

РАЗРАБОТКА МЕТОДА СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОГО НЕИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.16

УДК 616.379-008.64-073

Поступила 15.06.2018 г.



В.В. Шаповалов, д.техн.н., профессор кафедры биотехнических систем;

С.Ю. Дудников, к.физ.-мат.н., директор Научно-исследовательского конструкторско-технологического института биотехнических систем;

И.Г. Загорский, инженер;

Б.С. Гуревич, д.техн.н., главный научный сотрудник

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»

им. В.И. Ульянова (Ленина), ул. Профессора Попова, 5, С.-Петербург, 197376

Сахарный диабет считается неизлечимым и сопровождает человека всю жизнь. Во избежание тяжелых осложнений заболевшие диабетом люди вынуждены периодически брать пробы своей крови на сахар. В связи с этим очевидна необходимость разработки метода неинвазивного определения содержания глюкозы в крови.

Предлагаемый метод относится к спектроскопическим и основан на измерении интенсивности поглощенного света при его прохождении через кровесодержащий орган человека. Такие методы известны давно, однако до сих пор не удавалось разрешить задачу выделения доли света, поглощенного глюкозой. Мы рассматриваем возможность определения доли поглощенного глюкозой света путем многократных измерений интенсивности поглощенного света на большом количестве длин волн в ближней области ИК-спектра, а также обработки полученных данных с помощью разработанного для этой цели математического аппарата, включающего формирование и решение системы линейных уравнений с количеством неизвестных, не меньшим, чем число поглощающих свет компонентов в кровесодержащем органе, через который пропускается свет.

Дана оценка метода путем определения сходимости решения системы уравнений, сформулированы требования к уточнению спектральных характеристик поглощения некоторых из поглощающих компонентов.

Ключевые слова: сахарный диабет; неинвазивный метод исследования; концентрация глюкозы в крови.

Как цитировать: Shapovalov V.V., Dudnikov S.Y., Zagorsky I.G., Gurevich B.S. A non-invasive method for spectroscopic blood glucose monitoring. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 110–114, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.16>

English

A Non-Invasive Method for Spectroscopic Blood Glucose Monitoring

V.V. Shapovalov, DSc, Professor, Department of Bioengineering Systems;

S.Y. Dudnikov, PhD, Director of the R&D Design and Technology Institute of Bioengineering Systems;

I.G. Zagorsky, Engineer;

B.S. Gurevich, PhD, Chief Researcher

Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", 5 Professora Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia

At present, diabetes mellitus is considered a life-long condition that has no radical cure. In order to avoid serious complications, people with diabetes have to periodically take samples of their blood "for sugar testing". It is, therefore, obvious how important would be a method for the non-invasive determination of blood glucose.

The method proposed in this study is based on spectroscopic measurements of the light passed through a blood-containing organ in the human body. Such methods have been known for a long time; nevertheless, the task of identifying the fraction of light absorbed by glucose remains unsolved. We approach this problem by repeatedly determining the intensity of the absorbed light at multiple wavelengths in the near-IR spectral range; the obtained data are processed using the mathematical tool developed for this purpose, which includes the creation and solution of linear equations with the number of unknowns not less than the number of light-absorbing components in the blood-containing.

Для контактов: Гуревич Борис Симхович, e-mail: bgurevich48@gmail.com

The method has been assessed by testing the solution convergence for the system of equations; the requirements for refining the spectral characteristics of some absorbing components have been described.

Key words: diabetes mellitus; non-invasive monitoring; blood glucose concentration.

Введение

Сахарный диабет — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое на сегодняшний день считается неизлечимым. Во избежание осложнений заболевшие диабетом люди вынуждены корректировать образ жизни и питания, а также периодически измерять концентрацию глюкозы в крови. При сахарном диабете 1-го типа забор крови необходимо проводить несколько раз в день, что, естественно, вызывает неудобства. Все это обуславливает важность разработки устройства и метода неинвазивного определения содержания глюкозы в крови.

В настоящее время высказываются более или менее обоснованные предложения по принципам действия и построению устройств, позволяющих определять концентрацию глюкозы в крови пациента без повреждения кожных покровов. Эти предложения можно разделить на две группы — основанные на неоптических и оптических методах исследования.

Одним из наиболее простых является метод сравнения температур [1]. В его основу положена линейная зависимость между концентрацией глюкозы в крови и разницей температур инсулинзависимых и инсулиннезависимых органов. Известно, что некоторые органы человеческого тела усваивают глюкозу без помощи инсулина, т.е. являются инсулиннезависимыми. Для питания других необходим инсулин. При его недостатке повышается уровень глюкозы в крови, что ведет к усиленной работе инсулиннезависимых органов, сопровождаемой выделением тепла и повышением температуры. При этом инсулинзависимые получают недостаточно глюкозы и их биологическая активность отражается более низкими температурами.

Другой неоптический неинвазивный метод основан на измерении концентрации ацетона, выдыхаемого человеком, которая коррелирует с содержанием глюкозы [2].

Отметим также исследование индийских ученых [3]. Они предлагают определять содержание глюкозы в крови по сигналу плетизмограммы с верификацией с помощью электромагнитного метода. Для этого применяют многосенсорную систему. Полученные данные обрабатывают с использованием технологий многомерной линейной регрессии и искусственных нейронных сетей. Достижению высокой точности препятствуют колебания влажности кожи и температуры тела.

Оптические методы определения содержания глюкозы в крови среди неинвазивных считаются наиболее перспективными [4]. К ним относятся фотоакустический, поляриметрический, спектроскопический,

а также методы рамановской спектроскопии и оптической когерентной томографии. Предпочтение отдается спектрометрическим методам. Они позволяют получать определенную информацию о содержании различных примесей в крови, в том числе глюкозы. Исследования в этой области ведутся достаточно широко [5, 6], однако ряд проблем остается нерешенным.

Предлагаемый нами метод относится к спектроскопическим и основан на измерении интенсивности поглощенного света при его прохождении через кровесодержащий орган человека на определенных длинах волн. Данный метод известен давно [7–9], однако до сих пор не удалось выделить долю света, поглощенного глюкозой. Сложность заключается в том, что из экспериментально полученных значений интенсивности света, поглощенного кровесодержащим органом, нельзя определить, за какую долю поглощенного света несет ответственность именно глюкоза. Решения, предлагающиеся в работах [7–9], связаны с необходимостью регулярной калибровки устройства с помощью обычных инвазивных измерений, причем точность этих измерений получается недопустимо низкой. Фактически эти решения позволяют лишь определять содержание глюкозы в бинарном режиме, обеспечивая два результата: «близко к норме» и «сильно повышенная концентрация».

В настоящем исследовании мы рассматриваем возможность определения доли поглощенного глюкозой света путем многократных измерений общей интенсивности поглощенного света на большом количестве длин волн в ближней области ИК-спектра. Для обработки полученных экспериментальных данных разработан математический аппарат. Он формирует и решает системы линейных уравнений с количеством неизвестных, не меньшим, чем число поглощающих свет компонентов в кровесодержащем органе, через который пропускается свет.

Материалы и методы

За основу определения доли поглощенного света в крови взят закон Бугера–Ламберта–Бера, который выражается формулой

$$I_0 = I(l) e^{k_\lambda l}, \quad (1)$$

где I_0 — интенсивность света на входе в вещество; $I(l)$ — интенсивность света на выходе вещества; k_λ — коэффициент поглощения вещества; l — толщина вещества.

Этот закон используется только для однотипного вещества (точнее, для вещества, у которого есть

определенная толщина), поэтому он был видоизменен, и формула приобрела следующий вид:

$$I_0 = I e^{k_m n_m + k_p n_p + \dots + k_z n_z}, \quad (2)$$

где k_m — коэффициент поглощения вещества типа m на i -й длине волны; n_m — количество вещества типа m .

После определенного преобразования получили простое линейное уравнение:

$$k_m n_m + k_p n_p + \dots + k_z n_z = \ln \frac{I_0}{I}. \quad (3)$$

Так, для раствора глюкозы формула доли поглощения света имеет вид

$$k_w n_w + k_g n_g = \ln \frac{I_0}{I}, \quad (4)$$

где g — глюкоза; w — вода.

Каждое вещество на определенных длинах волн имеет свой коэффициент поглощения. Учитывая, что в растворе отсутствует понятие толщины вещества, предложенная нами формула (3) позволяет измерять процентное содержание любого вещества в исследуемом растворе.

Естественно, некоторые вещества на определенных длинах волн могут иметь одинаковые коэффициенты поглощения, поэтому предлагается проводить многократные измерения. Вследствие таких измерений появляются целые группы систем уравнений. Чем больше систем, тем точнее получается результат. Однако это увеличивает время решения данных систем, что не всегда является удачным выбором. Важно не только получение результатов без забора биоматериала, но и быстрое вычисление.

У некоторых веществ на определенных длинах волн имеется максимальный коэффициент поглощения, тогда как у других на тех же длинах волн он минимален и даже стремится к нулю [10]. Значит, при определенных условиях, на определенных длинах

волн некоторыми веществами мы можем пренебречь. Такая математическая модель позволит значительно упростить решение группы систем уравнений.

Основной проверкой для нашей теории служит сходимость систем уравнений. Наиболее распространенным методом определения сходимости системы линейных алгебраических уравнений является метод Гаусса, который мы и применили.

В общем смысле сходимость систем уравнений — это определение пересечений плоскостей в одной точке. Однако у нас координаты не плоскости (не уравнений плоскостей), а функций, где по одной оси откладывается значение коэффициента поглощения вещества на i -й длине волны, а по другой — интенсивность поглощенного света на i -й длине волны. Так как мы ищем концентрацию вещества, а она неизменна, функции будут сходиться в одной точке. Поскольку система уравнений является неоднородной (свободные коэффициенты не равны нулю), то ее предлагается решать методом Гаусса, то есть методом последовательного исключения переменных, когда с помощью элементарных преобразований система уравнений приводится к равносильной системе треугольного вида, из которой последовательно, начиная с последних (по номеру), находят все переменные рассматриваемой системы уравнений.

Результаты

Для определения работоспособности предложенного математического аппарата при вычислении доли поглощенного глюкозой света проведены модельные эксперименты с пробами крови, взятыми натошак и после приема сладкого чая у здоровых добровольцев. Измерено поглощение света на различных длинах волн в видимой и ближней ИК-областях спектра в диапазоне до 1100 нм. Измерения осуществляли с помощью спектрофотометра Hitachi U-3410 (Япония) и монохроматора PerkinElmer Lambda 1050 (США).

Данные, полученные в результате модельных экспериментов (пример таковых можно увидеть на рис. 1), использованы для расчетов в соответствии с разработанной математической моделью. При этом выбирались длины волн в ближнем ИК-диапазоне — от 700 до 1100 нм (для некоторых поглощающих компонентов в этом диапазоне спектральные зависимости достаточно резкие), чтобы при решении системы линейных уравнений надежно исключать необходимые переменные.

Модельные эксперименты позволили подтвердить работоспособность математической модели

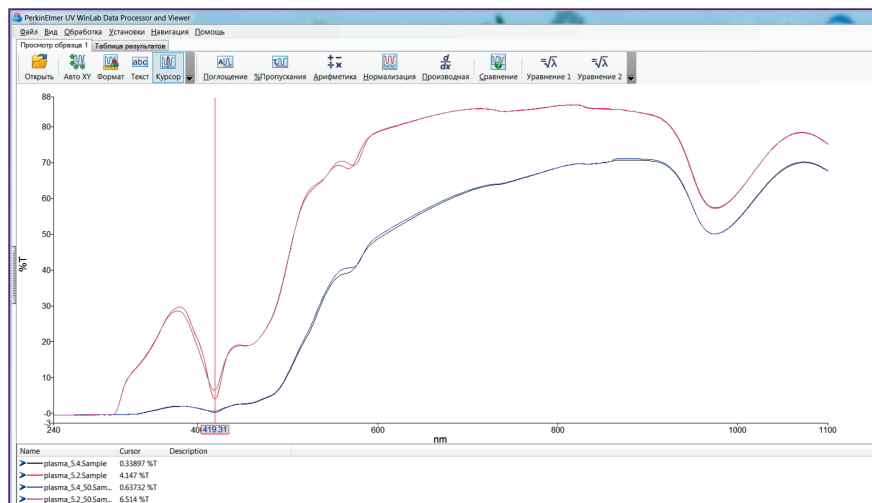


Рис. 1. Спектры поглощения исследуемой пробы в кювете, полученные на сканирующем монохроматоре PerkinElmer Lambda 1050

используемого спектроскопического метода. Однако результатом решения является фактически доля поглощенного света, за которую ответственна глюкоза. Чтобы получить концентрацию глюкозы в миллимолях на литр, необходимо провести дополнительные вычисления. Для этого мы предложили два подхода.

Подход 1 — расчетный. Для его реализации следует осуществить следующие действия:

1. Определить примерную долю поглощающего объема, занимаемого кровью. Статистически средняя величина этой доли может быть взята из литературных источников. Обозначим эту величину как δ (безразмерная величина, существенно меньшая единицы). В качестве рабочего фрагмента кровесодержащего органа может использоваться часть ушной раковины — мочка уха [11]. Важным достоинством этого пробного элемента является отсутствие костных тканей и сравнительно малое рассеяние проходящего излучения, которое осуществляется преимущественно на белках. Поглощающими компонентами здесь являются белки, вода, меланин, эпидермис и компоненты крови, включая глюкозу. Измерения можно осуществлять с помощью разработанной нами клипсы, показанной на рис. 2 [12].

2. Определить долю объема глюкозы, занимаемой в поглощающем объеме. Эта величина будет иметь вид n_g/δ .

3. Определить концентрацию глюкозы в миллимолях на литр. Здесь следует исходить из того, что плотность раствора глюкозы всегда находится в пределах 1...1,1 г/мл. Следовательно, концентрация глюкозы C в миллимолях на литр может быть вычислена по формуле

$$C=10^6 \frac{n_g}{\delta M_s}, \quad (5)$$

где M_s — молярная масса глюкозы (180 г/моль). Коэффициент 10^6 включает в себя перевод молей в миллимоли, а также миллилитров в литры.

Подход 2 — калибровочный. Он подразумевает получение калибровочной величины n_{gc} в соответствии с предлагаемой математической моделью при первом испытании модуля, а также определение калибровочной концентрации глюкозы C_c у пациента в тот же момент инвазивным методом. Отношение C_c/n_{gc} вычисляется и закладывается в программу вывода концентрации глюкозы. Далее после каждого вычисления n_{gc} на интерфейс аппарата выводится концентрация глюкозы, измеряемая в миллимолях на литр:

$$C=n_g \frac{C_c}{n_{gc}}. \quad (6)$$

Решение системы линейных уравнений осуществляли методом Гаусса, то есть путем последовательного исключения переменных. Сходимость решения возможна при количестве уравнений (то есть количестве выбранных длин волн) не меньшем, чем число поглощающих компонентов в кровесодержащем органе, которые принимаются во внимание при вычислениях.

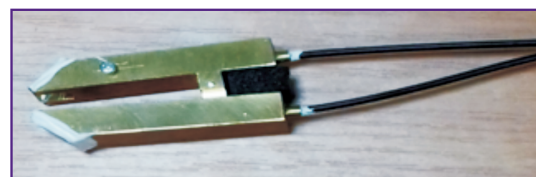


Рис. 2. Измерительная клипса с подводящим и отводящим световолоконными кабелями

Если сходимость отсутствует, то необходимо включить в систему дополнительные уравнения с измерениями, проведенными на дополнительных длинах волн. Сходимость может также способствовать набор статистических данных путем многократных измерений интенсивности поглощенного света с последующим вычислением математического ожидания и среднеквадратичного отклонения для каждой длины волн.

Заключение

Предложенный нами метод позволяет рассчитывать концентрацию глюкозы в крови человека на основе определения доли поглощенного ею света. Верификация математической модели показывает возможность создания неинвазивного глюкометра на основе разработанного метода. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования, которые скажутся на конструкции устройства.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение от 26.09.2017 №14.575.21.0141, уникальный идентификатор ПНИЭР — RFMEFI57517X0141).

Конфликт интересов при опубликовании настоящей статьи отсутствует.

Литература/References

1. Khokhlov E.M., Khokhlov T.E., Tzallaev D.B. *Method and device for non-invasive checking of the glucose level in the blood.* Patent WIPO WO2013141734A1. 2013.
2. Атутов С.Н., Плеханов А.И., Суворцев Н.В. Способ мониторинга малых примесей ацетона в выдыхаемом воздухе пациента и устройство для его реализации. Патент РФ 2591943. 2016. Atutov S.N., Plekhanov A.I., Surovtsev N.V. *Method of monitoring acetone low impurities in the expired air and device for its implementation.* Patent RU 2591943. 2016.
3. Yadav J., Rani A., Singh V., Mohan Murari B. Investigations on multisensor-based noninvasive blood glucose measurement system. *J Med Device* 2017; 11(3): 031006, <https://doi.org/10.1115/1.4036580>.
4. Базаев Н.А., Маслобоев Ю.П., Селищев С.В. Оптические методы неинвазивного определения уровня глюкозы в крови. *Медицинская техника* 2011; 6: 29–33. Bazaev N.A., Masloboev Yu.P., Selishchev S.V. Optical methods for non-invasive determination of glucose level in the blood. *Meditsinskaya tekhnika* 2011; 6: 29–33.

5. Khalil O.S. Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(5): 660–697, <https://doi.org/10.1089/dia.2004.6.660>.
6. Koschinsky T., Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(2): 113–123, <https://doi.org/10.1002/dmrr.188>.
7. Burmeister J.J., Arnold M.A. Evaluation of measurement sites for noninvasive blood glucose sensing with near-infrared transmission spectroscopy. *Clin Chem* 1999; 45(9): 162–1627.
8. Liu R., Chen W., Gu X., Wang R.K., Xu K. Chance correlation in non-invasive glucose measurement using near-infrared spectroscopy. *J Phys D Appl Phys* 2005; 38(15): 2675–2681, <https://doi.org/10.1088/0022-3727/38/15/020>.
9. Kim Y.-J., Yoon G. Prediction of glucose in whole blood by near-infrared spectroscopy: influence of wavelength region, preprocessing, and hemoglobin concentration. *J Biomed Opt* 2006; 11(4): 041128, <https://doi.org/10.1117/1.2342076>.
10. Гуревич Б.С., Дудников С.Ю., Шаповалов В.В., Боброва Ю.О. Расчет спектроскопического устройства для неинвазивного определения содержания глюкозы в крови. В кн.: IEEE Northwest Russia Conference on mathematical methods in engineering and technology: MMET NW 2018. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ»; 2018; с. 482–484. Gurevich B.S., Dudnikov S.Yu., Shapovalov V.V., Bobrova Yu.O. Raschet spektroskopicheskogo ustroystva dlya neinvazivnogo opredeleniya sodержaniya glyukozy v krovi. V kn.: IEEE Northwest Russia Conference on mathematical methods in engineering and technology: MMET NW 2018 [The calculation of the spectroscopic device for non-invasive determination of glucose in the blood. In: IEEE Northwest Russia Conference on mathematical methods in engineering and technology: MMET NW 2018]. Saint Petersburg: SPbGETU “LETI”; 2018; p. 482–484.
11. Ahmad M., Kamboh A., Khan A. Non-invasive blood glucose monitoring using near-infrared spectroscopy. *EDN Network*; 2013. URL: <https://www.edn.com/design/medical/4422840/Non-invasive-blood-glucose-monitoring-using-near-infrared-spectroscopy>.
12. Андреев С.В., Беляев А.В., Гуревич Б.С., Колесов И.А., Челак В.Н., Шаповалов В.В. Источник полихромного излучения с управляемым спектром. Патент РФ 2478871. 2013. Andreev S.V., Beljaev A.V., Gurevich B.S., Kolesov I.A., Chelak V.N., Shapovalov V.V. *Controlled spectrum polychromatic radiation source*. Patent RU 2478871. 2013.