

## Неинвазивное определение концентрации глюкозы в крови по сравнению температур барабанной перепонки и поверхности головы

### Аннотация

Предложен неинвазивный метод определения концентрации глюкозы в крови по измеренным температурам барабанной перепонки и поверхности головы. В методе учтено влияние приема пищи и температуры внешней среды на концентрацию глюкозы в крови. Метод подтвержден испытаниями, проведенными на здоровых и больных сахарным диабетом.

Индивидуальный неинвазивный мониторинг глюкозы (НМГ) в крови человека – это один из основных трендов современной медицинской техники. Человечество тридцать лет усиленно, но безуспешно занимается решением проблемы НМГ, используя для этого различные физические методы и измеряемые величины [1]-[5]. При этом многократно заявлялось, что проблема решена и приборы для индивидуального НМГ в крови созданы. Однако в мире до сих пор нет в продаже ни одного реального прибора для НМГ [2].

В работе для неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови (КГК) у здоровых людей и больных сахарным диабетом разработана модель зависимости КГК от температуры мозга и от температуры поверхности головы. Существуют два фактора, осложняющие реализацию НМГ: индивидуальные свойства кожи и подкожных тканей организма и учет режима «свободной жизни» испытуемого. В работе используются температурные измерения внутри уха, что позволяет уменьшить влияние этих негативных факторов. На практике измерения реализованы с помощью комплексного ушного температурного датчика. Для реализации неинвазивного метода разработаны аппаратура, алгоритмы и программы для вычисления КГК по модели. Температурные измерения внутри головы использовались неоднократно [5], но без особого успеха. Это связано с тем, что корреляция между температурой внутри головы и КГК уменьшается до нуля с увеличением времени испытаний. В работе используется более сложная взаимосвязь между КГК и измеряемыми температурами, а также учитывается теплообмен головы с внешней средой. Проведенные испытания на здоровых людях и больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2 соответственно) подтверждают адекватность метода.

### Математическая формулировка модели определения КГК

Аналогично работе [4] составим уравнение баланса концентрации глюкозы  $G$  (ммоль/л) в артериальной крови для головы человека. Скорость изменения КГК в голове  $dG/dt$  определяется тремя составляющими:

$$dG/dt = -a_0 G + S_F + B_0(t). \quad (1)$$

Первое слагаемое описывает поглощение глюкозы во внутренних тканях головы. Эта поглощенная глюкоза тратится на обеспечение физико-химических процессов, происходящих в мозге, а также на возобновление запаса молекул АТФ и других необходимых веществ. Комплексный параметр  $a_0$  (1/мин) отвечает за интенсивность и длительность процесса поглощения глюкозы в крови. Он учитывает свойства инсулиннезависимых тканей головы [4], [6]. Параметр  $a_0$  определяется экспериментально для каждого человека.

Во внутренних тканях головы глюкоза поглощается в инсулиннезависимых тканях посредством переносчиков *glut 1*, *glut 3*, имеющих нелинейную зависимость от концентрации глюкозы [7]. Поэтому для коэффициента поглощения  $a_0$  появляется нелинейная зависимость от  $G$  вида

$$a_0 = a_{00} / (1 + \alpha_0 G), \quad (2)$$

где  $\alpha_0$  – вклад нелинейности в поглощение глюкозы в голове в процессе облегченной диффузии, л/ммоль;  $a_{00}$  – коэффициент

поглощения глюкозы, соответствующий нулевому значению глюкозы, 1/мин.

Второе слагаемое в уравнении (1) описывает влияние приема пищи на концентрацию глюкозы в минуту для артериальной крови в голове. В мозге глюкоза утилизируется из артериальной крови в инсулиннезависимых тканях посредством аэробного непрямого распада вплоть до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  [7]. В процессе этой химической реакции происходит тепловыделение, которое называют первичной теплотой [7]; повышается температура  $T_H(t)$  внутри головы, и появляется положительная разность температур внутри головы  $\delta T_H(t) = T_H(t) - T_H(t_0)$  между текущим моментом времени  $t$  и моментом  $t_0$  начала приема пищи. Величина  $S_F$  определяется по приращению температуры  $\delta T_H(t)$  в голове:

$$S_F = c_H \delta T_H(t); \delta T_H(t) = T_H(t) - T_H(t_0); \delta T_H(t) \geq 0. \quad (3)$$

Коэффициент  $c_H$  имеет размерность ммоль/л/мин/К. Формула (3) справедлива для периода времени, когда выделяется первичная теплота. Ниже описано, как определять этот период времени. Вне этого периода времени величина  $S_F$  равна нулю. На рис. 3 (кривая 4) приведена типовая зависимость приращения температуры  $\delta T_H(t)$ , используемая для вычисления КГК. Справедливость используемого соотношения (3) подтверждается результатами экспериментов.

Третье слагаемое в уравнении (1) описывает пополнение глюкозы в артериальной крови из-за работы печени и утилизацию глюкозы из-за приема внешнего инсулина [4]. Для здоровых людей и больных СД2, не принимающих инсулин, оно является постоянной величиной  $B_0 = S_{00}$  (ммоль/л/мин) [4].

Для больных СД1 в  $B_0(t)$  добавляется еще одно слагаемое [4]:

$$B_0(t) = S_{00} - a_D A_I \varphi(t, \beta_I); \varphi(t, \beta_I) = t \exp(-\beta_I t). \quad (4)$$

В работе [4] перечислены значения параметров  $A_I$ ,  $\beta_I$ , соответствующие инсулинам разных типов: сверхкороткого (СК), короткого (К), длинного (ДЛ). Параметры  $S_{00}$  и  $a_D$  являются индивидуальными.

В уравнении (1) и соотношениях (2)-(4) не учтен внешний теплообмен головы со средой. При окислении глюкозы в голове (слагаемое  $S_F$ ) часть первичной теплоты, выделяемой в процессе аэробного окисления, идет на физико-химические процессы в голове человека, а оставшаяся часть тратится на выполнение теплового баланса организма. Обозначим ее через  $S_H$  (моль/л/мин) и учтем  $S_H$  в уравнении (1) как дополнительное отрицательное слагаемое. Это ежеминутное поглощение глюкозы  $S_H$  (ммоль/л/мин) в тканях головы пропорционально разности между температурой мозга  $T_H(t)$  и температурой поверхности головы  $T_S(t)$  [8]. Поэтому величину  $S_H(t)$  можно представить посредством разности измеряемых величин:

$$S_H = a_{20} T_{HS}(t); T_{HS}(t) = T_H(t) - T_S(t). \quad (5)$$

Коэффициент  $a_{20}$  (ммоль/л/мин/К) является индивидуальным. Правильность соотношения (5) подтверждается результатами проведенных испытаний.

В дальнейшем нами будет использоваться величина  $\delta T_{HS}(t) = T_{HS}(t) - T_{HS}(t_0)$ , аналогичная  $\delta T_H$ . Типовые графики величин  $\delta T_{HS}(t)$  и  $\delta T_H(t)$  показаны на рис. 2.

Окончательно уравнение (1) для концентрации глюкозы в артериальной крови в голове с учетом теплообмена с внешней средой принимает вид

$$dG/dt = -a_0 G + c_H \delta T_H(t) + [S_{00} - a_D A_I \varphi(t, \beta)] - a_{20} T_{HS}(t); a_0 = a_{00} / [1 + \alpha_0 G(t)]. \quad (6)$$

Все параметры уравнения (6) определяются экспериментально.

Вместо температуры мозга практически измеряется температура барабанной перепонки  $T_E$  бесконтактным способом посредством термистора, размещенного в ухе вблизи барабанной перепонки. Температура  $T_E$  ниже температуры мозга; они связаны соотношением  $T_E(t) = \varepsilon T_H(t)$ , где  $\varepsilon < 1$ . По нашей оценке,  $\varepsilon = 0,95$ . Относительные изменения температуры  $\delta T_E(t) = T_E(t) - T_E(t_0)$  и  $\delta T_H$  связаны соотношением  $\delta T_H = \delta T_E / \varepsilon$ .

Контрольные инвазивные измерения глюкозы – это измерения КГК,  $G_C$  посредством забора капиллярной крови. Процессы, происходящие в артериальной крови, повторяются в капиллярной крови с ослаблением и запаздыванием  $\tau_0$  (мин) по времени [5], [7]. Поэтому нами используется соотношение между  $G_C$  и  $G$  вида

$$G_C = \gamma G(t - \tau_0); 0 < \gamma < 1. \quad (7)$$

Заменяя в уравнении (6) время  $t$  на  $(t - \tau_0)$  и умножая уравнение (6) на  $\gamma$ , получим уравнение для  $G_C$

$$dG_C/dt = -a_0 G_C + \gamma c_H \delta T_H(t - \tau_0) + \gamma B_0(t - \tau_0) - \gamma a_{20} T_{HS}(t - \tau_0); a_0 = a_{00} / [1 + \alpha_0 G(t)]. \quad (8)$$

Уравнение (8) имеет вид уравнения (6), но с другими параметрами.

Переход к приращению глюкозы связан с ростом КГК в результате принятия пищи. К моменту  $t = t_0$  организм находится в постабсорбтивном состоянии. Поэтому можно принять, что  $G_C(t_0) = G_0 = \gamma G(t_0)$  и  $dG_C/dt = 0$  при  $t \leq t_0$ . Из уравнения (8) имеем соотношение для постабсорбтивного уровня глюкозы

$$G_0 = \gamma [B_0(t_0 - \tau_0) - a_{20} T_{HS}(t_0 - \tau_0)] / a_0. \quad (9)$$

Введем приращение глюкозы, соответствующее концентрации глюкозы в капиллярной крови в результате принятия пищи,  $\Delta G_C = G_C(t) - G_0$ . Из уравнений (8) и (9) получим окончательное уравнение для приращения глюкозы с учетом внешнего теплообмена со средой:

$$d\Delta G_C/dt = -a_0 \Delta G_C + a_1 \delta T_H(t - \tau_0) + \delta B(t - \tau_0) - a_2 \delta T_{HS}(t - \tau_0); a_1 = \gamma c_H; a_2 = \gamma a_{20}; a_{D0} = \gamma a_D;$$

$$\delta B_0(t - \tau_0) = a_{D0} A_I [\varphi(t - \tau_0, \beta_I) - \varphi(t_0 - \tau_0, \beta_I)];$$

$$\delta T_{HS}(t - \tau_0) = T_{HS}(t - \tau_0) - T_{HS}(t_0 - \tau_0). \quad (10)$$

Слагаемое  $\delta B_0$  равно нулю для здоровых людей и больных СД2 [4]. Параметры  $a_{00}$ ,  $\alpha$ ,  $a_1$ ,  $\tau_0$ ,  $a_2$ ,  $a_{D0}$  для каждого испытуемого подбираются индивидуально. В уравнении (10) можно аналогично учесть несколько приемов пищи.

### Результаты экспериментальных испытаний

Аппаратная реализация метода состоит из трех составляющих (рис. 1). Высокоточный комплексный датчик температуры в виде наушника предназначен для бесконтактного измерения температуры в области барабанной перепонки и температуры на внутренней поверхности головы. Он соединен проводами с мобильным блоком, включающим в себя: аналоговые усилители сигналов, стабилизированный источник тока для питания термисторов, коммутатор каналов, 16-разрядный АЦП, микропроцессор, радиомодуль для связи с ноутбуком. В ноутбуке находятся алгоритмы и программы решения модели. Здесь же расположена ответная часть радиомодема. Температурные каналы прибора обеспечивают погрешность измерения температуры порядка 0,004 К.

Эксперименты проводились на испытуемых, которым проводили инвазивные измерения посредством глюкометров типа «AccuCheck». В качестве испытуемых участвовали по шесть здоровых людей и больных СД2. Для каждого из них процесс испытаний сопровождался 12...20 инвазивными измерениями глюкозы и длился 2...4 ч. Условия испытаний были приближены к режиму свободной жизни с нахождением в нескольких помещениях с различными температурами. Испытания длительностью 2 ч проводились с одним приемом пищи, а длительностью 4 ч – с двумя приемами пищи. При испытаниях с двумя приемами пищи использовались одни и те же параметры модели для обработки обоих процессов приема пищи. Все испытания проводились с легкой физической нагрузкой типа ходьбы, или на стопере, или на велотренажере. Для больных СД1 были проведены два пробных испытания, показавших адекватность инвазивных и расчетных результатов по модели (10).

В процессе испытаний и при анализе их результатов установлено, что по приращению температуры  $\delta T_H(t)$  внутри головы можно определить время задержки  $\tau_0$  и момент достижения  $t = \tau_0 + t_{MIN}$  максимума концентрации глюкозы в капиллярной крови. На рис. 2 представлены результаты типовых температурных измерений, полученные при испытании больного СД2. Приращение  $\delta T_H$  внутри головы начинается с нуля в момент начала еды  $t_0 = 0$ , возрастает и достигает максимума при  $t = t_{MAX}$ . Момент достижения максимума первичного тепловыделения (разности  $\delta T_H$ ) соответствует началу интенсивной утилизации глюкозы в печени и инсулинозависимых тканях. Поэтому время запаздывания  $\tau_0$  в уравнении (10) не превосходит  $t_{MAX}$ . В проведенных нами испытаниях  $\tau_0 = (0,6...0,9)t_{MAX}$ . Если период между двумя приемами пищи составляет менее 2 ч, то задержка  $\tau_0$  может существенно уменьшиться для второго приема пищи.

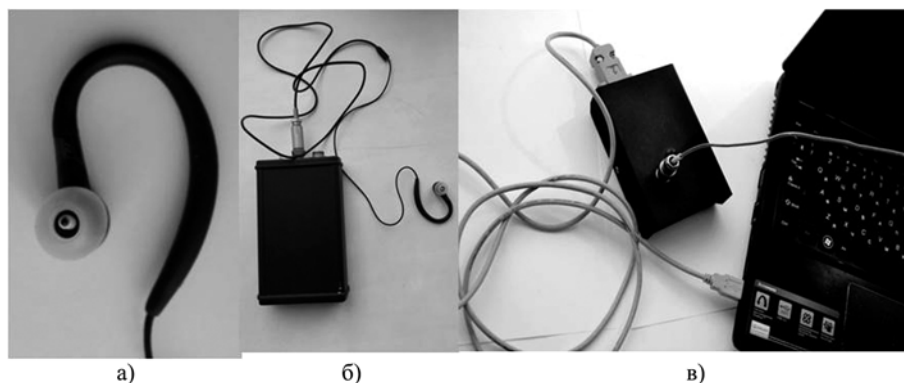


Рис. 1. Комплексный датчик температуры (а), мобильный блок с датчиком (б), ноутбук с модемом (в)

Область максимума функции  $\delta T_H(t)$  может иметь плато. Продолжительность плато может быть разной в зависимости от индивидуальности человека и продолжительности самого процесса еды. После достижения максимума функция  $\delta T_H(t)$  постепенно уменьшается до минимума, величина которого обычно близка к нулю. Минимум достигается при  $t = t_{MIN}$ . В этот момент скорость роста первичного тепла равна нулю, а приращение глюкозы в артериальной крови из за принятой пищи достигает максимума. Вне интервала времени  $[0, t_{MIN}]$  корреляционная связь между функциями  $\delta T_H(t)$  и  $S_F(t)$  быстро ослабевает.

На температурную зависимость  $\delta T_H(t)$  может накладываться тренд температуры, не связанный с приемом пищи. Тренд может быть отрицательным, как на *рис. 2*, и положительным. Его появление связано с влиянием других физиологических процессов в организме.

В уравнении (10) можно использовать поведение температуры  $\delta T_H(t)$  до момента достижения функцией нуля:  $\delta T_H(t) = 0$ .

В случае положительного тренда используется период времени до первого минимума.

Минимальное значение функции  $\delta T_H$  незначительно отличается от нуля. Для расчета глюкозы принимается только положительная часть функции  $\delta T_H(t)$  (*рис. 3*). При расчете в КГК вклада теплообмена головы с внешней средой используется вся функция  $\delta T_H(t)$ .

В проведенных испытаниях были определены пределы изменения параметров в уравнении (10), а также распределение результатов определения глюкозы по областям диаграммы Кларка (*табл. 1, 2*).

Внешний теплообмен головы со средой может оказывать сильное влияние на КГК. Пример такого влияния представлен на *рис. 3*. Для больных СД1 параметр  $a_{00}$  составлял  $0,008...0,01 \text{ мин}^{-1}$  (в режиме принятия СК инсулина перед едой).

Результаты проведенных испытаний на здоровых людях и больных диабетом, отраженные в *табл. 2*, подтверждают адекватность предложенного метода.



Рис. 2. Результаты температурных измерений для больного СД2: 1 – функция  $\delta T_H(t)$ ; 2 – функция  $\delta T_{HS}(t)$ . Для функции  $\delta T_H(t)$  отмечены значения  $t_{MAX}$  и  $t_{MIN}$

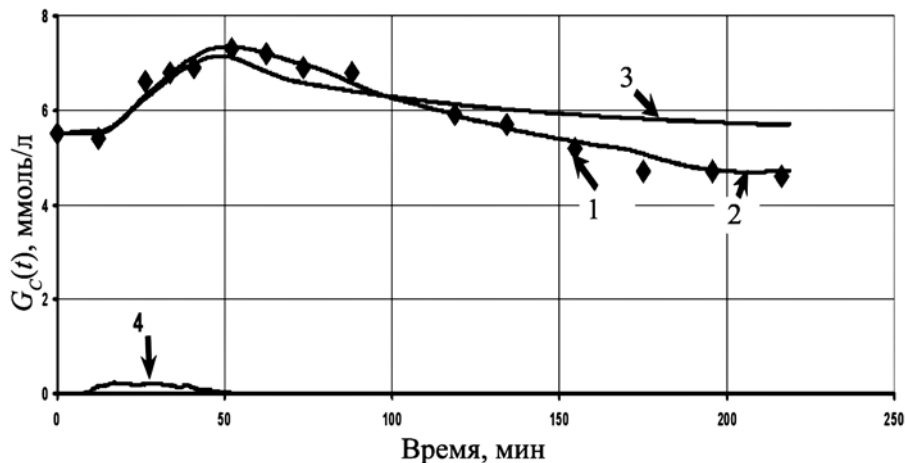


Рис. 3. Результаты для капиллярной глюкозы  $G_C(t)$  для больного СД2: 1 – инвазивные измерения; 2, 3 – расчеты по уравнению (10) с учетом теплообмена со средой и без этого учета соответственно; 4 – функция  $\delta T_H(t)$ , используемая в уравнении (10)

Таблица 1

Пределы изменения параметров уравнения (10)

Типы испытуемых, чел.	Пределы КГК, ммоль/л	$a_{00}, \text{мин}^{-1}$	$\alpha, \text{л/ммоль}$	$a_1, \text{ммоль/л/мин/К}$	$a_2 / a_1$
Здоровые люди (6)	4,6...9,9	0,02...0,12	0,05...0,06	0,45...1,5	0,02...0,2
Больные СД2 (6)	4,5...10,7	0,0036...0,05	0,05...0,09	0,36...1,12	0,09...0,27

Таблица 2

**Распределение точек (%) по областям диаграммы Кларка при определении глюкозы**

Типы испытуемых, чел.	Число точек	A	B	C	D	E
		%				
Здоровые люди (6)	85	89,4	10,6	0	0	0
Больные СД2 (6)	96	85,4	14,6	0	0	0
Больные СД1 (2)	16	87,5	12,5	0	0	0

**Заключение**

На основе бесконтактных измерений температуры барабанной перепонки и температуры поверхности головы предложен неинвазивный метод определения концентрации глюкозы в крови здоровых людей и больных диабетом. Метод учитывает вклад в концентрацию глюкозы теплообмена головы с внешней средой, а также приема пищи и приема внешнего инсулина. Проведенные испытания на здоровых людях и больных диабетом подтверждают адекватность метода.

*Список литературы:*

1. Базаев Н.А., Маслобоев Ю.П., Селищев С.В. Оптические методы неинвазивного определения концентрации глюкозы в крови // Медицинская техника. 2011. № 6. С. 29-33.

2. www.mendoza.com.
3. Novikov I.A., Kislov A.V. Method of determining concentration Glucose in Blood / US patent № 6841389 B2, Jan. 11, 2005.
4. Новиков И.А., Юрков И.В., Комаровская А.И. Модель регуляции динамики концентрации глюкозы в крови // Медицинская техника. 2015. № 6. С. 8-11.
5. Боболев В.М., Шмелев В.М. Взаимосвязь температуры тела и концентрации глюкозы крови человека // Биофизика. 2006. Т. 7. С. 102-107.
6. Судаков К.В. Нормальная физиология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 920 с.
7. Ашмарин А.П. Нейрохимия. – М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. 470 с.
8. Лучаков Ю.И., Ноздрачев А.Д. Перенос тепла в организме человека // Вестник СПбГУ. 2007. Сер. 3. Вып. 1. С. 78-84.

*Игорь Алексеевич Новиков,  
д-р физ.-мат. наук, профессор,  
Балтийский государственный технический  
университет «Военмех» им. Д.Ф. Устинова,  
г. С.-Петербург,  
e-mail: igor0nov@mail.ru*

П.А. Руденко, Н.А. Базаев, К.В. Пожар, Е.Л. Литинская, В.М. Гринвальд, А.И. Чекасин

**Метод получения дневных треков концентрации глюкозы в крови по клиническим протоколам базы данных DirecNet****Аннотация**

Описывается метод обработки и формирования дневных треков концентрации глюкозы в крови (КГК) для пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на основе протоколов базы данных DirecNet. Полученные дневные треки могут быть использованы для определения точности математических моделей регуляции КГК, апробации алгоритма прогнозирования КГК, а также для поиска основных зависимостей динамики КГК.

Сахарный диабет (СД) – заболевание, связанное с нарушением процесса регуляции концентрации глюкозы в крови (КГК). Для компенсации СД пациенты производят измерение КГК инвазивными глюкометрами несколько раз в день и в случае необходимости корректируют ее путем введения инсулина.

В настоящее время существуют системы, позволяющие автоматизировать процесс компенсации СД – инсулиновые насосы, осуществляющие автоматизированное введение инсулина согласно заданному заранее выбранному профилю (базальному или болусному).

Однако помимо данных систем также ведутся разработки системы с обратной связью по КГК – аппарата «искусственная поджелудочная железа». Аппарат представляет собой инсулиновый насос, дополненный алгоритмом прогнозирования КГК, а также возможностью расчета и корректировки дозы инсулина в режиме реального времени. Такое устройство позволяет в значительной степени улучшить качество инсулинотерапии [1].

Наиболее критическим элементом системы, к которому предъявляются наибольшие требования, является алгоритм краткосрочного прогнозирования КГК. Его задачей является вычисление КГК в краткосрочной перспективе (до 30 мин) с учетом имеющейся информации о пациенте (прием пищи, введение инсулина). Данный алгоритм может применяться для оценки динамики КГК и предотвращения выхода КГК за пределы физиологического диапазона.

Для тестирования данного алгоритма необходимы дневные треки КГК – данные о содержании глюкозы в крови в течение дня с максимальной дискретизацией и сопутствующей информацией о времени и количестве введенного инсулина и принятой пище.

Данная статья посвящена описанию процедуры подготовки тестовых треков КГК для проведения тестирования алгоритма прогнозирования. В ней приводятся основные требования к трекам, описываются способы получения тестовой информации, а также рассказывается о методе формирования треков КГК из базы данных DirecNet.

В настоящее время одним из наиболее широко применяемых подходов к проведению доклинических испытаний медицинских систем является метод *in silico*, заключающийся в использовании виртуальных пациентов [2]. Для этого было разработано специализированное программное обеспечение, прошедшее сертификацию FDA в США [3]. Данная система базируется на математической модели, содержащей широкий спектр физиологических параметров пациентов, страдающих сахарным диабетом. Такое решение, однако, является дорогостоящим и не содержит данные о реальных пациентах. Кроме того, в большом количестве случаев тестируемые алгоритмы также содержат в своей основе некоторую математическую модель [4], [5] и проведение испытаний одной модели (тестируемый алгоритм) на другой (симулятор пациента) может дать недостоверные результаты с точки зрения реальных физиологических процессов.