

ПРИБОРОСТРОЕНИЕ И ИНФОРМАЦИОННО – ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

УДК 616-71

Е.В. Власова, Е.И. Глинкин

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ ОТ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Проанализирована структурная и параметрическая оптимизация модели зависимости глюкозы крови от артериального давления, положенная в основу способа неинвазивного определения концентрации глюкозы крови для повышения метрологической эффективности за счет соответствия модели физике процесса.

***Ключевые слова:** неинвазивный контроль глюкозы, моделирование, структурная оптимизация, параметрическая оптимизация, калибровка.*

Введение. Неинвазивное измерение глюкозы крови, в частности по артериальному давлению, по сути, представляет собой совместное измерение с неизвестной функциональной зависимостью уровня глюкозы в крови от отношения артериальных давлений [1]. Безусловно, однофакторные методы контроля глюкозы уступают по своей точности. Для повседневного использования в медицинской практике важно, чтобы метод был прост и удобен, а также достаточно точен. В ходе медицинского исследования доказана связь между уровнем артериального давления и концентрацией глюкозы в крови [2], по результатам исследований разработан способ [3]. В работе описано решение, позволяющее снизить методическую погрешность способа-прототипа.

Цель работы – повышение точности и оперативности метода контроля концентрации глюкозы по артериальному давлению за счет проведения структурной и параметрической оптимизации модели зависимости глюкозы крови от артериального давления.

Структурная оптимизация. Проведем структурную оптимизацию метода, для чего рассмотрим применение метода наименьших квадратов [4].

При проектировании формулы для расчета зависимости концентрации глюкозы от уровня артериального давления в способе, принятом за прототип, [3] данные репрезентативной выборки были загружены в программу STATISTICA, сформировавшую расчетную формулу [2], кото-

рая по своему виду напоминает экспоненциальную функцию с постоянными коэффициентами. Для проверки гипотезы о том, что при контроле глюкозы по уровню артериального давления необходимо использовать именно функцию экспоненциального вида, основываясь на данных эксперимента, используя метод наименьших квадратов, проведем структурную оптимизацию неинвазивного метода измерения глюкозы крови для выбора функции, оптимальным образом описывающей зависимость уровня глюкозы крови от уровня артериального давления. Для проведения исследования и доказательства адекватности неинвазивного метода авторами проведен ряд обследований (более 200 лиц с различной степенью заболевания сахарным диабетом) на базе ТОГБУЗ «Городская поликлиника № 6 города Тамбова» с использованием колориметрического метода и прибора КФК-2. Абсолютная погрешность данного колориметра при измерении коэффициентов пропускания составляет не более $\pm 1\%$, а размах показаний, характеризующий случайную погрешность, не более 0,3%.

Расположение экспериментальных точек на координатной плоскости (рисунок 1) свидетельствует о том, что прямая не лучшим образом аппроксимирует зависимость концентрации глюкозы крови от отношения давлений. Гипотеза об аппроксимации с использованием степенного полинома имеет право на существование, однако подобное решение не эффективно за счет множества коэффициентов у такого полинома, для

поиска которых придется решать громоздкие системы уравнений. Описать зависимость глюкозы крови от артериального давления с минимальной дисперсией, и используя минимум коэффициентов, можно экспоненциальной функцией. Хотя и экспоненту можно представить через предел или ряд Тейлора, но на практике ее запись через показательную функцию с использованием числа Эйлера является оптимальной.

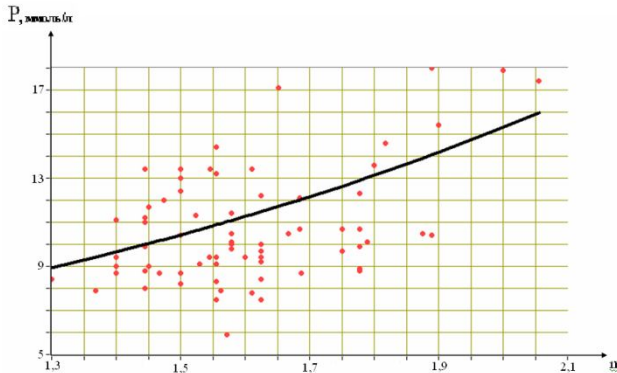


Рисунок 1 – Зависимость экспериментальных значений концентрации глюкозы в крови от отношения значений максимального систолического артериального давления и минимального диастолического артериального давления

Переобозначив выражение экспоненциальной функции в показательном виде через P и n , получим аналитическую зависимость [5], с помощью которой можно рассчитывать уровень содержания

$$P(n) = P_0 \cdot e^{n/n_0}, \quad (1)$$

где P_0 ммоль/л – предельное содержание глюкозы в крови (взято из экспериментальных данных), n – текущее значение отношения максимального систолического артериального давления к минимальному диастолическому артериальному давлению, n_0 – предельный параметр отношения максимального систолического артериального давления к минимальному диастолическому артериальному давлению.

По виду функции делаем вывод об ее явной аналогии с аналитической моделью вольт-амперной характеристики (ВАХ) диода. Основываясь на аналогии математических моделей физических процессов, спроектируем модель зависимости глюкозы от отношения давлений, используя методы сигнальных графов и производных, применяемые при проектировании ВАХ диода.

Рассмотрим нелинейный участок цепи (рисунок 2, а), представленный в виде делителя напряжения из последовательного включения диода D и резистора сопротивлением R . Анализ схемы проведем методом узловых потенциалов

по графу (рисунок 2, б), используя правила Кирхгофа [6]:

$$U_0 Y = EY + I_0.$$

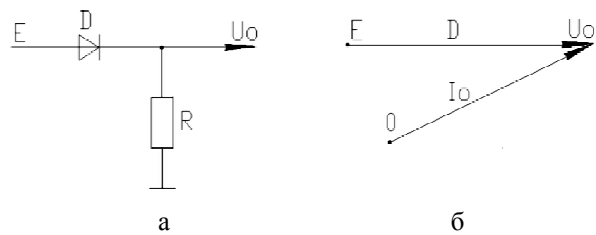


Рисунок 2 – Схемы делителя напряжения: а – функциональная; б – на сигнальных графах

Учитывая, что $Y = dI/dU$ – проводимость диода D , а $EY = I$ – ток через него, при $I(E=0) = I_0$ после подстановок получим дифференциальное уравнение первого порядка:

$$U_0 \frac{dI}{dU} - I = I_0. \quad (2)$$

Искомое решение данного уравнения можно представить в виде суммы токов

$$I(U) = I_1 + I_2$$

частного I_1 и общего I_2 решения однородного уравнения:

$$U_0 \frac{dI_2}{dU} - I_2(U) = 0. \quad (3)$$

Для решения в экспоненциальной форме

$$I_2(U) = Ae^{pU},$$

где A – произвольная постоянная, $p = I/U_0$ – корень характеристического уравнения $U_0 p - I = 0$, находим

$$I_2(U) = Ae^{U/U_0},$$

$$I_2(U) = I_1(U) + Ae^{U/U_0}.$$

Из последнего определим частное решение $I_1(U)$, если предположить $U=0$:

$$I(0) = I_1 + Ae^{0/U_0},$$

откуда следует $I_1 = I(0) - A$.

Определим значение амплитуды A :

$$I(U) = I(0) - A + Ae^{U/U_0},$$

при $I(0) = 0$

$$I(U) = A \left(e^{U/U_0} - 1 \right). \quad (4)$$

Вычислим производную функции (4):

$$I'(U) = \frac{A}{U_0} e^{U/U_0} \quad (5)$$

и подставим выражения (4) и (5) в уравнение (2), получим:

$$Ae^{U/U_0} - Ae^{U/U_0} + A = I_0.$$

После приведения подобных членов получим тождество

$$A = I_0. \quad (6)$$

Амплитуда A равна диффузионному току I_0 , определяемому соответствующим напряжением U_0 .

Подставляя тождество (6) в уравнение (4), получаем вольт-амперную характеристику нелинейного делителя:

$$I = I_0 \left(e^{U/U_0} - 1 \right), \quad (7)$$

которая является реальной математической моделью в явном виде с информативными параметрами I_0 , U_0 , отражающими физику процесса.

Представим ВАХ нелинейного делителя (7) в дифференциальной форме в обобщенном виде

$$\frac{dI}{dU} = \frac{I_0}{U_0} e^{U/U_0} = Y_0 e^{U/U_0}. \quad (8)$$

При записи ВАХ нелинейного делителя (8) через проводимость

$$Y = Y_0 \cdot e^{U/U_0} \quad (9)$$

выражение (9) полностью аналогично выражению зависимости глюкозы крови от артериального давления (1), содержащему предельные параметры.

Также отметим, что, судя по результатам эксперимента и учитывая форму аналитической кривой, $P_0 < P$, поэтому выражение

$$P = P_0 \left(e^{U/U_0} - 1 \right), \quad (10)$$

полностью соответствующее обобщенному виду вольт-амперной характеристики нелинейного делителя (7), примет вид (1).

Проведено исследование показательной функции через ВАХ диода, поскольку для ВАХ является стандартной задачей нахождение неизвестных параметров по двум известным. Именно подобную задачу предложено решать при определении концентрации глюкозы крови по артериальному давлению для повышения точности и быстродействия метода, взамен поиска предельных параметров путем обработки статистических данных, проводимой для решения задачи нелинейной регрессии. Выбрана именно характеристика диода, поскольку она явно совпадает с полученной аналитической зависимостью концентрации глюкозы крови от уровня артериаль-

ного давления.

Следовательно, аппроксимация экспериментальных данных методом наименьших квадратов выявляет экспоненциальную функцию в показательном виде оптимальной для описания зависимости глюкозы крови от артериального давления. Именно такой вид функции позволяет описать зависимость с минимумом предельных параметров, что оптимально для последующей параметрической оптимизации. Аналогия математических моделей физических процессов позволяет спроектировать модель зависимости глюкозы от артериального давления методами сигнальных графов и производных, применяемыми при проектировании ВАХ диода, которая также описывает физику процесса с использованием всего двух предельных параметров, определяющих вид аналитической зависимости.

Параметрическая оптимизация. Наиболее часто в медицине с целью параметрической оптимизации применяются методы математической статистики, для реализации которых необходима большая выборка, т. е. для одного человека необходимо сделать множество измерений артериального давления и уровня глюкозы в крови. Причем для точного расчета необходимы именно инвазивные измерения уровня глюкозы.

Известен прибор «Омелон А-1» [7], в основу работы которого положен способ-прототип [3]. В качестве критерия для определения концентрации глюкозы в крови используют безразмерный коэффициент корреляции, представляющий собой отношение наибольшего из измеренных значений систолического АД на левой и правой руках к наименьшему из измеренных значений диастолического АД на левой и правой руках. Каждому значению коэффициента корреляции соответствует единственное значение показателя концентрации глюкозы в крови, которое определяют опытным путем. Однако прибор в ряде случаев вызывает нарекания по точности. В первую очередь, это связано с отсутствием возможности калибровки прибора при проведении индивидуальных измерений. Ранее доказано, что такой подход к измерению концентрации глюкозы крови влечет за собой достаточно высокую методическую погрешность [1].

Параметрическую оптимизацию при выполнении совместного измерения, которым является контроль глюкозы крови по артериальному давлению для повышения точности и быстродействия метода предложено реализовать за счет метода калибровки [4, 8].

Зависимость глюкозы крови от артериального давления аппроксимируют, используя экспо-

ненциальную зависимость, т. к. она отражает физический смысл процесса в явном виде с минимумом предельных параметров. И, как следствие, из полученного выражения легко определить эти параметры. Причем калибровочная характеристика и ее предельные параметры могут быть определены для каждого человека индивидуально.

Калибровку $P(n)$ проводят в заданном диапазоне отношений значений максимального систолического артериального давления и минимального диастолического артериального давления по известным образцам с нормированными мерами P_i , где $i=1,2$. Следовательно, для реализации способа, основанного на калибровке, достаточно иметь всего два инвазивных измерения уровня глюкозы, принятых в качестве образцовых мер, и соответствующие им измерения артериального давления (на левой и правой руке), что значительно упрощает решение задачи. Подобное решение стремится к идеальному конечному результату.

Для экспоненциальной модели (1) необходимым и достаточным является наличие двух предельных параметров. Рассчитываются они с учетом двух эталонных мер на границах диапазона измерения.

Для такой модели можно предложить следующие способы определения информативных параметров:

- статистической аппроксимации экспериментальных данных одного пациента;
- калибровки информативных параметров для двух образцовых мер.

Для реализации статистического анализа необходима большая выборка, т. е. для одного человека необходимо сделать множество измерений артериального давления и уровня глюкозы в крови. Причем для точного расчета необходимы именно инвазивные измерения уровня глюкозы. Чтобы вычислить информативные параметры – предельное отношение максимального систолического артериального давления к минимальному диастолическому артериальному давлению n_0 и предельное содержание глюкозы в крови P_0 , проводят статистическую аппроксимацию зависимости уровня глюкозы (измеренного инвазивно) от отношения максимального систолического артериального давления к минимальному диастолическому артериальному давлению. Для аппроксимации используют экспоненциальную зависимость, т. к. она отражает физический смысл процесса в явном виде с минимумом информативных параметров. Из полученного выражения легко определить эти параметры. Причем калибровочная характеристика и ее ин-

формативные параметры могут быть определены для каждого человека. Следовательно, для реализации способа, основанного на калибровке, достаточно иметь всего два инвазивных измерения уровня глюкозы, принятых в качестве образцовых мер, и соответствующие им измерения артериального давления (на левой и правой руке), что значительно упрощает решение задачи. Подобное решение стремится к идеальному конечному результату.

Для выполнения измерения по калибровочной характеристике находят оптимальные предельные параметры по образцовым мерам нижней P_1 и верхней P_2 границ диапазона. Предельные параметры P_0 и n_0 модели (1) находят из системы уравнений:

$$\begin{cases} P_1 = P_0 \cdot \exp(n_1/n_0) \\ P_2 = P_0 \cdot \exp(n_2/n_0) \end{cases}$$

Для нахождения n_0 поделим одно уравнение на другое:

$$\frac{P_2}{P_1} = \exp\left(\frac{n_2 - n_1}{n_0}\right)$$

и прологарифмируем:

$$\ln\left(\frac{P_2}{P_1}\right) = \frac{n_2 - n_1}{n_0}$$

Из логарифмического уравнения определим алгоритм оптимизации предельного параметра n_0

$$n_0 = \frac{n_2 - n_1}{\ln(P_2/P_1)}. \quad (11)$$

Вычислим параметр P_0 из первого уравнения системы

$$P_0 = \frac{P_1}{\exp(n_1/n_0)} = \frac{P_1}{\exp\left(\frac{n_1 \cdot \ln(P_2/P_1)}{n_2 - n_1}\right)}$$

и после преобразования найдем алгоритм оптимизации предельной концентрации глюкозы P_0 :

$$P_0 = \frac{P_1}{(P_2/P_1)^{\frac{n_1}{n_2 - n_1}}}. \quad (12)$$

Иными словами, необходимым и достаточным для определения вида расчетной и калибровочной кривой, по которой впоследствии и происходит измерение, является наличие всего двух эталонных измерений глюкозы крови и соответствующих им измерений артериального давления или отношения давлений. Физический смысл предельных параметров следует из пре-

дельных соотношений:

$$\lim_{n \rightarrow 0} P = P_0 \exp^{0/n_0} = P_0, \text{ т.е. } P_0 - \text{ предельное}$$

значение давления для $n = 0$;

$$\lim_{n \rightarrow n_0} P = P_0 \exp^{n_0/n_0} = P_0 \exp = 2.73 P_0,$$

т.е. n_0 – предельное значение отношения для утроенного предельного давления.

Для n_1 и n_2 и соответствующих значений $P_1(n_1)$ и $P_2(n_2)$ по алгоритмам (11) и (12) определим предельные параметры P_0 , n_0 и по формуле (1) восстановим зависимость $P(n)$.

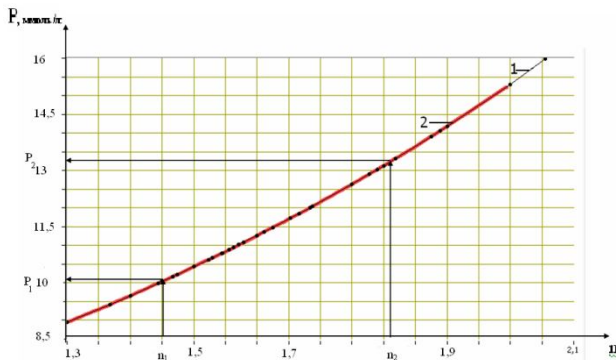


Рисунок 3 – Совмещение на одной координатной плоскости аппроксимированного и откалиброванного графиков зависимости $P(n)$

Сопоставив графики, полученные путем аппроксимации методом наименьших квадратов (рисунок 3 кривая 1) и методом калибровки (рисунок 3 кривая 2) с использованием предельных параметров в заданном диапазоне отношений значений максимального систолического артериального давления и минимального диастолического артериального давления на одной координатной плоскости (рисунок 3), оценим погрешность откалиброванного графика относительно аппроксимированного, которая минимальна и составляет менее 1%, что удовлетворяет математическому моделированию и подтверждает адекватность метода калибровки физике эксперимента.

К сожалению, проблема современных измерительных устройств состоит в том, что метрологические средства, применяемые в них, не позволяют использовать возможности микропроцессоров в полной мере, превращая их в узкоспециализированные тестеры, запрограммированные без учета закономерностей анализируемых физических процессов, ориентируясь лишь на множества случайно измеренных переменных, связанных статистическими закономерностями.

В классическом подходе к совокупным измерениям рекомендовано обработку результатов измерения проводить методом наименьших

квадратов, ведь этот метод позволяет выявить зависимость в случае, когда число измерений больше числа измеряемых величин. Возможным также считается составление и решение системы уравнений в случае, когда число проведенных измерений равно числу изменяемых величин [4].

Этот подход оправдан в случае поиска неизвестных зависимостей, однако при проектировании средств измерений рациональнее, выявив закономерности зависимости величин, построить аналитическую модель, и в дальнейшем проводить по ней измерение, используя высокоэффективные метрологические средства, в частности метод калибровки.

Для реализации метода калибровки необходимо выявление закономерностей зависимости информативных параметров сигнала. Статистический анализ зависимости информативных параметров анализируемых сигналов позволяет выявить закономерности расположения экспериментальных точек на координатной плоскости. После выявления закономерностей выбирают наиболее подходящую для аппроксимации аналитическую зависимость. Выбранную зависимость представляют наиболее оптимальным для решения данной задачи образом, получая так называемую аналитическую модель процесса измерения. В этом и заключается процесс структурной оптимизации процесса измерения.

Следующим шагом к повышению эффективности процесса измерения является его параметрическая оптимизация [1], т. е. поиск оптимальных предельных параметров, определяющих вид аналитической кривой. Для поиска предельных параметров возможно использовать множество случайно измеренных переменных, подобно стандартному для метода наименьших квадратов подходу. Хотя этот подход не является оптимальным за счет необходимости обработки множества измерений, что само по себе снижает эргономичность и оперативность самого процесса измерения. Также при наличии аналитической модели, в явном виде отражающей физику происходящего процесса, параметрическую оптимизацию возможно провести всего по двум информативным параметрам, являющимся границами диапазона измерения.

Измерение по калибровочной характеристике исключает трудоемкую задачу набора и обработки статистических данных, снижает методическую погрешность и делает метод более пригодным для индивидуального использования. Такой подход описывает не случайную ненормированную зависимость одного параметра от другого (в данном случае глюкозы от артериаль-

ного давления), а учитывает физику происходящих процессов за счет наличия аналитической модели в явном виде, содержащей предельные параметры, отражающие физический смысл, а не просто являющиеся произвольными статистическими коэффициентами. Учитываются и эталонные измерения, являющиеся границами адаптивного диапазона, определяющие точность проводимого измерения. Следовательно, метрологическая эффективность метода калибровки обусловлена наличием математической модели в явном виде, алгоритмов оптимизации предельных параметров n_0 и P_0 для определения действительных значений методом тождественности измеренной (исследуемой) зависимости калибровочной характеристике с оптимальными предельными параметрами – желаемому нормированному эквиваленту ИКР.

Таким образом, параметрическая оптимизация проводится методом калибровки, оперативно решающим задачу поиска предельных параметров аналитической модели. Выявленные закономерности объясняют физический смысл предельных параметров спроектированной аналитической зависимости. Метод калибровки позволяет реализовать индивидуальный подход при измерении глюкозы крови, недоступный при проведении измерений по статистическим зависимостям, и доказано не противоречит стандартному для медицины подходу, основанному на математической статистике.

Путем дальнейшего развития методов калибровки может стать их реализация с двумя и тремя калибровочными кривыми. Поскольку в медицинской практике часто встречаются ситуации, когда предельные параметры не могут быть определены однозначно. В этом случае предельные параметры принимают вид взаимозависимых функций, компенсирующих неточности друг друга.

Заключение. Структурная оптимизация методом наименьших квадратов моделирует функцию в виде экспоненты, оптимальным образом представляющей эмпирическую зависимость в явном виде, с минимумом предельных парамет-

ров, отражающих физику процесса. Показана тождественность модели зависимости концентрации глюкозы крови от отношения давлений с аналитической моделью ВАХ нелинейного делителя напряжений методом сигнальных графов и производных. Параметрическая оптимизация методом калибровки не противоречит методу наименьших квадратов и повышает метрологическую эффективность способа за счет наличия двух нормированных эталонов. Предлагаемый метод идеально реализуется в гибкой структуре микропроцессора для индивидуального подхода к пациенту и повышения метрологической эффективности неинвазивного способа контроля глюкозы до точности, регламентированной для портативных инвазивных глюкометров.

Библиографический список

1. Власова Е.В., Глинкин Е.И. Повышение эффективности компьютерных анализаторов концентрации глюкозы крови // Измерительная техника. 2014. №12. С. 57–61.
2. Эльбаев А.Д., Курданов Х.А., Эльбаева А.Д. Диагностические аспекты взаимосвязи параметров гемодинамики и уровня глюкозы в крови // Клиническая физиология кровообращения. 2006. № 3. С. 15-20.
3. Патент № 2198586 РФ. Способ определения концентрации глюкозы в крови / Д.А. Эльбаев, С.А. Акаева, Х.А. Курданов
4. Метрология, стандартизация и сертификация / под ред. В.В. Алексеева. М.: Академия, 2008. 384 с.
5. Патент № 2444279 РФ. Способ определения концентрации глюкозы в крови / И.В. Русавская, Е.В. Бирюкова, Е.И. Глинкин.
6. Глинкин Е.И. Техника творчества. Тамбов: Тамбовский государственный технический университет, 2010. С. 120–164.
7. Патент № 2317008 РФ. Устройство для неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови / Д.А. Эльбаев, Р.И. Эльбаева, Х.А. Курданов, Р.А. Перковский
8. Власова Е.В., Глинкин Е.И. Параметрическая оптимизация модели концентрации глюкозы в крови // Вестник Тамбовского университета. Естественные и технические науки. 2012. Т. 17. Вып. 3. С. 1017–1021.