

Применение метода трансмиссионной спектроскопии для неинвазивного измерения концентрации глюкозы в крови

Аннотация

При трансмиссионной спектроскопии тканей с использованием лазерных и фотодиодов наблюдается ряд эффектов (температурных, временных, спектральных или позиционных), отрицательно влияющих на точность определения концентрации глюкозы. Применение лазерного диода с длиной волны (1600 ± 3) нм, а также фиксация и окклюзия измеряемого участка ткани позволяют снизить данные зависимости. Предложен способ учета возможных механических сдвигов системы, а также ряд методов снижения влияния температурного дрейфа характеристик диодов. Техническая реализация портативного оптического неинвазивного глюкометра, использующая совокупность предложенных методов, обеспечивает высокую клиническую точность: более 97 % измерений находятся в зонах А и В по шкале ошибок Паркса.

Введение

Большинство существующих устройств для измерения концентрации глюкозы в крови (КГК) основаны на фотометрическом или электрохимическом анализе продуктов реакции окисления глюкозы крови ферментом глюкозооксидазой [1] и требуют забора крови для каждого измерения, что не позволяет осуществлять непрерывный мониторинг КГК. Существуют также электрохимические сенсоры непрерывного действия, частично имплантируемые под кожу на период 3...7 дней. Ввиду болезненности данных методов актуальной задачей является разработка неинвазивного глюкометра непрерывного действия.

Известен ряд подходов, позволяющих осуществлять измерения КГК без забора крови, основанных на прямом определении КГК в тканях организма [2] и косвенном определении КГК на основании интенсивности физиологических процессов, связанных с метаболизмом глюкозы [3]. Тем не менее разработанные образцы неинвазивных устройств не находят широкого применения в клинической практике [4] в связи с их недостаточной точностью измерения, необходимой для устройств прямого контроля, и низкой корреляцией результатов для косвенных подходов.

Одним из наиболее распространенных подходов к неинвазивному определению КГК является трансмиссионная спектроскопия [5]. Портативная реализация устройств, основанных на данном методе, предполагает облучение участка тела человека (мочки уха, пальца, языка и др.) излучением лазерного диода и анализ интенсивности прошедшего ослабленного излучения, зарегистрированного фотодиодом.

Исследуемый участок ткани (рис. 1) можно представить как набор гомогенных слоев переменной толщины $l_i(t, x, y)$ (t – время; x, y – положение центра участка), при этом каждый слой

характеризуется показателем экстинкции $E_i(t, \lambda)$ (λ – длина волны излучения). Источник излучения – лазерный диод создает пучок поляризованного электромагнитного излучения интенсивностью $I_0(t, T_L, \lambda)$, в значительной степени зависящей от температуры лазера T_L . Приемник излучения регистрирует интенсивность $I(I_0, T_{PD}, E_i, l_i)$, зависящую от температуры фотодиода T_{PD} .

Рассматриваемая работа посвящена анализу возникающих зависимостей, а также разработке технических решений, обеспечивающих снижение влияния данных зависимостей на точность определения КГК.

Предложенные решения использованы при разработке экспериментального образца портативного оптического неинвазивного глюкометра. Проведенные исследовательские испытания устройства показали, что более 97 % измерений соответствуют зонам А и В по шкале ошибок Паркса.

Материалы и методы

Рассмотрим систему, состоящую из диодных источника и приемника излучения, а также биологического объекта толщиной l , как набор i -х гомогенных слоев толщиной l_i , каждый из которых состоит из j -х компонентов, с молярной концентрацией c_{ij} , молярными показателями рассеяния $n_j(\lambda)$ и поглощения $\epsilon_j(\lambda)$. В реальной системе интенсивности I, I_0 будут изменяться во времени, как и длина объекта и концентрации компонентов:

$$I(t, \lambda) = I_0(t, \lambda) e^{-\sum_i l_i(t) \sum_j c_{ij}(t) [\epsilon_j(\lambda) + n_j(\lambda)]} \quad (1)$$

В ходе лабораторных спектрофотометрических исследований при облучении глюкозосодержащих водных растворов в диапазоне от 185 до 2600 нм определена длина волны, равная 1600 нм, на которой наблюдается наибольшее значение спек-

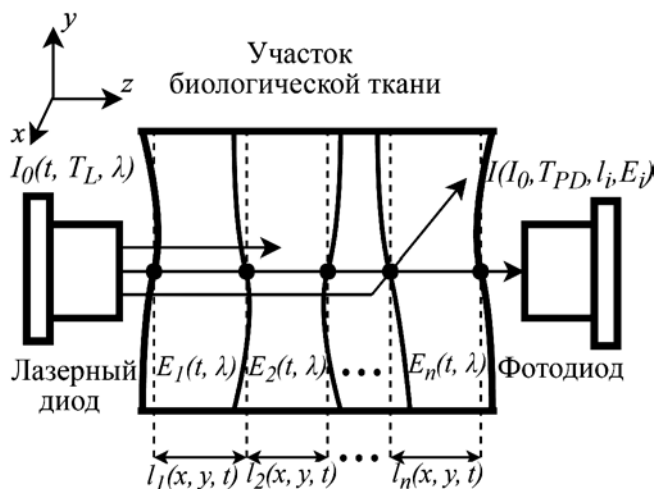


Рис. 1. Реализация метода трансмиссионной спектроскопии биологических тканей с использованием лазерного и фотодиодов

ра относительного поглощения глюкозы. На данной длине волны поглощение белков неотличимо от поглощения воды, что делает их концентрацию незначимой, в то же время показатель поглощения прочих компонентов плазмы крови и межклеточной жидкости мал [6]. Таким образом, динамика всех компонентов тканей, значимо влияющих на ослабление излучения, существенно медленнее динамики концентрации глюкозы. Кроме того, показатель рассеяния тканей на данной длине волны меньше показателя поглощения [7].

Временные зависимости длины оптического пути определяются периодическими пульсациями в сосудах с частотой порядка 1...2 Гц, а также долговременными изменениями в организме с характерным временем, превышающим сутки. При проведении измерений с частотой много меньшей, чем частота пульсаций, можно принять l_i не зависящими от времени, однако вследствие непредсказуемости долговременных изменений возникает требование по периодической калибровке системы.

Показатель поглощения глюкозы в диапазоне (1600 ± 3) нм практически постоянен. Используя лазерный диод со спектром, не превышающим указанный диапазон, зависимостью от λ в системе можно пренебречь.

Таким образом, расчетную формулу для КГК можно представить в следующем виде:

$$c_g(t) = \frac{\ln \frac{I_0(t)}{I(t)}}{\epsilon_g l} - \frac{r}{\epsilon_g}, \quad (2)$$

где c_g – концентрация глюкозы в тканях; ϵ_g – молярный показатель поглощения глюкозы на длине волны 1600 нм; r – показатель ослабления излучения тканями без глюкозы.

Наиболее интенсивным динамическим эффектом, возникающим при измерениях, является дрейф лазерного диода: $I_0(t) \approx I_0(T)$. Его можно зарегистрировать, одновременно измеряя $I_0(t)$ и $I(t)$, используя дополнительный фотодиод, расположенный до объекта. Из формулы (1) видно, что отношение этих величин должно быть постоянно, в то же время в реальной системе могут наблюдаться искажения, вызванные в том числе ее перегревом.

В качестве дополнительного метода снижения влияния температурного дрейфа реализован импульсный режим работы лазера с синхронизацией температуры, основанной на итерационном подборе скважности и периодов режима работы лазера, обеспечивающего максимальную повторяемость. Импульсный режим работы лазера также позволяет снизить энергопотребление системы, большая часть которого приходится на лазер. Оптимальная скважность в лабораторных условиях

составила 30 при периоде между импульсами 60 с и времени одного измерения 300 с. При включении устройства алгоритм автоматически итерационно подбирает оптимальную скважность.

Рассмотрена возможность аппаратной температурной стабилизации лазера и фотодиода на основе элементов Пельтье [8]: ее применение позволяет более чем на четверть снизить погрешность измерений, однако энергопотребление системы увеличивается до 2 А.

Для повышения длительности работы системы без калибровки и получения дополнительных данных возможно применение многоволновой схемы измерения, использующей набор длин волн, позволяющий в режиме реального времени определять величину r . Преимуществом данного метода является его независимость от природы дрейфа, в то же время его реализация в портативном устройстве вызывает сложности вследствие необходимости построения дополнительной оптической системы.

Даже незначительные механические сдвиги могут привести к существенному изменению толщин слоев l_i , вследствие чего должны быть обеспечены окклюзия объекта и фиксация оптической системы относительно измеряемого участка. При этом необходимо учитывать возможность кратковременного снятия измерителя или возникновения сдвига.

Допустим, что разброс среднеинтегрального значения между соседними импульсами составляет некоторую величину δ , в которой находятся более 99 % измерений. При работе в импульсном режиме можно выделить несколько случаев:

- 1) отклонения между всеми соседними значениями не превышают δ ;
- 2) одно из центральных значений выпадает из общей выборки;
- 3) более одного центрального значения выпадают из общей выборки;
- 4) одно или более идущих подряд крайних значений отличаются от начального.

В первых двух случаях сдвига нет, в то время как в последних двух необходимо дополнить выборку и проанализировать наличие установившегося сдвига. При регистрации смещения получим выражение для расчета следующего значения показателя экстинкции r :

$$c_g(t) = \frac{D_k - \bar{r}}{l\epsilon_g} = \frac{D_{k-1} - lr}{l\epsilon_g}; \quad (3)$$

$$\bar{r} = r + \frac{1}{l}\Delta D, \quad (4)$$

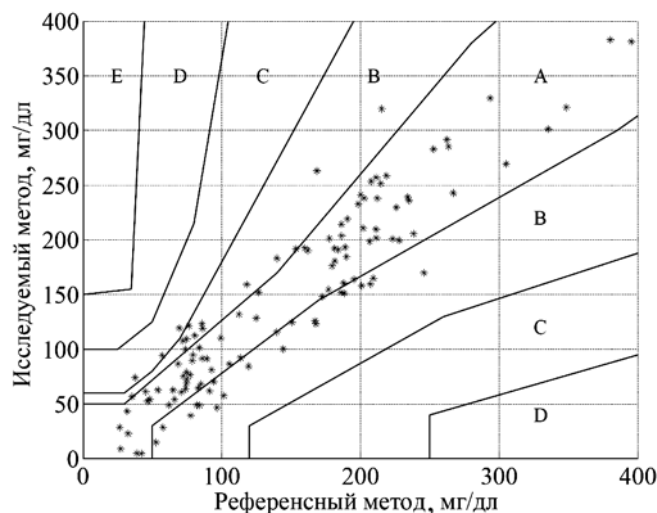


Рис. 2. Результаты испытаний глюкометра по шкале ошибок Паркс

где D_k и D_{k-1} – оптическая плотность после сдвига и до сдвига соответственно.

При повторной установке измерительной части глюкометра происходит неминуемый сдвиг относительно предшествующей точки контакта. Представленный способ не позволяет оценить данный сдвиг, что требует проведения калибровки по инвазивному глюкометру.

С использованием предложенного метода был создан экспериментальный образец портативного оптического неинвазивного глюкометра, реализованный в виде блока управления и измерительного блока – клипсы. Лазер и референсный фотодиод располагаются в блоке управления. Излучение передается по оптическому волокну в клипсу, где излучение фокусируется и проходит через мочку уха на фотоприемник. Значение КГК рассчитывается по формуле (2).

Испытания проведены с использованием стенда имитации регуляции КГК [9], позволяющего автоматически формировать в кювете необходимую концентрацию глюкозы. КГК плавно изменялась в диапазоне 25...400 мг/дл, имитируя приемы пищи и введение инсулина. Оценивалась клиническая точность устройства по шкале ошибок Паркс [10].

Результаты

Результаты испытаний экспериментального образца глюкометра на основе предложенных методов представлены на рис. 2 и в табл. 1.

Таблица 1

Процент попаданий в зоны риска по шкале Паркс

Зона	Доля значений, %
A	67,2
B	29,3
A + B	96,6
C	0
D	3,4
E	0

Средняя погрешность измерения КГК в диапазоне от 100 до 200 мг/дл составляет менее 20 %. 100 % значений с концентрацией глюкозы выше 75 мг/дл находятся в зонах А и В по шкале ошибок Паркс. В целом по всему диапазону порядка 95 % измерений соответствуют зонам А и В по шкале Паркс. Такие результаты можно признать клинически точными, так как помимо зон А и В отсутствуют показания, соответствующие зонам D и E, а все показания в зоне С являются пограничными.

Измерения точности КГК проведены только на поглощающих средах, что не позволяет адекватно оценить погрешность при измерении КГК в биологических тканях. Тем не менее рассеяние вносит такой же вклад в погрешность, как и поглощение, так как оба процесса являются статистическими и стационарными. Показатель рассеяния на длине волны 1600 нм меньше показателя поглощения тканей, таким образом, соотношение сигнал/шум при добавлении рассеивающего компонента изменится незначительно по сравнению с оптическим диапазоном.

Заключение

Предложенные подходы обеспечивают точность неинвазивного измерения КГК, сопоставимую с точностью контроля КГК инвазивным электрохимическим методом, и могут являться основой для создания неинвазивного измерителя глюкозы непрерывного действия. Предложенная реализация обладает рядом недостатков, связанных с необходимостью периодической инвазивной калибровки, а также с чувствительностью к изменению гидратации тканей, которую в рамках системы определить невозможно.

В дальнейшем для повышения эффективности системы целесообразно исследовать возможности комбинации спектроскопического и других методов неинвазивного определения КГК, а также провести подробный анализ спектров поглощения биологических веществ для подбора длин волн при многоволновой схеме измерений.

Проведенные исследования показывают принципиальную возможность использования предложенных подходов для достижения высокой эффективности неинвазивного измерения КГК. Фактическая (эксплуатационная) точность неинвазивного глюкометра будет оценена после проведения опытно-конструкторских работ и медико-биологических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.578.21.0186, уникальный идентификатор проекта – RFMEFI57816X0186).

Список литературы:

1. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. – М.: Высшая школа, 2000. 479 с.
2. Kadish A.H. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control //ASAIO Journal. 1963. Vol. 9. № 1. PP. 363-367.
3. Pfeiffer E.F., Thum C., Clemens A.H. The artificial beta cell – A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system) // Hormone and metabolic research. 1974. Vol. 6. PP. 339-342.
4. Yatabe T., Yamazaki R., Kitagawa H. et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients / / Critical care medicine. 2011. Vol. 39. № 3. PP. 575-578.
5. Khalil O.S. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements // Clinical chemistry. 1999. Vol. 45. № 2. PP. 165-177.
6. Maruo K., Oota T., Tsurugi M., Nakagawa T., Arimoto H., Tamura M., Ozaki Y., Yamada Y. New Methodology to Obtain a Calibration Model for Noninvasive Near-Infrared Blood Glucose Monitoring // Appl. Spectrosc. 2006. № 60. PP. 441-449.
7. Jacques S.L. Origins of Tissue Optical Properties in the UVA, Visible, and NIR Regions // Advances in Optical Imaging and Photon Migration. 1996. Vol. 2. PP. 364-369.
8. Литинская Е.Л., Базаев Н.А., Пожар К.В. Блок термостабилизации источника лазерного излучения для портативного оптического неинвазивного глюкометра // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 7 (49). Ч. 4. С. 30-33.
9. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Жигайло А.Н., Литинская Е.Л., Пожар К.В., Руденко П.А. Стенд для контроля технических характеристик аппарата «искусственная поджелудочная железа» // Медицинская техника. 2017. № 6 (306). С. 33-36.
10. Parkes J.L., Slatin S.L., Pardo S., Ginsberg B.H. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose // Diabetes Care. 2000. Vol. 23 (8). PP. 1143-1148.

Кирилл Витольдович Пожар,
инженер,

Институт биомедицинских систем НИУ МИЭТ,
мл. научный сотрудник,

Институт бионических технологий и инжиниринга
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

г. Москва,

e-mail: kir-p@rambler.ru