

Расчет спектроскопического устройства для неинвазивного определения содержания глюкозы в крови

Б. С. Гуревич¹, С. Ю. Дудников², В. В. Шаповалов³, Ю. О. Боброва⁴

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет

«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

¹bgurevich48@gmail.com, ²syd@etu.ru, ³valshapovalov@mail.ru, ⁴yul.bobrova@gmail.com

Аннотация. Содержание глюкозы в крови человека является важным фактором, характеризующим состояние больного сахарным диабетом. Неинвазивный мониторинг этого фактора представляет собой весьма актуальную задачу, до сих пор не нашедшую удобного и недорогого решения. Последние исследования показали, что спектроскопический метод, основанный на измерениях света, поглощенного при прохождении через кровесодержащие органы пациента, открывает больше всего возможностей для реализации неинвазивного определения содержания глюкозы в крови. Тем не менее, реализация этого метода сталкивается с определенными трудностями, связанными с необходимостью обеспечения высокой чувствительности метода, его быстродействия, а также выделения доли поглощенного света, за которую ответственна глюкоза. Метод может быть реализован лишь при проведении комплекса расчетов и предварительных экспериментов, верифицирующих результаты расчетов. Настоящий доклад посвящен комплексу расчетов, обеспечивающих работоспособность метода. Этот комплекс включает в себя расчет источника света, позволяющего проводить множественные измерения интенсивности света на большом количестве длин волн с временем перехода от одной длины волны к другой, не превышающим десятков микросекунд. Кроме того, комплекс включает в себя расчет оптимальной оптической схемы, позволяющей минимизировать потери света при измерениях, а также расчет распределения поглощенного света между различными поглощающими компонентами, составляющими кровесодержащий орган, через который проходит свет.

Ключевые слова: сахарный диабет; неинвазивный метод; источник света; переключение длин волн

I. ВВЕДЕНИЕ

Свет, поступающий в биологическую ткань, подвергается многочисленным событиям рассеяния и поглощения, распространяющимся по ткани. Биологические ткани неоднородны по составу с пространственными изменениями оптических свойств. Рассеяние происходит там, где существует

пространственное изменение показателя преломления [1].

Глубина проникновения света в биологические ткани зависит от того, насколько сильно ткань поглощает свет.

Большинство тканей являются достаточно слабыми поглотителями для обеспечения значительного проникновения света в терапевтическое окно в диапазоне от 600 до 1300 нм. Внутри терапевтического окна рассеяние происходит совместно с поглощением, поэтому распространяющийся свет становится диффузным. Поглощение тканей является функцией молекулярного состава. Молекулы поглощают фотоны, когда энергия фотонов соответствует интервалу между внутренними энергетическими состояниями, а переход между квантовыми состояниями подчиняется правилам отбора. При обработке абсорбции переходы между двумя энергетическими уровнями молекулы, которые хорошо определены при соответствующих длинах волн, могут служить спектральным отпечатком молекулы для диагностических целей [1, 2]. Предложенный метод строится на полихромном источнике света с управляемым спектром. Его применение позволит измерять поглощение света на 30-ти и более длинах волн (сегодня – поглощение света осуществляется на 1–2 длинах волн). Это обеспечит более надежное и точное определение концентрации глюкозы в крови.

II. ОСОБЕННОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПОГЛОЩЕНИЯ СВЕТА

Главным обстоятельством, затрудняющим получение объективных данных при реализации спектроскопического метода, является то, что полоса длин волн света, поглощаемая глюкозой, существенно перекрывается с полосой поглощения, характерной для воды. В результате возникает сложная задача определения доли света, за поглощение которой ответственна вода. Эта задача может быть решена путем многократного фотометрирования в многих произвольно выбранных точках спектра, внутри которого происходит перекрытие поглощения света глюкозой и водой.

Между тем все современные спектрометрические схемы глюкометров предусматривают освещение пробы монохроматическим светом с постоянной длиной волны

Работа выполняется при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение №14.575.21.0141 от 26.09.2017г, уникальный идентификатор ПНИЭР -RFVEF157517X0141).

либо, в лучшем случае, с двумя-тремя длинами волн последовательно. Как уже отмечалось, спектрометрические методы определения содержания глюкозы в крови, основанные на изучении поглощения света, считаются наиболее перспективными для построения неинвазивного глюкометра. Вместе с тем следует обратить внимание на то, что свет в процессе применения спектрометрических методов поглощается не только глюкозой, но и другими поглощающими агентами – водой, эпидермисом, меланином, другими компонентами крови. Таким образом, одной из важнейших задач, которые надо решить при разработке концепции технического решения аппаратно-программного модуля спектрометрического неинвазивного глюкометра, является задача определения той доли поглощенного света, за которую несет ответственность глюкоза, содержащаяся в крови. Одним из возможных решений этой задачи является последовательное измерение поглощения света на большом количестве длин волн, соответствующем количеству поглощающих агентов [3].

Существенным обстоятельством является то, что спектральные характеристики всех поглощающих агентов (глюкозы, воды, меланина, других примесей, содержащихся в крови и тканях) хорошо известны либо могут быть легко измерены с помощью стандартных спектрофотометров. Это позволяет получить дополнительную информацию при последовательных измерениях поглощения света на различных длинах волн. Для измерения на i -й длине волны спектрального диапазона можно написать уравнение

$$k_{i1}x_1 + k_{i2}x_2 + \dots + k_{iN}x_N = I_i, \quad (1)$$

где k_{ij} – известные коэффициенты поглощения света на i -й длине волны для j -го поглощающего агента, x_j – неизвестная концентрация для j -го поглощающего агента, а I_i – результат измерения интенсивности поглощенного света на i -й длине волны.

Если осуществить измерения на N длинах волн в пределах спектрального диапазона устройства, то для каждого из измерений можно написать такое уравнение с N неизвестными. В итоге можно получить систему из N линейных уравнений с N неизвестными, которая может быть оперативно решена с помощью не слишком сложного программного обеспечения. Одним из решений этой системы уравнений и будет концентрация глюкозы в крови.

Рассмотрим элементарный идеализированный вариант, когда в процессе поглощения участвуют только два поглощающих агента, например, вода и глюкоза. Такой вариант несложно реализовать экспериментально, поскольку пробой для измерений может служить просто раствор глюкозы в дистиллированной воде. Для этого варианта система уравнений может быть написана следующим образом

$$\begin{cases} \mu_w k_{1w} n_w + \mu_g k_{1g} n_g = I_{1i} - I_{1d} \\ \mu_w k_{2w} n_w + \mu_g k_{2g} n_g = I_{2i} - I_{2d}, \end{cases} \quad (2)$$

где индексы 1 и 2 относятся к двум длинам волн, на которых осуществляются измерения, индексы w и g относятся к воде и глюкозе, соответственно, m – молярная масса вещества, k – коэффициент поглощения вещества на данной длине волны, n – количество вещества. Величина I соответствует интенсивности света, а индексы i и d – падающему и детектированному свету.

Следующим этапом является усложнение модели поглощения света путем добавления новых поглощающих агентов, например, гемоглобина и оксигемоглобина. Для четырех поглощающих агентов система уравнений представляет собой выражение

$$\begin{cases} \mu_H k_{1H} n_H + \mu_w k_{1w} n_w + \mu_o k_{1o} n_o + \mu_g k_{1g} n_g = I_{1i} - I_{1d} \\ \mu_H k_{2H} n_H + \mu_w k_{2w} n_w + \mu_o k_{2o} n_o + \mu_g k_{2g} n_g = I_{2i} - I_{2d} \\ \mu_H k_{3H} n_H + \mu_w k_{3w} n_w + \mu_o k_{3o} n_o + \mu_g k_{3g} n_g = I_{3i} - I_{3d} \\ \mu_H k_{4H} n_H + \mu_w k_{4w} n_w + \mu_o k_{4o} n_o + \mu_g k_{4g} n_g = I_{4i} - I_{4d}, \end{cases} \quad (3)$$

где индексы 1–4 относятся к четырем длинам волн, на которых осуществляются измерения, индексы H и o относятся к гемоглобину и оксигемоглобину, соответственно.

Эксперимент, описываемый формулой (3), может быть проведен с использованием контрольной пробы крови, и его результаты дадут материалы для калибровки разрабатываемого модуля.

Система уравнений (4) является линейной и может быть решена с помощью замены переменной

$$\begin{cases} \mu_H k_{1H} n_H + \mu_w k_{1w} n_w + \mu_o k_{1o} n_o + \mu_g k_{1g} n_g = I_{1i} - I_{1d} \\ \mu_H k_{2H} n_H + \mu_w k_{2w} n_w + \mu_o k_{2o} n_o + \mu_g k_{2g} n_g = I_{2i} - I_{2d} \\ \mu_H k_{3H} n_H + \mu_w k_{3w} n_w + \mu_o k_{3o} n_o + \mu_g k_{3g} n_g = I_{3i} - I_{3d} \\ \mu_H k_{4H} n_H + \mu_w k_{4w} n_w + \mu_o k_{4o} n_o + \mu_g k_{4g} n_g = I_{4i} - I_{4d} \end{cases}, \quad (4)$$

Выражения (3) и (4) относятся к случаю, когда поглощение света осуществляется только компонентами крови, то есть при инвазивном методе определения состава глюкозы в крови. Для случая неинвазивного определения необходимо в систему добавить еще ряд уравнений, в которых учитывается поглощение света на других поглощающих компонентах, не входящих в состав крови. Для того, чтобы определить, какие компоненты следует принимать во внимание, необходимо определить место измерения на теле человека и выяснить, какие слои предстоит пройти пучку зондирующего излучения.

III. ОГРАНИЧЕНИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ АППАРАТНО-ПРОГРАММНОГО МОДУЛЯ

Исходя из требования прохождения света через участки, максимально насыщенные кровью, мы выбрали мочку уха в качестве фрагмента тела пациента, на котором будут проводиться измерения. В этом случае свет будет проходить через кожный покров, жировую прослойку и кровеносные сосуды. В составе кожного покрова поглощение обеспечивает меланин, а также, в меньшей степени, роговой слой сухих безъядерных клеток и материала эпидермиса, включающего волокнистые белки – кератины. В подкожной жировой прослойке важную

поглощающую роль играет коллаген. Помимо того, жировая прослойка оказывает на световой поток сильное рассеивающее воздействие. Для минимизации влияния рассеивающего эффекта необходимо, чтобы апертура входного окна фотоприемника в клипсе, надеваемой на мочку уха для осуществления измерений, существенно превышала апертуру зондирующего пучка света.

Исходя из вышесказанного, неинвазивное устройство для определения содержания глюкозы в крови должно осуществлять измерения поглощения света на одном-двух десятках длин волн последовательно за очень короткое время, причем желательно в одной фазе кардиоцикла. Последнее условие связано с тем, что воспроизводимость результатов измерений обусловлена воспроизводимостью условий измерений. Если считать, что длительность фазы кардиоцикла составляет 50–100 мс, то время измерения, включая время переключения с одной длины волны на другую, должно быть в несколько десятков раз меньше и составлять 1–4 мс. Такого быстродействия можно добиться, если использовать источник света с программно управляемой длиной волны, в котором точная настройка длины волны реализуется с помощью акустооптического перестраиваемого фильтра (АОПФ). АОПФ, в котором выделение света с определенной длиной волны происходит путем подачи на его вход электрического сигнала определенной частоты. Сам процесс выделения представляет собой акустооптическую дифракцию в режиме Брэгга. Таким образом, применение АОПФ в качестве дифракционного элемента позволяет существенно улучшить спектральные характеристики спектрофотометра. Акустооптическая настройка позволяет достичь быстроты переключения длин волн, определяемой временем прохождения волнового фронта акустической волны через апертуру светового пучка. Если считать, что мы используем для АОПФ ячейку Брэгга на базе кристалла диоксида теллура TeO_2 , что дает возможность добиться максимальной дифракционной эффективности и минимизировать потери света, то поперечная медленная акустическая волна, распространяющаяся в кристаллографическом направлении [4], пересечет апертуру светового пучка за время порядка 10 мкс.

Предполагается, что время 20 мкс достаточно для осуществления единичного измерения, и в течение времени, предназначенного для измерения на одной длине волны (всего 30 мкс) измерение поглощения света может

быть осуществлено несколько десятков раз, что достаточно для набора статистики и оценки уровня шума. Однако, точно число длин волн, минимально необходимое для получения достоверного результата будет определяться эмпирически в ходе эксперимента. Таким образом, можно считать, что полихромный источник света с программно управляемым спектром, описанный выше, обеспечивает необходимое быстродействие для неинвазивного формирования устройства определения содержания глюкозы в крови на основе спектрометрического метода.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеизложенного можно заключить, что предлагаемый метод расчета спектроскопического устройства для неинвазивного определения содержания глюкозы в крови позволит разработать модель, на которой будет основываться аппаратно-программный комплекс, включающий в себя использование полихромного источника света с программно управляемым спектром, измерение поглощения на нескольких десятках длин волн, а также решения системы N линейных уравнений, в которых неизвестными будут служить доли света, поглощенного различными поглощающими агентами освещаемого участка тела пациента. Таким образом становится возможным определение доли света, поглощенного глюкозой, и после нормирования – определение содержания глюкозы в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Joel M., Tuan V.-D., Optical properties of tissue [Электронный ресурс] // Biomedical Photonics Handbook, 2003, Chapter 2. – Режим доступа: <https://scholar.google.ru>. – (Дата обращения: 06.11.2017).
- [2] Zhanget Y. et al., Visible and near-infrared spectroscopy for distinguishing malignant tumor tissue from benign tumor and normal breast tissues in vitro [Электронный ресурс] // J. of Biomedical Optics, 2013, 18 (7). – Режим доступа: <https://scholar.google.ru>. – (Дата обращения: 11.11.2017).
- [3] Шаповалов В.В., Гуревич Б.С., Медведев О.С. Неинвазивное определение концентрации глюкозы в крови с использованием полихромного источника света с управляемым спектром // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. №8. С. 59–62.
- [4] Бизнес и технологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vc.ru>. – (Дата обращения: 01.11.2017).