

Н.А. Базаев, Ю.П. Маслобоев, С.В. Селищев

ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Аннотация

Проблема разработки неинвазивного глюкометра на основе оптических методов остается актуальной уже несколько десятилетий. Предлагаемая статья посвящена обзору результатов исследований в этой области за последние 20 лет. Описаны основные принципы измерений и возникающие сложности.

Впервые возможностями неинвазивного диагностирования уровня глюкозы в крови исследователи заинтересовались более 30 лет назад. С тех пор появилось более десятка различных методов ее измерения, основанных на принципиально различных эффектах. Однако наиболее привлекательными были и остаются оптические методы определения концентрации глюкозы в крови.

Их преимуществом является в первую очередь безопасность для человека. Многочисленные исследования подтверждают принципиальную возможность создания неинвазивного глюкометра на основе оптических методов. Причины, по которым до сих пор разработки неинвазивного глюкометра не увенчались успехом, кроются в особенностях физиологии каждого конкретного человека, трудности интерпретации получаемых результатов, необходимости подбора оптимальной процедуры калибровки приборов и пр.

Минимальные требования по точности к устройствам, предназначенным для проведения самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови, определяются стандартом DIN EN ISO 15197:2003. Не менее 95 % результатов измерений должны находиться в пределах погрешности ± 15 мг/дл при концентрации глюкозы менее 75 мг/дл и в пределах погрешности ± 20 мг/дл при концентрации глюкозы более или равном 75 мг/дл [1].

Целью данной статьи является обзор принципов оптического неинвазивного измерения уровня глюкозы в крови, их возможностей и эффективности.

Спектроскопия инфракрасного (ИК) диапазона

В основе спектроскопических методов определения уровня глюкозы в крови лежит сравнение интенсивности пучка электромагнитного излучения до и после его взаимодействия с биологическими тканями (рис. 1).

Поскольку электромагнитное излучение видимого диапазона не подходит для измерений вследствие его сильного рассеяния биологическими тканями, основные надежды связывались с ИК-диапазоном (0,74...2000 мкм). Основной проблемой при измерениях в этой области спектра является сильное поглощение ИК-излучения водой, а также то,

что спектральные изменения, вызванные изменением концентрации глюкозы, слишком незначительны по сравнению с изменениями спектра, вносимыми флуктуациями концентраций других веществ или протеканием тех или иных физиологических процессов. Все это создает проблемы при интерпретации полученных результатов измерений. Тем не менее в ИК-области спектра присутствуют диапазоны, в которых поглощение водой ИК-излучения минимально – (0,8; 1,35) мкм, (1,55; 1,85) мкм и (2,1; 2,3) мкм. Они наиболее хорошо подходят для проведения измерений уровня глюкозы в крови.

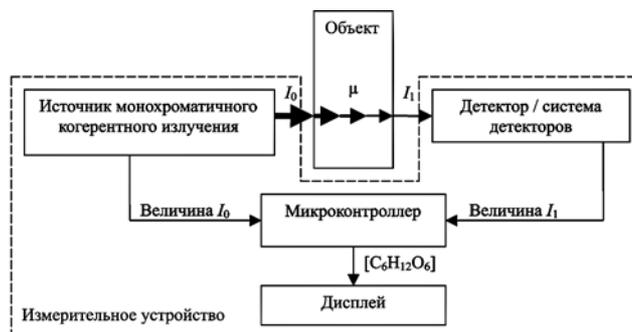


Рис. 1. Схема измерительного устройства концентрации глюкозы в крови на основе спектроскопических методов

Ослабление интенсивности излучения в биологических тканях описывается законом Бугера-Ламберта-Бэра:

$$I_1 = I_0 \cdot \exp(-\mu \cdot l),$$

где I_0, I_1 – интенсивности излучения до и после взаимодействия с исследуемым объектом соответственно; μ – эффективный коэффициент ослабления излучения в объекте исследования; l – расстояние, проходимое излучением в объекте исследования (оптическая длина пути).

В качестве объекта исследования при спектроскопических измерениях уровня глюкозы в крови могут выступать губы, язык, крылья носа, щеки, пальцы и т. д. В работе [2] приводится их сравнение, а также сделан вывод о том, что язык является наиболее подходящим для проведения измерений методами ИК-спектроскопии.

Результаты некоторых исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследований в области спектроскопического определения концентрации глюкозы в крови

Исследователь	Год	Погрешность измерений, мг/дл	Примечание
Robinson et al. [3]	1992	20	In vivo, свет пропускался через палец, диапазон концентраций 50...450 мг/дл
Malin et al. [4]	1999	25	In vivo, $\lambda = 1050...2450$ нм
Burmeister et al. [5]	2000	54	In vivo, свет пропускался через язык
Liu et al. [6]	2005	< 20	In vivo, $\lambda = 1100...1800$ нм
Kim et al. [7]	2006	25,5	In vitro, $\lambda = 1390...1888$ нм, $\lambda = 2044...1393$ нм
Uwadaira et al. [8]	2010	9,7	In vivo, $\lambda = 700...1100$ нм

Как видно из таблицы, только недавно удалось снизить среднюю погрешность измерений до 10 мг/дл. В первую очередь это связано с разработками новых методов коррекции и интерпретации получаемых результатов измерений.

Фотоакустический метод

Принцип фотоакустического измерения физических параметров жидкостных сред заключается в направленном воздействии на них модулированного пучка электромагнитного излучения и последующей регистрации амплитуды акустической волны, генерируемой вследствие периодического расширения и сжатия среды. Амплитуда акустической волны прямо пропорциональна плотности поглощенной энергии.

При измерении уровня глюкозы в крови участок тела человека подвергается воздействию электромагнитного излучения с длиной волны (1,55; 1,85) мкм или (2,1; 2,3) мкм для генерации сильной фотоакустической эмиссии. Это электромагнитное излучение сорбируется тканями тела, причем особый интерес представляет абсорбция в сравнительно тонком слое ткани, характеризуемом длиной рассеяния тепла – DL , которая, в свою очередь, зависит от таких характеристик ткани, как плотность, теплоемкость, частота модуляции возбуждающего излучения и др.

$$DL = \sqrt{\frac{D}{\pi \cdot f}},$$

где D – температуропроводность тканей; f – частота модуляции возбуждающего излучения;

$$D = \frac{\kappa}{\rho \cdot c},$$

где κ – коэффициент теплопроводности; c – удельная теплоемкость материала; ρ – плотность материала.

Тепло, выделяющееся при поглощении излучения тканью, инициирует акустическую эмиссию над поверхностью кожи, которая детектируется дифференциальным микрофоном.

Прототип измерительного устройства, разработанного на основе данного метода, должен состоять из источника лазерного излучения, дифференциального микрофона, усилителя его сигнала, микроконтроллера, обрабатывающего полученный сигнал, и дисплея, на который выводится информация о концентрации глюкозы в крови (рис. 2). Дифференциальный микрофон вычитает сигналы, полученные в измерительной ячейке и ячейке сравнения, что позволяет избавиться от фоновых шумов.



Рис. 2. Блок-схема измерительного устройства уровня глюкозы в крови на основе фотоакустического метода

Некоторые результаты измерений уровня глюкозы в крови фотоакустическим методом представлены в табл. 2.

Фотоакустический метод является более чувствительным, чем спектроскопические методы определения уровня глюкозы в крови, однако на них в большей степени влияют параметры окружающей среды [12]. Разработкой неинвазивного глюкометра на основе фотоакустического метода является компания «Glucan Inc.» (США).

Рамановская спектроскопия

Спектроскопия комбинационного рассеяния (рамановская спектроскопия) является методом исследования физических характеристик и химического состава веществ и основана на явлении неупругого рассеяния фотонов. При рассеянии монохроматического излучения на молекулах исследуе-

мого вещества оно содержит фотоны той же частоты, что и падающее излучение, а также некоторое количество фотонов с измененной или смещенной частотой. Полученное рассеянное излучение со смещенными частотами называют рамановским спектром. Поскольку энергетический сдвиг фотонов пропорционален энергии вибрации молекулярных соединений, метод рамановской спектроскопии является очень чувствительным методом определения химического состава вещества. В частности, он может быть использован для определения концентрации глюкозы в крови.

Таблица 2

Результаты измерений уровня глюкозы в крови фотоакустическим методом

Исследователь	Год	Полученные результаты	Примечание
MacKenzie et al. [9]	1999	Коэффициент корреляции 0,96; 91 % измерений находился в пределах погрешности в 20 %	In vivo, $\lambda = 1700$ нм, $\lambda = 1180$ нм, $\lambda = 1064$ нм
Weiss et al. [10]	2007	По шкале ошибок Кларка: А – 66,5 %; В – 28,1 %; С – 1 %; D – 4,4 %; E – 0 %	In vivo, неинвазивный сенсор компании «Glucoson Inc.» тестировался на 62 диабетиках
Ren et al. [11]	2009	Среднеквадратичное отклонение полученных измерений составило 0,017	In vivo, $\lambda = 532$ нм

Таблица 3

Результаты измерений уровня глюкозы в крови с помощью рамановской спектроскопии

Исследователь	Год	Полученные результаты
Lambert et al. [14]	1998	Коэффициент корреляции 0,99 (измерения проводились на кроликах, $\lambda = 785$ нм)
Scecina et al. [15]	2002	Средняя погрешность измерений 13,2 мг/дл
Koo et al. [16]	2002	Среднеквадратичное отклонение 18 мг/дл
Enejder et al. [17]	2005	Погрешность измерений $(7,8 \pm 1,8)$ %
Lyanders et al. [18]	2008	Среднеквадратичное отклонение 10 мг/дл (измерения проводились на крысах, $\lambda = 532$ нм)

Проблемы, связанные с измерением уровня глюкозы в крови, заключаются в том, что ИК-излучение проникает в кожу на расстояние 0,5 мм, что дает возможность измерять концентрацию глюкозы только в межклеточной жидкости. Кроме того, измене-

ние концентрации глюкозы в крови приводит к соответствующему изменению концентрации в межклеточной жидкости только по истечении 5...10 мин [13].

В настоящее время ведется разработка алгоритмов определения уровня глюкозы в крови по концентрации глюкозы в межклеточной жидкости на основе математических моделей ее физиологической динамики [19].

Полярометрия

Полярометрия используется для количественного анализа растворов с оптически активными веществами. Такие вещества отклоняют вектор поляризации пропускаемого через них излучения на некоторый характерный угол

$$\alpha = \alpha_{\text{уд}} \cdot l \cdot c,$$

где α , $\alpha_{\text{уд}}$ – угол отклонения вектора поляризации и его удельная величина; c – концентрация глюкозы; l – оптическая длина пути. Удельная величина угла отклонения вектора поляризации для глюкозы составляет $+56,2^\circ \text{ l} / [(\text{г} / \text{дл}) \cdot \text{дм}]$. С учетом того, что средняя длина оптического пути при измерениях составляет не более 1 мм, изменение концентрации глюкозы на 1 мг/дл будет создавать отклонение вектора поляризации всего на $0,000562^\circ$.

Существует два подхода к измерению уровня глюкозы в крови с помощью полярометрического метода: измерение при тангенциальном оптическом пути и измерение при отражении излучения от хрусталика глаза под углом Брюстера. Схемы измерений представлены на рис. 3.

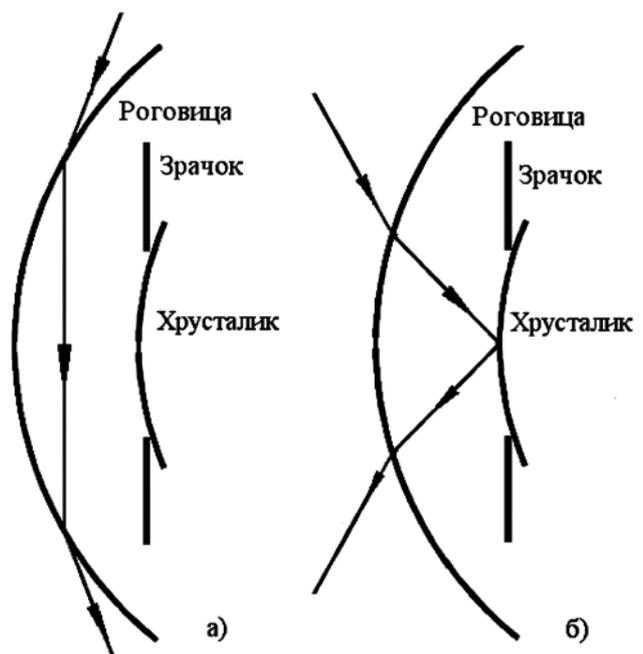


Рис. 3. Схематическое изображение тангенциального оптического пути (а) и оптического пути в передней камере глаза при отражении от хрусталика под углом Брюстера (б)

Таблица 4

Результаты измерений уровня глюкозы в крови полярометрическими методами

Исследователь	Год	Результат	Примечание
Bockle et al. [20]	2002	–	Отмечается потенциальная применимость полярометрического метода измерения уровня глюкозы в крови
Wann Qiujie [21]	2004	± 10 мг/дл – в растворе глюкозы; ± 25 мг/дл – на кроликах	Предлагается использовать две длины волны для уменьшения погрешности измерения: $\lambda_1 = 523$ нм, $\lambda_2 = 635$ нм
Lo et al. [22]	2005	Коэффициент корреляции 0,99	–
Purvinis et al [23]	2011	По шкале ошибок Кларка: A – 93 %; B – 7 %; C – 0 %; D – 0 %	Измерения проводились при концентрациях глюкозы 93...521 мг/дл, в качестве объекта исследований выступали новозеландские белые кролики
Webb et al. [24]	2011	15 %	$\lambda = 632,8$ нм, HeNe-лазер, в качестве объекта исследований выступали новозеландские белые кролики

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

ОКТ была использована для определения уровня глюкозы в крови сравнительно недавно. Система ОКТ включает в себя интерферометр с низкокогерентным источником света, движущееся зеркало на референтном оптоволоконном жгуте, измерительный оптоволоконный жгут и фотодетектор для измерения интерферометрического сигнала (рис. 4).

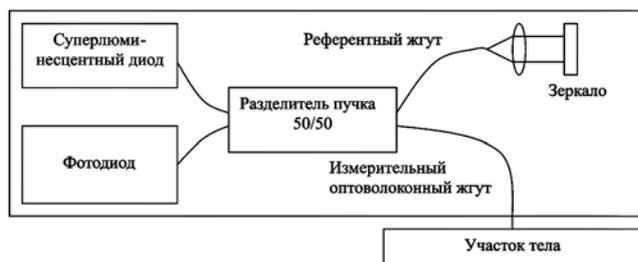


Рис. 4. Схема измерения уровня глюкозы в крови с помощью ОКТ

Излучение, отраженное от участка тела, совмещается со светом, пришедшим из референтного оптоволоконна, и результирующий интерферометрический сигнал детектируется фотодиодом. Интенсивность ближнего ИК-излучения в биологических тканях ослабляется экспоненциально. Крутизна этого экспоненциального ослабления пропорциональна

полному коэффициенту ослабления баллистических фотонов. Анализируя вид экспоненциального ослабления излучения в ближней ИК-области спектра, можно получить информацию о рассеивающих свойствах тканей. Поскольку повышение концентрации глюкозы в тканях приводит к снижению их коэффициента рассеяния, ОКТ является перспективным методом для определения уровня глюкозы в крови с необходимой чувствительностью. Результаты работ в этой области представлены в табл. 5.

Таблица 5

Результаты измерений уровня глюкозы в крови с помощью ОКТ

Исследователь	Год	Результат
Larin et al. [25]	2002	Изменение наклона ОКТ-сигналов при измерении концентрации глюкозы в крови на 10 мг/дл изменялось на 2,8 %, $\lambda = 1300$ нм
Sapozhnikova et al. [26]	2006	Средний коэффициент корреляции ОКТ-сигнала и концентрации глюкозы в крови составил $0,88 \pm 0,07$. Объект исследования – свиньи. Максимальная корреляция отмечалась на глубине 500...650 мкм
Kuranov et al. [27]	2007	Стандартное отклонение 24 мг/дл
Gabbay et al. [28]	2008	По шкале Кларка: A – 83 %; B – 16 %; C, D – < 1 %. Измерения проводились на людях

Заключение

В представленной статье рассмотрены оптические методы измерения уровня глюкозы в крови. Анализ литературы показывает, что за последние 10...15 лет оптические методы совершенствовались и погрешности измерений с их помощью сократились до значительных, близких к минимальным требованиям, предъявляемым управлениями по контролю за качеством медицинских изделий США и Европы. Это подтверждает необходимость и перспективность дальнейших исследований в данной области.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы», государственный контракт № 16.512.11.2116 от 25.02.2011 г).

Список литературы:

1. DIN EN ISO 15197:2003 / In Vitro Diagnostic Test Systems – Requirements for Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus (ISO 15197:2003).
2. Burmeister J.J., Arnold M.A. Evaluation of measurement sites for noninvasive blood glucose sensing with near-infrared transmission spectroscopy // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45:9. PP. 1621-1627.
3. Robinson M.R., Eaton R.P., Haaland D.M., Koeppe G.W., Thomas E.V., Stallard B.R., Robinson P.L. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients:

- A preliminary evaluation // *Clinical Chemistry*. 1992. Vol. 38. PP. 1618-1622.
4. *Malin S.F., Ruchti T.L., Blank T.B., Thennadil S.N., Monfre S.L.* Noninvasive Prediction of Glucose by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. PP. 1651-1658.
 5. *Burmeister J.J., Arnold M.A., Small G.W.* Noninvasive Blood Glucose Measurements by Near-Infrared Transmission Spectroscopy Across Human Tongues // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000. Vol. 2. Issue 1. PP. 5-16.
 6. *Liu R., Chen W., Gu X., Wang R.K., Xu K.* Chance correlation in non-invasive glucose measurement using near-infrared spectroscopy // *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2005. Vol. 38. PP. 2675-2681.
 7. *Kim Y.-J., Yoon G.* Prediction of glucose in whole blood by near-infrared spectroscopy: Influence of wavelength region, preprocessing, and hemoglobin concentration // *Journal of Biomedical Optics*. 2006. Vol. 11. Issue 4. PP. 11-28.
 8. *Uwadaira Y., Adachi N., Kawano S.* Factors affecting the accuracy of non-invasive blood glucose measurement by short-wavelength near infrared spectroscopy in the determination of the glycaemic index of foods // *Journal of near Infrared Spectroscopy*. 2010. Vol. 18. PP. 291-300.
 9. *MacKenzie H.A., Ashton H.S., Spiers S., Shen Y., Freeborn S.S., Hannigan J., Lindberg J., Rae P.* Advances in Photoacoustic Noninvasive Glucose Testing // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. Issue 9. PP. 1587-1595.
 10. *Weiss R., Yegorchikov Y., Shusterman A., Raz I.* Noninvasive continuous glucose monitoring using photoacoustic technology-results from the first 62 subjects // *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2007. Vol. 9. Issue 1. PP. 68-74.
 11. *Ren Z., Liu G., Huang Z., Zeng W., Li D.* Laser-induced photoacoustic glucose spectrum denoising using an improved wavelet threshold translation-invariant algorithm / *Proceedings of SPIE*. 2009. Vol. 7382.
 12. *Waynant R.W., Chenault V.M.* Overview of Non-Invasive Fluid Glucose Measurement Using Optical Techniques to Maintain Glucose Control in Diabetes Mellitus / <http://photonicsociety.org/newsletters/apr98/overview.htm>.
 13. *Trafton A.* Shining a light – literally – on diabetes. MIT News Office. 2010 / <http://web.mit.edu/newsoffice/2010/glucose-monitor-0809.html>.
 14. *Lambert J., Storrle-Lombardi M., Borchert M.* Measurement of Physiologic Glucose Levels Using Raman Spectroscopy in a Rabbit Aqueous Humor Model // *IEEE, Lasers and Electro-Optics Society USA* / <http://hdl.handle.net/2014/19095>.
 15. *Scecina T., Shih W.-C., Bechtel K., Feld M.S.* Raman spectroscopy for measurement of blood analytes. URL: http://web.mit.edu/spectroscopy/research/biomedresearch/Raman_blood.html.
 16. *Koo T.-W., Berger A.J., Itzkan I., Horowitz G., Feld M.S.* Measurement of Glucose in Human Blood Serum Using Raman Spectroscopy / <http://photonicsociety.org/newsletters/apr98/ramanspec.htm>.
 17. *Enejder A.M.K., Scecina T.G., Hunter M., Shih W.-C., Feld M.S.* Raman spectroscopy for noninvasive glucose measurements // *Journal of Biomedical Optics*. 2005. Vol. 10. Issue 3. PP. 11-14.
 18. *Lyandres O., Yuen J.M., Shah N.C., VanDuyne R.P., Walsh J.T., Glucksberg M.R.* Progress Toward an In Vivo Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Glucose Sensor // *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2008. Vol. 10. Issue 4. PP. 257-265.
 19. *Barman I., Kong C.-R., Singh G.P., Dasari R.R., Feld M.S.* Accurate Spectroscopic Calibration for Noninvasive Glucose Monitoring by Modeling the Physiological Glucose Dynamics // *Analytical Chemistry*. 2010. Vol. 82 (14). PP. 6104-6114.
 20. *Böckle B., Rovati L., Ansari R.R.* Polarimetric Glucose Sensing Using Brewster Reflection off of Eye Lens: Theoretical Analysis NASA/TM-2002-211354. SPIE 4624-24 / <http://gltrs.grc.nasa.gov/GLTRS>.
 21. *Wan Q.* Dual wavelength polarimetry for monitoring glucose in the presence of varying birefringence. Master's thesis, Texas A&M University. 2006 / <http://hdl.handle.net/1969.1/3335>.
 22. *Lo Y.-L., Yu T.C.* A polarimetric glucose sensor using a liquid-crystal polarization modulator driven by a sinusoidal signal // *Optics Communications*. 2006. Vol. 259. Issue 1. PP. 40-48.
 23. *Purvis G., Cameron B.D., Altrogge D.M.* Noninvasive Polarimetric-based glucose monitoring: An in vivo study // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011. Vol. 5. Issue 2. PP. 380-387.
 24. *Webb A.J., Cameron B.D.* The use of optical polarimetry as a noninvasive in vivo physiological glucose monitor / *Proceedings of SPIE* 7906, 79060E (2011).
 25. *Larin K.V., Eledrisi M.S., Motamedi M., Esenaliev R.O.* Noninvasive Blood Glucose Monitoring with Optical Coherence Tomography. A Pilot Study in Human Subjects // *Diabetes Care*. Vol. 25. Issue 12. PP. 2263-2267.
 26. *Sapozhnikova V.V., Prough D., Kuranov R.V., Cicenaitė I., Esenaliev R.O.* Influence of Osmolytes on In Vivo Glucose Monitoring Using Optical Coherence Tomography // *Experimental Biology and Medicine*. 2006. Vol. 231. № 8. PP. 1323-1332.
 27. *Kuranov R.V., Sapozhnikova V.V., Prough D.S., Cicenaitė I., Esenaliev R.O.* Prediction Capability of Optical Coherence Tomography for Blood Glucose Concentration Monitoring // *Journal of Diabetes Sciences and Technology*. 2007. Vol. 1. Issue 4. PP. 470-477.
 28. *Gabbay R.A., Sivarajah S.* // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2008. Vol. 10 (3). PP. 188-193.

Николай Александрович Базаев,
 канд. техн. наук, ведущий инженер,
Юрий Петрович Маслобоев,
 канд. физ.-мат. наук, доцент,
Сергей Васильевич Селищев,
 д-р физ.-мат. наук, профессор,
 зав. кафедрой,
 кафедры биомедицинских систем,
 Национальный исследовательский
 университет «МИЭТ»,
 г. Зеленоград,
 e-mail: bazaev-na@yandex.ru