

Неинвазивное измерение концентрации глюкозы в биологических средах на основе спектроскопии диффузного отражения

Аннотация

Предложена математическая модель системы измерения концентрации глюкозы в биологической ткани с ламбертовыми границами раздела слоев, позволяющая численно определять концентрацию глюкозы в ткани по данным фотоприемников. Экспериментальное исследование формы лазерного пучка показало значительную неравномерность и асимметрию распределения интенсивности по профилю пучка, учтенные в модели. Экспериментальное исследование зависимости интенсивности регистрируемого излучения от концентрации глюкозы на модельном объекте подтверждают теоретические расчеты, которые показывают возможность использования метода для измерения концентрации глюкозы в биологических средах.

Введение

Несмотря на значительное количество исследований, проблема неинвазивного непрерывного контроля концентрации глюкозы в крови (КГК) остается нерешенной и на сегодняшний день [1]. Контроль КГК при терапии сахарного диабета в основном осуществляется путем регулярного болезненного забора капиллярной крови или установки подкожных сенсоров. Наилучшим образом решают проблему минимально инвазивные электрохимические сенсоры одноразового применения. За последние годы такие устройства стали менее болезненными и требуют более редкой калибровки.

Ежегодно развиваются известные и предлагаются принципиально новые подходы к неинвазивному определению КГК, однако одними из наиболее перспективных и точных среди полностью неинвазивных методов остаются спектроскопические методы [2]. Наилучших результатов удалось достичь в трансмиссионной ИК-спектроскопии [3]. Однако помимо достижения достаточной точности измерений для создания востребованного устройства требуется одновременное решение проблем, связанных с эргономичностью использования таких систем [1]. Устройство должно быть удобно в использовании, требовать минимальной частоты калибровок по крови и быть применимым для непрерывного мониторинга КГК. Методы трансмиссионной ИК-спектроскопии на сегодняшний день принципиально не удовлетворяют этим критериям в связи с невозможностью их непрерывного использования на каком-либо из участков тканей малой толщины, например мочке уха или языке.

Решением данной проблемы может выступать ИК-спектроскопия диффузного рассеяния, заключающаяся в облучении участка биологической ткани инфракрасным излучением и анализе интенсивности ослабленного отраженного от ткани излучения. Преимуществом данного метода по сравнению с трансмиссионной спектроскопией является независимость от толщины ткани, что позволило бы обеспечить достаточную эргономичность и портативность реализации, пригодные для непрерывного использования.

Настоящая статья посвящена исследованию применимости и эффективности спектроскопии диффузного отражения для портативной реализации неинвазивного монитора КГК.

Математическое моделирование

Портативная реализация полноценной перестраиваемой спектроскопической системы сложна, поэтому конечное устройство должно содержать одну или несколько рабочих длин волн. Вследствие малого размера молекулы глюкозы она практически не обладает рассеянием, поэтому задача поиска рабочих длин волн излучения сводится к поиску наибольшего соотношения вклада поглощения глюкозы в общее ослабление излучения. В ходе исследования методов трансмиссионной спектроскопии выявлены оптимальная рабочая длина волны – 1600 нм, а также длина волны 1770 нм в качестве опорного значения, на котором глюкоза практически не поглощает. На длине волны 1600 нм ослабление излучения в тканях вследствие поглощения несколько превышает вклад рассеяния.

Общим уравнением, описывающим процессы распространения излучения в биологических тканях, является уравнение переноса излучения (УПИ). Ввиду того, что данное уравнение не решается аналитически и трудно идентифицируемо, используются различные приближения, которые, однако, не могут применяться для решения данной задачи. В частности, модель Кубелки-Мунка не учитывает эффекты на границах раздела сред и требует измерения потока прошедшего излучения; приближение УПИ прямо-назад [4] не может быть использовано в связи со значительным угловым расстоянием между источником и приемником при портативной реализации. Широко используемое диффузионное приближение УПИ [5] неприменимо для случаев, когда поглощение превышает рассеяние.

Вклад поглощения воды в ослабление излучения на рассматриваемой длине волны является доминирующим, в связи с чем имеет значение различная гидратация слоев дермы. В рамках модели предложено рассматривать биологическую ткань как многослойную среду. Слои рассматриваются как однородные и изотропные. Кожа состоит из нескольких тонких слоев с разной структурой, гидратацией и оптической плотностью. На определенных длинах волн границы раздела таких слоев можно рассматривать как диффузно-отражающие поверхности. В работе границы раздела рассматриваются как ламбертовы поверхности.

Источник монохроматического излучения и приемники излучения располагаются вплотную к ткани, при этом оптическая ось, проходящая через рабочее тело источника излучения, ортогональна поверхности ткани. Положено, что рабочее тело источника располагается в нулевой точке оптической оси. Источником является лазерный диод, форма пучка которого предположительно соответствует гауссовому пучку с разной продольной и поперечной расходимостью. Оси абсцисс и ординат заданы таким образом, чтобы центр фотодетектора находился на оси абсцисс на некотором расстоянии от источника. Лазер ориентирован так, чтобы вдоль оси абсцисс был больший угол расходимости. Форма фоточувствительной площадки детектора принята квадратной.

При облучении ткани излучение частично отражается вследствие ненулевого альбедо поверхности, эта часть излучения рассматривалась как неизлученная. После проникновения в слой ткани излучение ослабевает согласно закону Бугера-Ламберта-Бэра. Достигнув границы раздела слоев, одна часть излучения проникает в следующий слой, где повторно ослабевает. Другая часть отражается согласно закону Ламберта. Интенсивность излучения, отраженного от точки поверхности, можно выразить как

$$I_1^R(x, y) = \eta I_0(x, y) e^{-\mu(x, y)},$$

где $I_0(x, y)$ – распределение интенсивности в пучке; η – ламбертово альбедо границы раздела слоев;

$$l(x, y) = \sqrt{(x^2 + y^2 + h^2)}$$

– пробег луча в ткани; μ – показатель экстинкции слоя.

Интеграл по полусфере плотности интенсивности излучения, отраженного от точки поверхности, позволяет найти связь

максимальной плотности интенсивности отраженного излучения с общей отраженной интенсивностью I_1^R :

$$J_{2\max}^{\Omega}(x, y) = I_1^R(x, y)/\pi, \quad (1)$$

где $J_{2\max}^{\Omega}(x, y)$ – максимальная удельная интенсивность излучения, отраженного от точки поверхности, на 1 стерадиан.

Тогда из уравнения (1) плотность интенсивности отраженного по закону Ламберта излучения равна:

$$J_2^{\Omega}(x, y, \varphi, \theta) = J_{2\max}^{\Omega}(x, y) \cos[\theta(x, y)],$$

где $\theta(x, y)$ – угол отклонения отраженного луча от нормали к поверхности.

Для нахождения потока отраженного излучения необходимо проинтегрировать найденную плотность интенсивности излучения по детектору. В связи с трудностью численного интегрирования по плоскому квадратному детектору в сферических координатах, необходимо выразить плотность интенсивности в декартовых координатах:

$$J_2(x, y, x_1, y_1) = J_2^{\Omega}(x, y, \varphi, \theta) \omega(x, y, x_1, y_1),$$

где координаты x_1, y_1 характеризуют положение точки на детекторе; $\omega = d\Omega(x, y, x_1, y_1) / dx_1 dy_1$ – телесный угол из точки вне плоскости, под которым виден малый квадрат размеров $dx_1 \times dy_1$.

Для этого решена задача вычисления телесного угла при вершине квадратной пирамиды, проекция вершины которой на плоскость основания находится вне основания, при помощи формулы векторного анализа [6]:

$$\Delta\Omega = \arg \prod_{j=1}^4 [(s_{j-1} s_j)(s_j s_{j+1}) - (s_{j-1} s_{j+1}) + i(s_{j-1} s_j s_{j+1})],$$

где s_k – единичный вектор, сонаправленный с k -м боковым ребром пирамиды.

Телесный угол для элементарной квадратной площадки равен

$$\omega(x, y, x_1, y_1) = \frac{h}{l_1(x, y, x_1, y_1)^3},$$

где h – толщина слоя;

$$l_1 = \sqrt{(x - x_1)^2 + (y - y_1)^2 + h^2}$$

– пробег луча в слое ткани.

С учетом повторного ослабления излучения на пути от границы слоя к детектору регистрируемый детектором поток отраженного излучения равен

$$\Phi_D = \frac{2\Phi_0 \eta h^2}{\pi w_x^2 w_y^2} \iint_{\mathbb{R}^2} e^{-\left(\frac{2x^2}{w_x^2} + \frac{2y^2}{w_y^2}\right) - \mu \sqrt{x^2 + y^2 + h^2}} \times \\ \times \iint_{y_0}^{y_0} \frac{e^{-\mu \sqrt{(x-x_1)^2 + (y-y_1)^2 + h^2}}}{\left[(x-x_1)^2 + (y-y_1)^2 + h^2\right]^2} dx_1 dy_1 dx dy,$$

где Φ_0 – начальный поток излучения; w_x, w_y – значения ширины гауссового пучка.

Для определения вклада глюкозы представим μ как сумму показателя поглощения слоя, определяемого глюкозой, $\varepsilon_g c_g$, и показателя экстинкции слоя, определяемого остальными компонентами, $\tilde{\mu}$:

$$\mu = \tilde{\mu} + \varepsilon_g c_g,$$

где ε_g – молярный коэффициент поглощения глюкозы; c_g – концентрация глюкозы в слое.

Полученное уравнение может быть численно решено относительно c_g .

Экспериментальные исследования

Для проведения экспериментальных исследований был разработан макет (рис. 1), содержащий лазер, два фотодиода, рас-

положенных на оси с большей расходимостью, модуль управления и разъемы для подключения к компьютеру. Для снижения воздействия шумов было реализовано автономное электропитание.

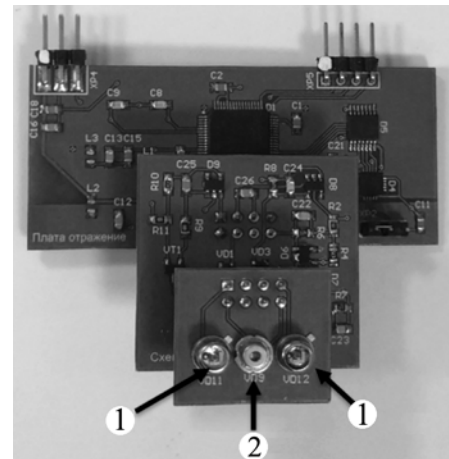


Рис. 1. Макет измерителя глюкозы:
1 – фотодиоды; 2 – полупроводниковый лазер

Предварительные тесты на макете показали значительную асимметрию показаний фотодетекторов как от диффузной, так и от зеркальной поверхностей, откуда следует, что распределение интенсивности излучения по профилю пучка лазерного диода не соответствует гауссовому пучку.

Для определения формы пучка излучения была разработана установка (рис. 2), представляющая собой дугу с массивом отверстий с угловым шагом в 3° для установки фотодиода с центральным углом 170° . В геометрическом центре дуги был установлен исследуемый лазер. Для измерений по полярному углу дуга вращается на угол от 0 до 90° при помощи зубчатого механизма с шагом в 3° .

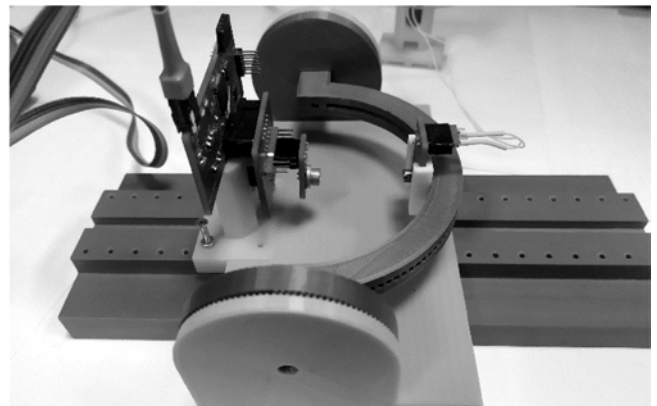


Рис. 2. Экспериментальная установка для анализа падающего излучения

Один цикл измерения проводился при фиксированном азимутальном угле по всем доступным полярным углам. Цикл повторялся для каждого азимутального угла в диапазоне от -54 до 54° в связи с пренебрежимо малой интенсивностью при больших углах. Значения корректировались по калибровочной кривой, отражающей временную зависимость интенсивности излучения при непрерывном режиме работы вследствие температурного дрейфа.

Результаты исследования нескольких 1600нм-лазерных диодов мощностью 30 мВт в стандартном корпусе ТО-9 показали значительное отклонение распределения от гауссова пучка. Измеренное распределение (рис. 3) имеет мультимодальный характер, пучок выражено асимметричен по азимутальному углу.

Таким образом, для корректного использования математической модели необходимо определять фактическое рас-

пределение интенсивности в пучке как некоторую функцию $I_0(x, y)$.

Экспериментальное исследование зависимости интенсивности отраженного излучения от концентрации глюкозы проводилось на кювете, содержащей раствор глюкозы с концентрациями 0...100 ммоль/л, и диффузно-отражающей поверхности из пенополистирола, установленной непосредственно за кюветой. Для учета зеркального отражения от плоскостей кюветы было проведено измерение без отражающей поверхности. Результаты показаний фотодиодов в данном эксперименте вычитались из показаний в других экспериментах.

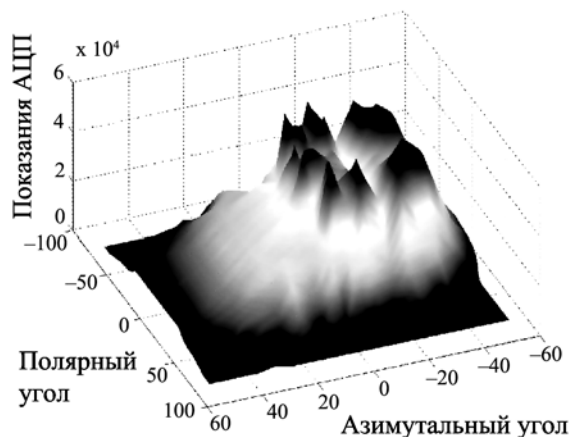


Рис. 3. Распределение интенсивности лазерного излучения по полусфере

Интенсивность отраженного излучения снижалась с увеличением концентрации глюкозы в образце на 0,007 % на 1 мг/дл для поглощающей среды (рис. 4), что соответствует теоретическому расчету по разработанной модели. Несмотря на то что измерения осложнялись нестабильностью интенсивности излучения ввиду температурного дрейфа, изменение концентрации на уровне 2...3 ммоль/л было различимо.

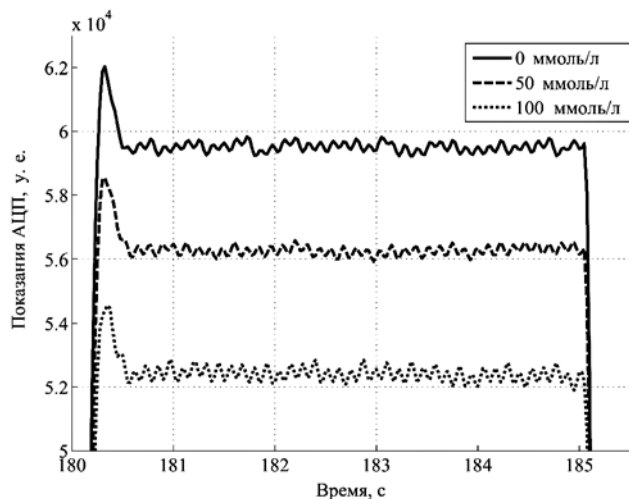


Рис. 4. Зависимость показаний фотодетекторов от изменения концентрации глюкозы в растворе

Заключение

Спектроскопия диффузного отражения при безопасных уровнях облучения обеспечивает невысокую глубину проникновения излучения. Тем не менее связь концентрации глюкозы в клетках и межклеточной жидкости дермы с известной задержкой пропорциональна КГК. Ввиду высокой инерционности инсулинотерапии, задержка измерения в 10...15 мин не оказывает значительного влияния на качество принятия решений по компенсации динамики КГК.

Основной проблемой портативной реализации метода, возникающей при измерениях, является недостаточная эффективность миниатюрных ИК-источников излучения. Высокая нестабильность, амплитудный и спектральный дрейфы значительно снижают чувствительность метода и требуют подробного изучения динамических и геометрических характеристик пучка каждого конкретного диода. Развитие миниатюрных ИК-лазерных модулей может обеспечить необходимую точность измерения концентрации глюкозы в тканях методом спектроскопии диффузного отражения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-440).

Список литературы:

1. Lin T., Gal A., Mayzel Y., Horman K., Bahartan K. Non-Invasive Glucose Monitoring: A Review of Challenges and Recent Advances // *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*. 2017. Vol. 6. № 5. PP. 001-008.
2. Khalil O.S. Non-Invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2004. Vol. 6. № 5. PP. 660-697.
3. Пожар К.В. Применение метода трансмиссионной спектроскопии для неинвазивного измерения концентрации глюкозы в крови // *Медицинская техника*. 2018. № 4 (310). С. 22-24.
4. Tereshchenko S.A. Transmission tomography of proportional scattering media // *Technical Physics*. 2008. Vol. 53. № 7. PP. 887-893.
5. Pozhar K.V., Litinskaia E.L., Mikhailov M.O., Polyakova E.A. Reflection Near-infrared Spectroscopic Method for Non-invasive Blood Glucose Measurement / 2020 IEEE Conference of Russian Young Research in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus). Moscow, 2020. PP. 2524-2527.
6. Mazonka O. Solid Angle of Conical Surfaces, Polyhedral Cones, and Intersecting Spherical Caps. 2012 / <https://arxiv.org/abs/1205.1396> (дата обращения: 15.10.2020).

Кирилл Витольдович Пожар,
канд. техн. наук, доцент,
Михаил Олегович Михайлов,
инженер,
Елизавета Андреевна Полякова,
студент,
Евгения Львовна Литинская,
ассистент,
Юлия Евгеньевна Аболемова,
студент,
Институт биомедицинских систем,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
университет «Московский институт
электронной техники»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: kir-p@rambler.ru