

Повышение эффективности компьютерных анализаторов концентрации глюкозы крови

Е. В. ВЛАСОВА, Е. И. ГЛИНКИН

Тамбовский государственный технический университет, Тамбов, Россия,
e-mail: birukova-ev@rambler.ru

Доказано повышение эффективности неинвазивного контроля концентрации глюкозы в крови при использовании алгоритмов, адекватных для гибких микропроцессорных средств.

Ключевые слова: компьютерный анализатор, неинвазивный контроль глюкозы, артериальное давление, информативные параметры.

The increase of efficiency of noninvasive procedure of glucose in blood estimation by use of algorithms adequate for flexible microprocessor means is proven.

Key words: computer analyzer, noninvasive glucose control, blood pressure, informative parameters.

Компьютерный анализатор, как микропроцессорное измерительное средство для адаптивного диапазона аналитического контроля с заданной точностью, нормируемой погрешностью образцовых мер, реализует оптимальную коммуникабельность между эффективными метрологическим и математическим обеспечением (как неделимой совокупности алгоритмического обеспечения), универсальной архитектуры из гибкого программного обеспечения и ассоциативной структуры аппаратных средств [1]. Это объясняет необходимость выбора программно-управляемого метрологического обеспечения, не позволяющего свести компьютерный анализатор к узкоспециализированному прибору с жесткой структурой [2].

Прибор «Омелон А-1» — это автоматический тонометр и неинвазивный глюкометр, анализирующий сосудистый тонус, пульсовую волну, артериальное давление и определяющий количество глюкозы в крови. Используемое в «Омелон А-1» алгоритмическое обеспечение, регламентируемое среднестатистической градуировкой и фиксированной методикой аналитического контроля, ограничивает гибкую архитектуру микропроцессорного средства до жесткой структуры тестера.

В основу работы прибора положен метод определения концентрации глюкозы в крови по уровню артериального давления (АД) [3], основанный на методах математической статистики. Обследование проводят утром натощак, измеряя параметры систолического и диастолического АД последовательно на левой и правой руках пациента. В качестве критерия для определения концентрации глюкозы в крови используют безразмерный коэффициент корреляции, представляющий отношение наибольшего из измеренных значений систолического АД на обеих руках к наименьшему из измеренных значений диастолического АД. Каждому значению коэффициента корреляции соответствует единственное значение показателя концентрации глюкозы в крови, которое определяют опытным путем.

Отношение показателей систолического и диастолического АД однозначно и качественно характеризует уровень гликемии, поэтому оно выбрано для описания взаимозависимости между концентрацией глюкозы в крови и показате-

лями АД. Методом математической статистики выведено эмпирическое уравнение, описывающее эту зависимость:

$$P = 0,245E^{1,9K}, \quad (1)$$

где P — содержание глюкозы в крови; $E \approx 2,71828$; K — коэффициент корреляции.

Из-за регламентированной градуировочной характеристики применение методов математической статистики приводит к усреднению полученных результатов. Индивидуальный подход с адаптивной калибровкой информативных параметров снижает методическую погрешность определения концентрации глюкозы в крови.

Одновременный контроль АД и уровня глюкозы в крови позволяет снизить риск возникновения серьезных осложнений сахарного диабета, поэтому неинвазивный контроль уровня глюкозы в крови по АД весьма перспективен. Безусловно, погрешности измерений артериального давления будут оказывать влияние на оцениваемое значение концентрации глюкозы в крови. Так, если погрешность измерения давления составляет 2,5 % (регламентированная для современных автоматических и полуавтоматических тонометров), то погрешность оценки концентрации глюкозы равна 12 %, что не превышает погрешность 20 %, регламентированную для глюкометров с тест-полосками. Поэтому необходимо соблюдать стандартные рекомендации по измерению артериального давления и учитывать, что его следует проводить утром натощак или через 4 ч после приема пищи, поскольку именно за это время в организме происходит переваривание пищи и восстановление баланса между артериальным давлением и истинным содержанием глюкозы в крови в результате восстановления баланса активностей гормонов ангиотензина II и инсулина, являющихся основными факторами поддержания кровяного давления и концентрации глюкозы крови, соответственно [4].

Следовательно, погрешности измерений артериального давления оказывают влияние на оцениваемую концентрацию глюкозы в крови и в известных решениях носят систе-

матический характер из-за фиксированной среднестатистической градуировочной характеристики по множеству случайных переменных. Это приводит к спектру мультипликативных и аддитивных погрешностей оценки концентрации различных групп риска в целом и индивидуального пациента в частности.

Свести к минимуму или устранить мультипликативную и аддитивную погрешности оценки концентрации глюкозы в крови можно по гибкой калибровочной характеристике, оптимизируя информативные параметры к действительной характеристике адаптивного диапазона по нормированным мерам известных пациентов, соответствующей группы здоровья, риска и возраста.

В статье предложен инновационный метод неинвазивного контроля сахарного диабета, повышающий точность известного метода при применении эффективного метрологического обеспечения. Инновационный метод оценки концентрации глюкозы в крови через отношение максимального систолического и минимального диастолического АД по калибровочной характеристике [5] реализует индивидуальный подход к нахождению информативных параметров. Калибровку проводят априори для двух известных и измеренных значений верхней и нижней границ адаптивного диапазона концентрации глюкозы в крови.

Проведем сопоставительный анализ существенных отличительных признаков известного [3] и инновационного [5] методов. В первом методе определяют коэффициент корреляции K и рассчитывают содержание глюкозы в крови по формуле (1), выведенной из эмпирических уравнений методом математической статистики. Статистической обработке были подвергнуты результаты обследования 90 больных сахарным диабетом II типа 1—2 степени тяжести. Из анализа метода [3] следует, что глюкозу в крови определяют по фиксированной градуировочной характеристике, полученной из уравнения регрессии для среднестатистического больного сахарным диабетом без учета индивидуальных особенностей пациентов различной степени тяжести, исключая здоровых людей, степень риска и т. д. Градуировка состоит из следующей совокупности стандартных операций [6].

1. Регистрируют экспериментальную градуировочную характеристику $P_i(n_i)$ для i -циклов измерений коэффициента k_i (относительно давления, неинвазивно) и концентрацию глюкозы P_i (инвазивно), где число циклов $i = \overline{5, m}$, а $m \geq 100$ — количество случайных пациентов с ненормированной концентрацией в предполагаемом диапазоне [6, 7].

Контроль при калибровке развивается до адаптивного диапазона с заданной точностью при регламентируемых по требуемым признакам (здоровью, риску, возрасту и т. д.) пациентов с нормированной оценкой [6—11]. В инновационном методе [5] предложено регистрировать измеренные значения $P_i(n_i)$ неинвазивным методом за два цикла и только

для двух пациентов ($i = \overline{1, 2}$) с нормированными мерами концентраций P_{zi} и отношений n_{zi} давлений границ адаптивного диапазона. Действительные нормированные значения принадлежат неизвестной эталонной калибровочной характеристике экспоненциального вида:

$$P_{zi}(n) = P_0 \exp(n_{zi}/n_0), \quad (2)$$

параметры которой P_0, n_0 неизвестны [8].

2. Уровень содержания глюкозы в крови оценивают по калибровочной характеристике (2). Затем его рассчитывают по формуле с информативными параметрами и калибруют по параметрам программно-управляемой калибровочной характеристики:

$$P_i(n) = P_0 \exp(n_i/n_0), \quad (3)$$

где P_0 — предельное содержание глюкозы в крови, определяемое при калибровке; n — текущее значение отношения максимального систолического к минимальному диастолическому АД; n_0 — предельный калибровочный параметр отношения максимального систолического АД к минимальному диастолическому [8].

Процесс измерения аппроксимирован экспонентой для представления модели в явном виде с минимумом информативных параметров, адекватно отражающих физику процесса.

Калибровку $P(n)$ проводят в заданном диапазоне отношений значений максимального систолического и минимального диастолического АД.

Первостепенной задачей для оценки концентрации по калибровочной характеристике является нахождение информативных параметров. Для определения этих параметров составим по модели (1) систему уравнений:

$$\begin{cases} P_{31} = P_0 \exp(n_{31}/n_0); \\ P_{32} = P_0 \exp(n_{32}/n_0). \end{cases} \quad (4)$$

Разделим в (4) одно уравнение на другое:

$$P_{32}/P_{31} = \exp[(n_{32} - n_{31})/n_0],$$

прологарифмируем

$$\ln(P_{32}/P_{31}) = [(n_{32} - n_{31})/n_0],$$

и определим параметр

$$n_0 = (n_{32} - n_{31})/\ln(P_{32}/P_{31}). \quad (5)$$

Вычислим параметр P_0 из первого уравнения системы (4):

$$P_0 = \frac{P_{31}}{\exp(n_{31}/n_0)} = \frac{P_{31}}{\exp[n_{31} \ln(P_{32}/P_{31})/(n_{32} - n_{31})]},$$

и после преобразования найдем

$$P_0 = P_{31} (P_{32}/P_{31})^{1 - n_{31}/n_{32}}. \quad (6)$$

Из экспериментальной зависимости $P(n)$ концентрации глюкозы в крови от отношения значений максимального систолического и минимального диастолического АД (кривая 1, рис. 1) для двух значений n_1, n_2 зарегистрируем соответствующие значения $P_1(n_1), P_2(n_2)$.

Для измеренных n_1, n_2 и регистрируемых значений $P_1(n_1), P_2(n_2)$ по алгоритмам (5), (6) определим информативные параметры P_0, n_0 , а по (3) восстановим моделируемую (калибровочную) 2 аналитическую зависимость $P(n_i)$, по которой найдем истинное содержание глюкозы в крови. Совместим графики, полученные аппроксимацией экспериментальных данных 1 методом наименьших квадратов (3), и расчетным методом по калибровочной характеристике 2 с использованием информативных параметров в заданном диапазоне отношений значений максимального систолического и минимального диастолического АД (3) на одной координатной

плоскости (см. рис. 1). Погрешность аппроксимации экспериментальной 1 и калибровочной 2 зависимостей не превышает 0,01 %, что подтверждает адекватность инновационного метода физике эксперимента.

В статье предложена математическая модель с информативными параметрами, отражающими физический смысл процесса измерения уровня глюкозы в крови пациентов. Для оценки метрологической эффективности проведено математическое моделирование методов градуировки и калибровки. Сопоставительный анализ относительно метода градуировки, закрепленного стандартом [12], показывает, что наилучшей метрологической эффективностью обладает калибровка. Отметим, что для калибровки нет необходимости во множестве измерений ненормированных величин, достаточно лишь двух эталонных измерений. Калибровку проводят априори с заданной точностью образцовых мер, что ускоряет процесс неинвазивной оценки концентрации глюкозы, повышает ее объективность и достоверность [11—14].

Доказана метрологическая эффективность предложенного метода относительно прототипа измерений в адаптивном диапазоне для исследуемой зависимости.

При проведении эксперимента для подтверждения адекватности неинвазивного метода авторами обследованы более 200 человек с различной степенью заболевания сахарным диабетом на базе Городской поликлиники № 6 города Тамбова.

3. В методе [3] по статистической градуировочной характеристике с вероятностной погрешностью определяют концентрацию P_j для j -го цикла измерений корреляции K_j с присущей градуировке нелинейностью. Это обусловлено отсутствием программно-управляемого метрологического обеспечения с различными начальными и граничными условиями статических характеристик перекрывающихся поддиапазонов в широком диапазоне контроля (рис. 2). Градуировка позволяет оценить результаты контроля постфактум после каждого j -го цикла измерения концентрации P_j глюкозы по статистической погрешности, например, математическому ожиданию или дисперсии.

Второй метод (инновационный) [5] исключает недостатки первого метода [3], так как в нем априори решается оптимизационная задача при определении предельных параметров n_0 , P_0 , однозначно выявляющая желаемую калибровочную характеристику с минимальной погрешностью в адаптивном диапазоне. Для решения поставленной задачи в методе [5] по измеренным P_i и нормированным значениям концентрации P_{3i} глюкозы и отношений n_i границ диапазона ($i = 1, 2$) находят предельные значения отношения n_0 давлений (5) и глюкозы P_0 (6).

Проанализировав отличительные технические признаки известного и инновационного методов, сделаем выводы.

В [3] усреднением множества случайных ненормированных инвазивных P_i и неинвазивных K_i значений в i -х циклах измерений методами статистики можно реализовать стандартную градуировку и определить концентрацию P_j по фиксированной (жесткой) градуировочной характеристике $P(n)$ с последующим анализом погрешности с завышенными зна-

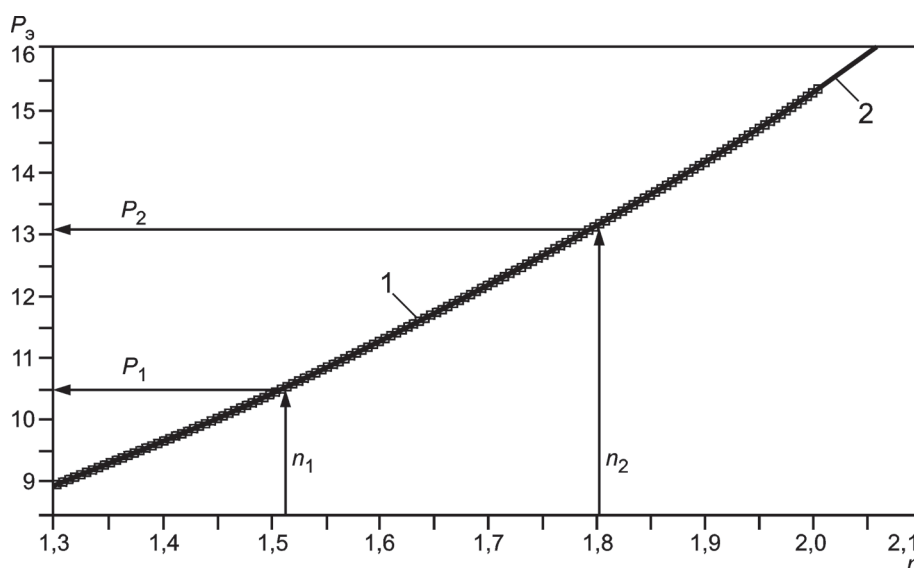


Рис. 1. Совмещение на одной координатной плоскости аппроксимированного (1) и откалиброванного (2) графиков зависимости $P(n)$

чениями концентрации P_j для здоровых пациентов и заниженными для больных сахарным диабетом.

Инновационный метод [5] предусматривает применение оригинальной гибкой калибровки (в которой измеряют глюкозу в крови P_j через отношение систолического и диастолического давлений), оптимизирующей значения измеренной характеристики P_i (P_{0i} , n_i) к эталонной P_{3i} в адаптивном диапазоне с регламентируемой точностью нормируемых мер P_{32} , P_{31} , без оценки постфактум погрешности, минимизированной априори.

Инновационный метод реализован в компьютерном анализаторе. Его аналогом служит аналитический прибор [6, 7] с аппаратно-управляемой комбинаторной структурой, копирующей жесткие алгоритмы методов контроля и градуировки. В структуру аппаратно-управляемых средств заложен алгоритм линейного преобразования в фиксированных, как правило, неперекрывающихся поддиапазонах (см. рис. 1) с возможностью коррекции чувствительности и нелинейности аппаратными средствами. Это позволяет использовать широкую номенклатуру узкоспециализированных средств контроля с мелкосерийным производством. Применение жестких алгоритмов в метрологическом и математическом обеспечении микропроцессорных средств приводит к ограниченному уровню тестера с низкой точностью в узком диапазоне. С помощью эффективного метрологического обеспечения [6—9, 11] можно реализовать универсальное аппаратное и программное обеспечение, расширить информативность математического обеспечения и повысить метрологическую эффективность компьютерного анализатора.

Для приборов с жесткой структурой решают задачу оценки погрешности результатов измерений после проведения эксперимента по регламентам [12]. В компьютерных анализаторах при создании метрологического обеспечения рассматривают априорную задачу идентификации искомых параметров в адаптивном (по программе) диапазоне с точностью, определяемой погрешностью образцов с нормированными характеристиками. Эффективность метрологического обеспечения компьютерных анализаторов (кроме гибкой

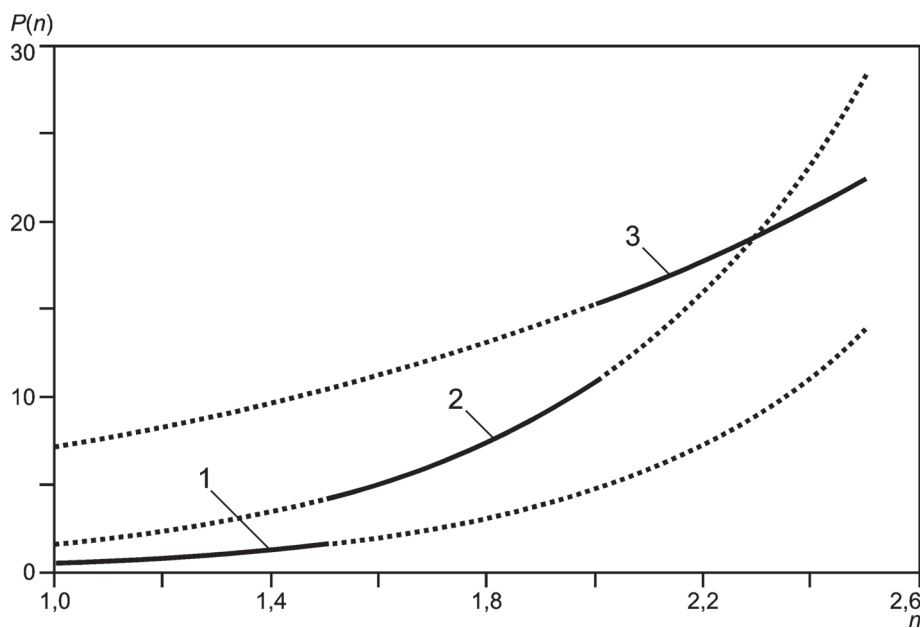


Рис. 2. Натурные измерения на макете:

1 — по прототипу статистической градуировки P_1 ; 2 — для здоровых пациентов P_2 ; 3 — для больных тяжелой формой сахарного диабета P_3

архитектуры) определяют адаптивной математической моделью идентификации [5, 8] по гибким алгоритмам калибровки математического обеспечения искомым параметром в программно-управляемом диапазоне с заданной точностью.

Техническую задачу (цель) инновационного метода [5], т. е. повышение метрологической эффективности путем исключения методической погрешности статической градуировочной характеристики, доказывают: эксперименты и моделирование на адекватность метода физическому процессу (см. рис. 1); натурные измерения на макете компьютерного анализатора (см. рис. 2).

Статистическая аппроксимация (кривая 1, рис. 2) с широким допуском универсальна для экспресс-анализа большой выборки людей больных диабетом, но несостоятельна для прецизионных измерений динамики состояния конкретных пациентов (кривые 2, 3, рис. 2).

Калибровка автоматизирует оперативный контроль концентрации глюкозы в крови по уровню АД в адаптивном диапазоне с точностью образцовых мер на его границах для конкретного пациента.

Сопоставительный анализ компьютерных анализаторов концентрации глюкозы с жесткой структурой аналитических приборов систематизирован в таблице.

Сопоставительный анализ анализаторов

n	$P_1(n_0 = 0,526)$	$P_2(n_0 = 0,466)$	$P_3(n_0 = 1,304)$	η_{12}	η_{13}
0	0,245	0,0658	3,302	3,724	0,074
1	1,638	0,562	7,108	2,915	0,230
1,3	2,896	1,096	8,947	2,709	0,324
1,5	4,236	1,642	10,43	2,579	0,406
1,7	6,194	2,522	12,159	2,456	0,509
2	10,952	4,8	15,305	2,282	0,716
2,2	16,015	7,372	17,841	2,173	0,898
2,4	23,418	11,321	20,799	2,069	10126

В таблице показана зависимость уровня глюкозы в крови от отношения АД n по статистической градуировке P_1 , для здоровых пациентов P_2 , для больных тяжелой формой сахарного диабета P_3 . На поддиапазонах значения P не перекрываются из-за разных образов этих кривых, например, для $n = 1,5$ эффективность $\eta_{12} = P_1/P_2 = 4,236/1,642 = 2,579$; для $n = 2$ эффективность $\eta_{13} = P_1/P_3 = 10,952/15,305 = 0,716$, что является источником методической погрешности и доказывает неадекватность известного метода [3] градуировки физике процесса. Из таблицы прослеживается разница информативных параметров ($n_{01} = 0,526$ для $P_1 = 0,245$; $n_{02} = 0,466$ для $P_2 = 0,0658$; $n_{03} = 1,304$ для $P_3 = 3,302$) для каждого случая, а также относительная погрешность ($\Delta_{12} = 272,477\%$, $\Delta_{13} = 92,579\%$), указывающая на несостоятельность метода, основанного на статистической градуировке [11]. Калибровка вследствие реализации индивидуального подхода к определению информативных параметров позволяет учесть влияние таких субъективных факторов, как состояние здоровья, возраст, риски, что в итоге снижает методическую погрешность.

Графики (см. рис. 2), построенные для здоровых людей P_2 и для людей, больных тяжелой формой сахарного диабета P_3 , являются границами диапазона для метода, основанного на средствах математической статистики P_1 , который завышает результаты исследований для здоровых людей и занижает для больных тяжелой формой сахарного диабета, поэтому не является оптимальным для проведения клинических исследований.

Таким образом, из сопоставительного анализа следуют доказательства преимущества инновационного метода определения концентрации глюкозы в крови, возникающего из-за гибкой калибровки, позволяющей оптимизировать по информативным параметрам значения измеренной характеристики в адаптивном диапазоне с заданной точностью, регламентируемой погрешностью нормируемых мер границ аналитического контроля. В инновационном методе доказана эффективность применения калибровки по нормируемым мерам границ адаптивного диапазона в качестве метрологического обеспечения компьютерных анализаторов, показано преимущество (относительно среднестатистической градуировки) индивидуального подхода к определению информативных параметров аналитической модели калибровки зависимости уровня глюкозы в крови от артериального давления.

Необходимо отметить, что ценность метода определения глюкозы в крови по артериальному давлению также заключается в одновременном контроле этих двух параметров, что позволяет на порядок снизить риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта и, следовательно, смертность населения.

Литература

1. Герасимов Б. И., Глинкин Е. И., Мищенко С. В. Принципы построения и проектирования микропроцессорных компьютерных анализаторов // Измерительная техника. 1994. № 11. С. 68—70; Gerasimov B. I., Glinkin E. I., Mishchenko Z. V. Construction and design principles for micro-processor-based conductometric analyzers // Measurement Techniques. 1994. V. 37. № 11. P. 1322—1327.

2. Глинкин Е. И., Герасимов Б. И., Сударькова Т. А. Оценка информационного обеспечения микропроцессорных аналитических приборов // Измерительная техника. 1998. № 5. С. 58—62; Glinkin E. I., Gerasimov B. I., Sudar'kova T. A. Evaluation of the information support for microprocessor analytical instruments // Measurement Techniques. 1998. V. 41. N. 5. P. 480—486.

3. Пат. 2198586 РФ. Способ определения концентрации глюкозы в крови / Д. А. Эльбаев, С. А. Акаева, Х. А. Курданов // Изобретения. Полезные модели. 2003. № 5.

4. Пат. 2444279 РФ. Способ определения концентрации глюкозы в крови / И. В. Русавская, Е. В. Бирюкова, Е. И. Глинкин // Изобретения. Полезные модели. 2012. № 7.

5. 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. 18.

6. Форзани Н. Г., Илясов Л. В., Азим-заде А. Ю. Технологические измерения и приборы. М.: Высшая школа. 1989. С. 82—86.

7. Глинкин Е. И. Схемотехника микропроцессорных систем, Тамбов: ТГТУ. 1998. С. 62—64.

8. Глинкин Е. И., Глинкин М. Е. Технология АЦП, Тамбов: ТГТУ. 2008.

9. Герасимов Б. И., Глинкин Е. И. Микропроцессорные аналитические приборы. М.: Машиностроение. 1989. С. 9—15.

10. Глинкин Е. И. Техника творчества. Тамбов: ТГТУ. 2010. С. 120—164.

11. Земельман М. А. Метрологические основы технических измерений. М.: Изд-во стандартов, 1991.

12. РГМ 29-99. ГСИ. Метрология. Основные термины и определения. 2000.

13. 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.

14. Алексеева В. В. Метрология, стандартизация и сертификация. М.: Академия, 2008.

Дата принятия 05.08.2014 г.

