quad (7)$$

який дозволяє проводити впевнене розпізнавання ПТГ, за ефективністю наближене до експертної діагностики ендокринолога і навченої ШНМ. Тут  $p(A)$  – значення висловлювання  $A$ , яке дорівнює 1 або 0, що є відповідним діагностичним висновком НОРМА і ПТГ;  $A \wedge B$  – кон'югація висловлювань  $A$  і  $B$ ;  $k_1 = g_b$ ,  $k_2 = g_{\max}/g_b$  ( $g_{\max} = \max(g_{30}, g_{60})$ ),  $k_3 = g_{120}/g_b$  – діагностичні параметри;  $\alpha_1 = 100\text{мг}\%$ ,  $\alpha_2 = 1,6$ ,  $\alpha_3 = 1,04$  – їх граничні значення.

За ІЛК (7), на який було отримано патент України на корисну модель [28], висновок НОРМА приймається при виконанні (істинності) таких трьох умов:  $g_b < 100\text{мг}\%$ ;  $g_{\max}/g_b < 1,6$ ;  $g_{120}/g_b < 1,04$ ; у разі порушення (хибності) хоча б однієї з них приймається висновок про ПТГ.

З проведеного аналізу можна зробити також важливий практичний висновок для вдосконалення схеми проведення ПТТГ з метою отримання за ІЛК ефективної ранньої діагностики ЦД2. Для цього необхідно мати дані ПТТГ тільки на нульовій, 30, 60 (одне із значень  $g_{30}$  або  $g_{60}$  визначає величину  $g_{\max}$ ) і на 120 хвилині.

Для побудови метода ранньої діагностики ЦД2 на основі комп'ютерно-модельної обробки клінічних даних ПТТГ попередньо було проведено мінімізацію чисельності діагностичних параметрів моделі (5). По-перше, оскільки малоймовірні одночасні патології системи регуляції вуглеводного обміну та функції всмоктування задля усунення неоднозначності в трактовці даних ПТТГ, обумовленій ентегральними завданнями, допустимо було обмежитися випадком нормальної функції всмоктування (2).

Однак при цьому залишається ще одна неоднозначність у відповідності між глікемічною кривою ПТТГ, побудованою за моделлю (5) і набором параметрів  $g_b$ ,  $\bar{\alpha}$ ,  $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\tau}$ ,  $k$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ . Дійсно, як легко бачити, розрахункова глікемічна крива ПТТГ практично взаємно однозначно визначається параметрами  $g_b$  і  $k$ , а також добутками параметрів  $(\chi_1 \cdot \bar{\alpha})$ ,  $(\chi_2 \cdot \bar{\beta})$  і  $(\chi_3 \cdot \bar{\tau})$ . При цьому параметри

$\check{\alpha}$ ,  $\check{\beta}$ ,  $\check{\tau}$  характеризують секрецію інсуліну підшлунковою залозою, а їх співмножники – його сприйнятливість тканинами.

Тому ця модель (5) при обробці глікемічних даних ПТТГ пацієнта, на жаль, не дозволяє одночасної діагностики секреції інсуліну підшлунковою залозою у нього по значенням параметрів  $\check{\alpha}$ ,  $\check{\beta}$ ,  $\check{\tau}$ ,  $k$  і сприйнятливості інсуліну його тканинами за значеннями параметрів  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ . Можна лише діагностувати секрецію інсуліну при нормальній його сприйнятливості, коли  $\chi_1 = \chi_2 = \chi_3 = 1$ , або діагностувати сприйнятливість інсуліну при нормальній його секреції  $\check{\alpha} = \check{\alpha}_n$ ,  $\check{\beta} = \check{\beta}_n$ ,  $\check{\tau} = \check{\tau}_n$ .

Очевидно, що перше не має широкого практичного значення, оскільки недостатність інсуліну відразу проявляється у явних ознаках діабету 1-го типу, а його надмірність може бути лише у дуже рідкому випадку інсуліноми. За виключенням цих випадків секреція інсуліну та інсуліннезалежна утилізація глюкози практично однакові в усіх пацієнтів. Значення відповідних їм параметрів були знайдені у роботі по клінічним даним здорових пацієнтів віком 21 – 30 років:

$$\check{\alpha}_n = 0,945, \check{\beta}_n = 0,018 \text{ мин}^{-1}, \check{\tau}_n = 35 \text{ мин}, k_n = 0,005 \text{ мин}^{-1}.$$

За умови цих сталих параметрів розрахункова глікемічна крива ПТТГ практично однозначно визначається вже тільки чотирма параметрів моделі (5)  $g_b$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ . Вони мають фізіологічний сенс і при настроюванні моделі за клінічними даними пацієнта їх значення характеризують сприйнятливість інсуліну тканинами, тобто за ними можна проводити діагностику ПТГ.

Як було з'ясовано у дисертації, зміна параметра  $\chi_3$  мало впливає на спадаючу ділянку розрахункової глікемічної кривої ПТТГ, тому його було виключено з першочергового набору діагностичних параметрів і покладено таким, яким він є у нормі:  $\chi_3 = 1$ . Тобто на першому етапі для діагностики ПТГ пропонується використовувати лише три параметри:  $g_b$ ,  $\chi_1$  і  $\chi_2$ .

При цьому була прийнята домовленість про інтегральний висновок по їх сукупності: інтегральний висновок про НТГ приймається у випадку, коли такий парціальний висновок є хоча би по одному з параметрів.

Парціальний висновок по  $g_b$  приймається у традиційному вигляді. Для знаходження критеріїв диференціювання глікемічних станів системи регуляції вуглеводного обміну за значеннями параметрів  $\chi_1$  і  $\chi_2$ , наведених у табл. 1, було побудовано нову ШНМ з навчанням та перевіркою на тих самих діагностичних прикладах, що були використані раніше.

При застосуванні цих критеріїв до тестової множини прикладів глікемічних даних ПТТГ з відомими експертними діагнозами була знайдена точкова (95,7%) і інтервальна ( $85,4\% < p_{KMC}^{0,99} < 99,5\%$ ) оцінки виявлення ПТГ КМС на

рівні вірогідності 99% (для порівняння такі ж оцінки для ІЛК становлять: 97,9%; 85,1% <  $p_{ІЛК}^{0,99}$  < 100,0% ).

Таблиця 1.

Критерії диференціювання станів системи регуляції вуглеводного обміну за значеннями параметрів КМС  $g_b$  (мг%),  $\chi_1$  і  $\chi_2$  (безрозмірні)

Діагноз	Значення параметрів КМС		
	$g_b$	$\chi_1$	$\chi_2$
НОРМА	60 – 100	> 1,00	$\geq 0,82$
ПТГ	100 – 120	$\leq 1,00$	< 0,82

Ці інтервали практично співпадають між собою та з такою ж оцінкою, наведеною раніше для ШНМ. Тобто, запропоновані у дисертації три об'єктивні способи діагностики ПТГ за ІЛК, за ШНМ і за КМС за своїми діагностичними можливостями його виявлення статистично не відрізняються один від одного.

При цьому існуючі виняткові похибки кожного з цих способів діагностики не повторюються іншими. Тому сумісне їх застосування з діагностичним висновком ПТГ у разі, якщо хоча б один із них діагностує його, вже забезпечує безпомилкову роботу.

Однак проблема ранньої діагностики ЦД2 полягає не тільки і навіть не стільки у виявленні у пацієнта гетерогенного стану з ПТГ. Існує необхідність у диференціальній діагностиці цього стану з певним передбаченням його подальшого можливого розвитку (стабілізація, нормалізація або перехід у явний діабет) у конкретного пацієнта, що поки не вдається ендокринологам.

Можна сподіватися, що 4 групи сполучень за параметрами  $\chi_1$  і  $\chi_2$  КМС будуть мати різні прогнози розвитку ПТГ (різні для їх ймовірністю для нормалізації, стабілізації й розвитку у явний діабет). Це можна буде перевірити тільки на основі нових клінічних даних, які мають отримати медики при проведенні у подальшому багаторічного моніторингу пацієнтів з ПТГ.

**П'ятий розділ дисертації** присвячено практичній реалізації її наукових результатів. Ефективне вирішення у попередніх розділах методологічних питань побудови і аналізу імітаційних моделей системи регуляції вуглеводного обміну і динаміки обсягу проведення скринінгового обстеження населення на латентну форму ЦД2, побудова ШНМ для її виявлення дозволило провести практичну реалізацію цих результатів у вигляді трьох комп'ютерних програм ШНМ, ІЛК, КМС та об'єднуючого їх програмного модуля "EARLYDIAGN-DM2" ранньої діагностики ЦД2, блока відповідної БТС і програмного модуля розрахунку обсягу серинінгового обстеження населення на цукровий діабет.

Запропоновані у дисертації методи раннього виявлення ЦД2 були реалізовані у вигляді програмного модуля "EARLYDIAGN-DM2" в середовищі Matlab 6.5, загальний інтерфейс якого наведено на рис. 2.



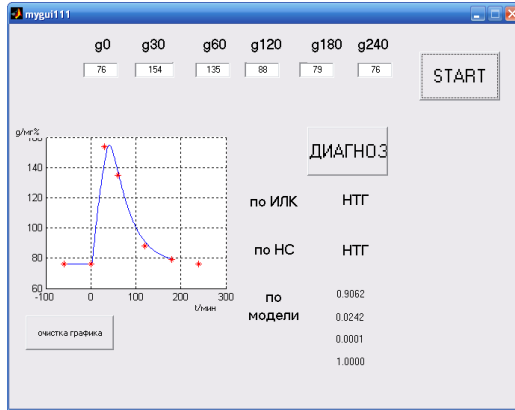


Рис. 2

Глікемічні дані ПТТГ пацієнта, який обстежується, вводяться до них вручну. На виході усі програми видають діагностичні висновки НОРМА чи ПТГ у пацієнта. Програма КМС, окрім того, видає значення параметрів моделі системи регуляції вуглеводного обміну (5), індивідуалізованої за даними ПТТГ пацієнта, і відповідну розрахункову глікемічну криву.

Діагностичні похибки цих трьох способів звичайно не співпадають між собою. Тому для підвищення впевненості розпізнавання ПТГ їх було разом застосовано в інтегральному програмному модулі "EARLYDIAGN-DM2", який дає вже 100% виявлення цієї патології. Його було випробувано і включено у склад комп'ютерної діагностичної системи у клініці Інституту проблем ендокринної патології АМН України.

У разі автоматизації вимірювання рівня глікемії за допомогою електронного приладу, підключеного до комп'ютеру як його периферійне обладнання, і його об'єднання з розробленим програмним модулем "EARLYDIAGN-DM2" отримуємо автоматизований програмно-апаратний комплекс ранньої діагностики ЦД2 – БТС нового покоління з глибокою обробкою клінічних даних.

У дисертації розроблено структурно-функціональну схему цієї БТС (рис.3) і для подальшого її проектування і запуску у виробництво сформульовані рекомендації до медико-технічних вимог.

Біологічна підсистема БТС діагностики ЦД2 складається з двох частин. Це пацієнт і лікар, який приймає остаточне діагностичне рішення.

Підсистема отримання клінічних даних призначена для проведення заборів крові у пацієнта та визначення клінічних даних ПТТГ. Для цього можна використовувати автоматичний аналізатор глюкози, який підключається до USB-порту персонального комп'ютера.

Технічна підсистема БТС діагностики ЦД2 складається з бази даних для зберігання як вхідної, так і вихідної інформації, алгоритмічного блоку комп'юте-

рних модельних розрахунків та диференціальної діагностики за ними, блоків діагностики за розробленим ІЛК та ШНМ і блоку відображення інформації та видачі лікарю діагностичних рекомендацій.

Принцип роботи БТС комп'ютерної діагностики ЦД2 полягає в отриманні глікемічних даних стандартного ПТТГ пацієнта, що обстежується, їх комп'ютерній обробці за допомогою ІЛК, ШНМ та відповідної математичної моделі з отриманням значень діагностичних параметрів на основі чого формуються діагностичні рекомендації для лікаря.

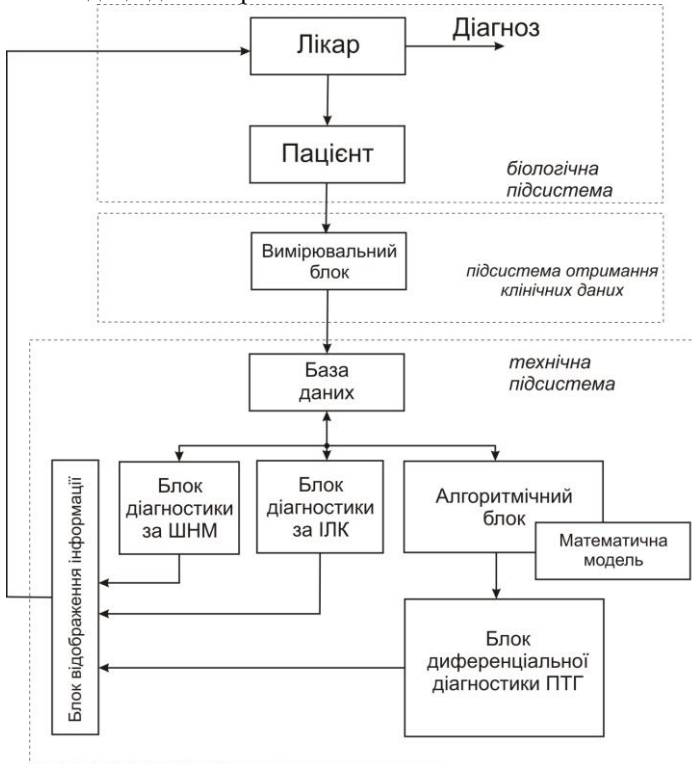


Рис. 3 Структурно-функціональна схема БТС комп'ютерної ранньої діагностики ЦД2

Отже проблема проведення об'єктивної ранньої діагностики ЦД2 технічними і алгоритмічними засобами буде цілком вирішена на основі спільного застосування для цього трьох розроблених у дисертації способів обробки глікемічних даних ПТТГ: неймережного, інтегрально-логічного і комп'ютерно-модельного у вигляді автоматизованого програмного модуля "EARLYDIAGN-DM2", який було доведено до реального застосування й було випробувано при проведенні сумісної науково-дослідної роботи в Інституті проблем ендокринної

патології АМН України. Порівняння запропонованих засобів ранньої діагностики ЦД2 з існуючими аналогами наведено в таблиці 2. Під ефективністю способу розуміється вірогідність виявлення латентного ЦД2.

Таблиця 2

## Порівняння традиційних і запропонованих засобів діагностики ПТГ

№ з/п	Засоби об'єктивної ранньої діагностики ЦД2	Ефективність засобу, %
1.	Критерій ВООЗ-99	27.5
2.	Критерій ВООЗ-85	32.1
3.	Критерій Бодуена-Покровського	33.3
4.	Критерій Тица	57.4
5.	Критерій Бодуена-Франка	60.9
6.	Критерій Антомонова	68.9
7.	Критерій Рафальського	79.3
8.	Засіб на основі ШНМ	95.7
9.	Комп'ютерно-модельний засіб	95.7
10.	Засіб на основі інтегрального логічного критерію	97.9
11.	EARLYDIAGN-DM2	98.5

Ще одне практичне впровадження результатів дисертації полягає у використанні обчислень за імітаційною алгоритмічною моделлю (6) динаміки кількості обстежених пацієнтів у поточному році постійно діючого скринінгу ЦД2 (рис. 4). Їх точне обчислення у повному обсязі потребує використання трьох пов'язаних між собою баз даних пацієнтів, які будуть утворені лише у процесі проведення самого скринінгу.

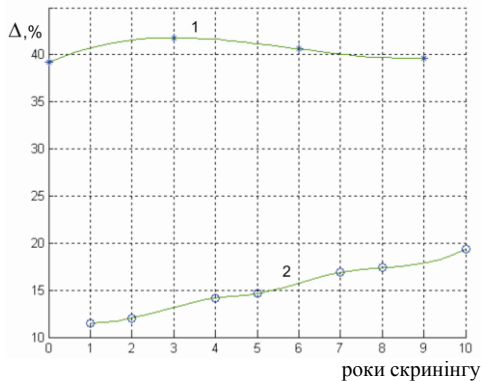


Рис. 4 Графіки динаміки питомого обсягу обстеження населення на ЦД2 в роки скринінгу: 1 – в роки, кратні трьом; 2 – в роки, не кратні трьом.

Однак такий скринінг ще не введено в Україні й обов'язковою умовою його законодавчого забезпечення і фінансування є попередня обґрунтована кількісна оцінка затрат на нього, прямо пов'язана з кількістю обстежених пацієнтів. У

дисертації було проведено таку попередню оцінку обсягу обстеження населення у скринінгу на ЦД2 на основі імітаційної моделі та відомих усереднених медико-статистичних й демографічних даних для Харківської області.

### **ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ВИСНОВКИ**

1. З'ясовано, що найбільш перспективними методами для підвищення ефективності медичної діагностики за традиційними клінічними даними є нейромережні та з застосуванням математичного моделювання відповідних фізіологічних процесів.

2. З'ясовано, що реальна рання експертна діагностика ЦД2 прямо не спирається на відомі діагностичні логічні критерії за даними ПТТГ, що експертні діагностичні інтервали станів НОРМА і ПТГ в усі моменти вимірювання глікемії перетинаються у більшій чи у меншій мірі. При вдосконаленні цих критеріїв було сформульовано новий – ІЛК, на основі якого вперше запропоновано метод обробки даних ПТТГ для ранньої діагностики ПТГ, який забезпечує 97,7% ймовірності його виявлення.

3. Вперше побудована математична модель системи регуляції вуглеводного обміну з врахуванням вікової інсулінорезистентності тканин, яка придатна для проведення диференціальної діагностики ПТГ.

4. Вперше побудована імітаційна модель динаміки чисельності пацієнтів, яких необхідно обстежити у поточному році у скринінгу населення на ЦД2, на основі якої розроблено спосіб оцінки щорічних матеріально-технічних затрат на нього.

5. Перевірка запропонованих моделей на клінічних даних показала їх адекватність, чисельні числові експерименти з ними довели їх працездатність і ефективність.

6. Побудована ШНМ для діагностики ПТГ забезпечує 95,7% ймовірності його виявлення.

7. Вперше розроблено методи і запропоновано засоби об'єктивної ранньої діагностики ЦД2 з застосуванням комп'ютерних програм ШНМ, ІЛК, КМС, які виявляють це захворювання з ймовірностями 95,7%, 97,9% і 95,7%, відповідно, та їх сумісне застосування у програмному модулі "EARLYDIAGN-DM2", який забезпечує 98,5% виявлення.

8. Розроблено рекомендації до медико-технічних вимог для проектування БТС ранньої діагностики ЦД2 на основі програмного модуля "EARLYDIAGN-DM2".

### **ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

1. Соловьева, О.И. Повышение эффективности компьютерной модельной диагностики с помощью искусственной нейронной сети [Текст] / О.И. Соловьева // Технологический аудит и резервы производства. – Харьков. – 2013. – №5/2 (13). – С.36 – 39.

2. Соловьева, О.И. Применение нейронных сетей в медицинской диагностике [Текст] / О.И. Соловьева // Проблемы бионики. – Харьков. – 2003. – № 58. – С. 116 – 120.
3. Соловьева, О.И. Возможность проведения эффективной ранней диагностики сахарного диабета типа 2 с помощью искусственных нейронных сетей [Текст] / О.И. Соловьева // Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків: ХВУ. – 2004. – Вип. 12 (40). – С. 212 – 217.
4. Соловьева, О.И. Медицинская диагностическая система [Текст] / О.И. Соловьева, Н.П. Мустецов // Электроника и связь. – Киев. – 2004. – Т. 9, №22. – С. 107 – 109.
5. Соловьева, О.И. Применение искусственных нейронных сетей в диагностике эндокринных патологий человека [Текст] / О.И. Соловьева, Н.П. Мустецов // Вестник международного славянского университета. – Харків. – 2002. – Т. 5, №7. – С. 32 – 33.
6. Соловьева, О.И. Простая математическая модель ПТТГ для ранней диагностики сахарного диабета типа 2 [Текст] / О.И. Соловьева, С.И. Лапта // Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків: ХВУ. – 2004. – Вип. 11 (39). – С. 180 – 184.
7. Соловьева, О.И. Математическая модель системы регуляции углеводного обмена с учетом возрастных изменений в ней [Текст] / О.И. Соловьева, С.И. Лапта, С.Н. Герасин // Прикладная радиоэлектроника. – Харків. – 2007. – № 1. – С. 19 – 24.
8. Соловьева, О.И. Макроскопический подход к решению проблемы описания переходного процесса в сложной гомеостатической системе с локальной инерционностью [Текст] / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева // Вісник Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля. – Луганськ. – 2009. – № 8 (138). Ч. 2. – С. 94 – 99.
9. Соловьева, О.И. Эффективный подход к имитационному моделированию гомеостатических систем [Текст] / С.И. Лапта, О.И. Соловьева, С.С. Лапта // Збірник наукових праць Харківського університету Повітряних Сил. – Харків: ХВУ. – 2010. – № 4 (26). – С. 117 – 119.
10. Соловьева, О.И. Информационно-компьютерное обеспечение скринингового обследования на сахарный диабет [Текст] / О.И. Соловьева, С.И. Лапта, С.С. Лапта // Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків: ХВУ. – 2010. – Вип. 9 (90). – С. 214 – 216.
11. Соловьева, О.И. Исследование погрешности схемы численного решения дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом [Текст] / О.И. Соловьева, С.И. Лапта, С.С. Лапта, Н.С. Бутенко // Збірник наукових праць Харківського університету Повітряних Сил. – Харків: ХВУ. – 2011. – № 1 (27). – С. 159 – 161.
12. Соловьева, О.И. Численно-аналитический метод решения дифференциального уравнения с запаздывающим аргументом математической модели гомеостатической саморегуляции [Текст] / С.И. Лапта, О.И. Соловьева, С.С. Лапта,

- Н.С. Бутенко // Системи управління, навігації та зв'язку. – Київ. – 2011. – Вип. 1 (17). – С. 103 – 105.
13. Соловьева, О.И. Нейросетевая обработка гликемических данных ПТТГ для повышения его диагностической эффективности [Текст] / С.И. Лапта, О.И. Соловьева, С.С. Лапта // Системи обробки інформації. Збірник наукових праць. – Харків: ХВУ. – 2011. – Вип. 8 (98). – С. 259 – 262.
14. Соловьева, О.И. Функционально-структурное математическое моделирование сложных гомеостатических систем [Текст]: монография / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева. – Харьков: Изд. ХНЭУ. – 2009. – 332 с.
15. Соловьева, О.И. Нейронные сети в медицинской диагностике [Текст] / О.И. Соловьева // Материалы 7-го Международного молодежного форума "Радиоэлектроника и молодежь в XXI веке". – Харків. – 2003. – С. 639.
16. Соловьева, О.И. Интеллектуальная диагностическая медицинская система на базе нейронной сети [Текст] / О.И. Соловьева // Материалы 8-го Международного молодежного форума "Радиоэлектроника и молодежь в XXI веке". – Харків. – 2004. – ч. 1. – С. 116.
17. Соловьева, О.И. Система медицинской диагностики на базе нейронной сети [Текст] / О.И. Соловьева // Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я. XII міжнародна науково-практична конференція. – Харків. – 2004. – PRINTED MATTERS OF CONFERENCE. – С. 590.
18. Соловьева, О.И. Биоинформационные технологии ранней диагностики нарушений углеводного обмена и функции всасывания на основе математического моделирования [Текст] / С.И. Лапта, О.И. Соловьева, Г.Е. Лапта, Н.С. Бутенко // Материалы Міжнародної науково-практичної конференції "Дні науки '2005". – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2005. – Том 1. – С. 42 – 44.
19. Соловьева, О.И. Компьютерная система ранней диагностики сахарного диабета типа 2 [Текст] / О.И. Соловьева // "Наукові дослідження – теорія та експеримент '2005": Материалы міжнародної науково-практичної конференції, м. Полтава, 16-20 травня 2005 р.: Полтава: Вид-во ПолтНТУ ім. Ю. Кондратюка, 2005. – Т. 11. – С. 21.
20. Соловьева, О.И. Новый метод математического моделирования гомеостатических систем и его реализация [Текст] / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева // Матер. міжнар. наук.-прак. конфер. "Розвиток наукових досліджень "2005". – Том 6. – Полтава: "ІнтерГрафіка". – 2005. – С. 26 – 27.
21. Соловьева, О.И. Актуальные проблемы разработки биотехнических систем медицинского назначения [Текст] / С.И. Лапта, Г.Е. Лапта, О.И. Соловьева // Материалы V Міжнародної науково-практичної конференції "Динаміка наукових досліджень - '2006". Том 6. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2006. – С. 59 – 61.
22. Соловьева, О.И. Метод моделирования гомеостатических систем [Текст] / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции "Современные направления теоретических и прикладных исследований", том 21, Одесса: Черноморье, 2007, С. 3 – 4.

23. Соловьева, О.И. Экономическое обоснование финансирования проекта непрерывного скринингового обследования населения Украины на сахарный диабет [Текст] / С.И. Лапта, О.И. Соловьева, И.М. Ильина, О.А. Гончарова, Т.П. Левченко // Збірник наукових статей. "Управління розвитком". №7, 2007, Харків, Вид. ХНЕУ, С. 94 – 95.
24. Соловьева, О.И. Компьютерная система расчетов режимов компенсации сахарного диабета [Текст] / С.И. Лапта, Е.А. Жидко, С.С. Лапта, О.И. Соловьева // Сборник Научных трудов 3-го Международного радиоэлектронного форума "Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития" (МРФ'2008). Т. 4. Конференция "Актуальные проблемы биомедицины". – Харьков: АНПРЭ, ХНУРЭ. 2008. – С. 234 – 238.
25. Соловьева, О.И. Диагностический классификатор на основе искусственной нейронной сети и математического моделирования [Текст] / Н.П. Мустецов, О.И. Соловьева // Сборник Научных трудов 3-го Международного радиоэлектронного форума "Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития" (МРФ'2008). Т. 4. Конференция "Актуальные проблемы биомедицины". – Харьков: АНПРЭ, ХНУРЭ. 2008. – С. 243 – 246.
26. Соловьева, О.И. Функционально-структурный подход к математическому моделированию гомеостатических систем [Текст] / С.И. Лапта, С.С. Лапта, О.И. Соловьева // Наука и образование. Материалы VIII Международной научной конференции: В 4 ч. / Беловский институт (филиал) государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кемеровский государственный университет". – Белово: ООО "Канцлер", 2010, Ч. 4. – 277 с., С. 168 – 171.
27. Соловьева, О.И. Ранняя объективная диагностика СД2 по данным ПТТГ [Текст] / Ю.И. Караченцев, С.И. Лапта, С.С. Лапта, Т.П. Левченко, О.И. Соловьева // Сборник научных трудов Sworld. Материалы международной научно-практической конференции "Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития'2012". – Выпуск 3. Том 34. – Одесса: КУПРИЕНКО, 2012 – 114 с., С. 43 – 46
28. Спосіб об'єктивної діагностичної інтерпретації даних перорального тесту толерантності до глюкози [Текст]: Пат. на корисну модель № 76126 Україна: МПК G01N 33/66, A61B 5/145/ Ю.І. Караченцев, С.І. Лапта, С.С. Лапта, Т.П. Левченко, О.І. Соловйова; Промислова власність. Офіційний бюлетень (Україна). № 201206746; заявл. 01.06.2012; опубл. 25.12.2012. Бюл. № 24. – 6 с.

## АНОТАЦІЯ

**Соловйова О. І. Метод підвищення ефективності медичної діагностики на основі комп'ютерного моделювання.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади та системи. – Харківський національний університет радіоелектроніки, Харків, 2013.

Дисертацію присвячено задачі підвищення ефективності об'єктивної медичної діагностики, виявленню латентного цукрового діабету 2 типу (ЦД2) за даними перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). Вперше розбудовано імітаційну модель системи регуляції вуглеводного обміну із врахуванням вікової інсулінорезистентності тканин, штучну нейронну мережу (ШНМ) та запропоновано інтегральний логічний критерій для ранньої діагностики ЦД2. Їх реалізовано у вигляді автоматизованого програмного модуля, який статистично вірогідно не поступається експертній діагностиці досвідченого ендокринолога. Вперше розбудована імітаційна модель скринінгового обстеження населення на латентний ЦД2.

**Ключові слова:** математична модель, ШНМ, динаміка глікемії, БТС, диференціальне рівняння з аргументом, що спізнюється, ЦД2, рання діагностика, ПТТГ.

### АННОТАЦИЯ

**Соловьева О. И. Метод повышения эффективности медицинской диагностики на основе компьютерного моделирования.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – биологические и медицинские приборы и системы. – Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков, 2013.

Диссертация посвящена разработке компьютерных автоматизированных методов повышения точности и достоверности медицинской диагностики по клиническим данным, полученным традиционными лабораторными средствами, а также программному решению методических вопросов доведения полученных технических результатов до массовой практики. Актуальность темы работы обусловлена как потребностями самой медицины в эффективных объективных методах ранней диагностики широко распространенных неинфекционных заболеваний, которые даже в латентной форме сопровождаются опасными поздними осложнениями, так и необходимостью в разработке биотехнических систем (БТС) медицинского назначения нового поколения с глубокой обработкой клинических данных с помощью математических моделей соответствующих физиологических процессов.

В диссертации предложены технические решения этих вопросов путем разработки компьютерных методов обработки традиционных клинических данных с целью извлечения из них скрытой дополнительной до сих пор недоступной информации и продемонстрирована их эффективность на примере ранней диагностики сахарного диабета 2 типа (СД2) – наиболее распространенного неинфекционного заболевания в Украине и в мире, которое даже в латентной форме нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) сопровождается теми же опасными поздними осложнениями.

Разработанная в диссертации для диагностики НТГ по гликемическим данным ПТТГ искусственная нейронная сеть (ИНС) выявляет его практически столь же успешно, как и опытный эксперт-эндокринолог, на диагностических примерах которого она обучена. Был найден также интегральный логический



критерий объективной диагностики НТГ по данным ПТТГ на уровне, приближающемся к экспертной диагностике опытного эндокринолога, которую сейчас считают наиболее точной.

Однако проблема ранней диагностики СД2 состоит не только и даже не столько в этом. Существует необходимость в дифференциальной диагностике НТГ с достоверным предсказанием его дальнейшего развития у конкретного пациента, что пока не удается эндокринологам. Для возможности ее проведения в диссертации была предпринята компьютерно-модельная обработка гликемических данных ПТТГ. Для этого была построена математическая модель системы регуляции углеводного обмена человека с учетом возрастной инсулинорезистентности тканей, которая после ее индивидуализации к обследуемому пациенту позволяет пересчитать косвенные клинические данные ПТТГ, которые удается измерить, на те, которые недоступны для измерения, но непосредственно необходимы для проведения диагностики.

Быстрая циркуляция крови по замкнутому кровеносному руслу и ее перемешивание за время около одной минуты позволили ограничиться однокомпартментным подходом, при котором это русло представляется однородной областью с концентрацией глюкозы в нем такой, какой она в действительности является лишь на периферии.

Для упрощения был применен функционально-структурный подход, который состоит в выделении из множества органов организма, принимающих участие в углеводном обмене, и еще более многочисленных их взаимосвязей отдельных процессов, определяющих динамику гликемии. Действие всех основных факторов, регулирующих уровень гликемии, учитывается опосредовано, в конечном итоге, через его же значения. При этом модель сводится к достаточно простому дифференциальному уравнению 1-го порядка с запаздывающим аргументом.

Предложен метод объективной диагностики латентного СД2 на основе логической, нейросетевой и компьютерно-модельной обработки гликемических данных пациента, реализованный в виде программного модуля, который статистически достоверно не уступает экспертной диагностике и может быть применен для массового обследования населения в составе соответствующей биотехнической системы. Впервые построена имитационная модель скринингового обследования населения на латентный СД2 с минимизацией материально-технических затрат на него.

**Ключевые слова:** математическая модель, ИНС, динамика гликемии, БТС, дифференциальное уравнение с запаздывающим аргументом, СД2, ранняя диагностика, ПТТГ.

#### ANNOTATION

**Solovyova O. I. The method of raising of the effectiveness of medical diagnostics on the basis of the computer modelling.** – Manuscript.

The Ph.D. thesis to competition of scientific degree of candidate of technical science by the speciality 05.11.17 – Biological and medical devices and systems. The Kharkov State National University of radioelectronics. Kharkov, 2013.

The dissertation is concerned to the solution of the actual problems of raising the effectiveness of the objective medical diagnostics on the example of revealing the Diabetes mellitus 2 type (DM2) latent form by the glycemc data of the traditional oral glucose-tolerance test (OGTT) carrying on the patient.

For the first time the imitative model of the carbohydrate exchange regulation system with regard of the age insulin-resistance tissues in the form of differential equation of the first order with delayed argument; the artificial neural-network (ANN) for the Dm2 early diagnostics were constructed. The method of objective diagnostics of the latent DM2 on the base of logical, neural-network and computer-model treatment of the glycemc data of the OGTT realised in the form of the automatized program module, which don't yield statistically trustworthy to the expert diagnostics of the experienced endocrinologist, was offered. For the first time the imitative model of the screening examining of the population on the DM2 with minimal material and technical expenses was elaborated

**Key words:** mathematical model, ANN (artificial neural-network), glycemc dynamics, differential equation of the first order with delayed argument, DM2 (Diabetes mellitus 2 type), early diagnostics, OGTT (oral glucose-tolerance test),.