

МЕТОД ПОНИЖЕНИЯ ПОГРЕШНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЛЮКОЗЫ НЕИНВАЗИВНЫМ СПЕКТРОФОТОМЕТРОМ

С. С. Фролов

*Кафедра промышленной электроники и информационно-измерительной техники,
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»,
г. Оренбург, Россия; frolovsergey7@mail.ru*

Ключевые слова: неинвазивное измерение; неинвазивные глюкометры; сахарный диабет; сахарный диабет домашних животных; спектрофотометрический глюкометр.

Аннотация: В настоящее время проблема неинвазивного измерения концентрации глюкозы в крови человека и некоторых домашних животных, больных сахарным диабетом, остается актуальной. Обоснована необходимость одновременного контроля содержания воды и гемоглобина в крови при каждом определении концентрации глюкозы спектрофотометрическим методом для обеспечения требуемой погрешности измерения. Предложена модифицированная структурная схема спектрофотометрического неинвазивного измерителя содержания глюкозы и метод измерения, возможность реализации которых позволит уменьшить влияние суточных колебаний концентрации воды и гемоглобина в крови на погрешность измерения.

Введение

Сахарный диабет (СД) – тяжелое заболевание как для человека, так и для некоторых домашних животных – собак, кошек и непарнокопытных с однокамерным желудком. Лечению СД у животных посвящено много научных публикаций. Больным СД целесообразно многократно в течение суток (3 – 5 раз) делать измерение концентрации глюкозы в крови, а пациентам с тяжелой степенью – выполнять непрерывный ее мониторинг. Соответственно, для пациентов с легкой степенью СД желательно, а для тяжелых – необходимо применение неинвазивных глюкометров.

Известно об испытаниях в 2015 году приложения Cardiogram для умных часов Apple Watch. По фотоплетизмограммам сердечного ритма 14 000 человек у 463 выявлен недиагностированный СД. Установленная точность диагноза 85 % удовлетворительно соотносится с требуемой максимальной погрешностью измерений 15 % [1]. Критерии диагностики определены на основе анализа кардиограмм 33 000 человек, страдающих СД и другими заболеваниями. Однако статистических методов проверки только 14 000 тысяч человек недостаточно для внедрения предлагаемого приложения Cardiogram в медицину. Необходима большая выборка пациентов, а также испытания, основанные на сличении данных приложения с результатами измерений образцовых глюкометров.

Для остальных относительно несложных и дешевых неинвазивных глюкометров, вышедших на рынок, характерна на порядок большая по отношению

к инвазивным погрешность измерения. Метрологические характеристики самых точных глюкометров не достигают регламентируемых требований. Погрешности только 92 % измерений прибором GlucoTrack и 94,4 % – Symphony tCGM [2] – не превышают 15 % относительно референтных (прецизионных инвазивных) измерений. По международным и отечественным ГОСТам требуется не менее 95 % измерений с указанной погрешностью [1]. Себестоимость же названных моделей неинвазивных глюкометров на порядок выше инвазивных.

Таким образом, задача разработки простых и точных неинвазивных методов измерения содержания глюкозы в крови остается актуальной.

В настоящее время исследуется множество подходов к неинвазивному анализу. Многоволновые фотометры (спектрофотометры), реализующие метод спектроскопии поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне (**БИК**-диапазон), отличаются простотой и экономичностью конструкций по сравнению к остальным, не требуют дополнительных расходных материалов и длительных процедур измерения. Однако выпущены только экспериментальные образцы спектрофотометрических глюкометров [3], результаты испытаний которых показали их способность определять малые концентрации глюкозы (Glucose) только *in vitro* – в растворах. Но *in vivo* (при анализе непосредственно в тканях) они функционируют с неприемлемо большой погрешностью из-за сверхмалого соотношения «сигнал/фон».

Причины высокого уровня фона следующие:

- в крови большие массовые доли приходятся на воду (Water – основной поглотитель) и гемоглобин (Hemoglobin) – приблизительно 75 – 85 %¹ и 13 – 16 % соответственно, на содержание глюкозы приходится порядка 0,1 % [4];

- относительное количество крови в организме – 6 – 8 %;

- свет частично отражается от неровностей кожи, рассеивается, поглощается окружающими сосуды тканями.

В итоге, доля глюкозы именно в крови просвечиваемых тканей, без учета глюкозы клеток и межклеточного вещества других тканей, не превышает 0,008 %.

1. Окклюзионный спектрофотометрический глюкометр

В пособии [3] рассмотрен один из вариантов многоволнового фотометрического глюкометра – окклюзионный спектрофотометр, устройство и методика измерения которого теоретически исключают составляющие погрешности от рассеяния тканями и фонового поглощения сосудов. В устройстве применяются два источника света (рис. 1): при длине волны λ_G максимума поглощения глюкозы и при максимуме гемоглобина λ_{Hg} .

Микропроцессором через блок фотоприемников 5 и АЦП 6 фиксируются четыре показания: интенсивности $\Phi_{G,1}$ и $\Phi_{Hb,1}$ для обеих длин волн после ткани при ненакачанной манжете 11 (обычное кровенаполнение φ_1), и интенсивности $\Phi_{G,2}$ и $\Phi_{Hb,2}$ при накачанной манжете (кровенаполнение φ_2).

В пособии [3] приведено выражение для вычисления концентрации глюкозы по результатам измерений

$$c_G = \left[\left\{ \frac{s_{Hb}}{s_G} \ln \left(\frac{\Phi_{G,1}}{\Phi_{G,2}} \right) \right\} / \left[\ln \left(\frac{\Phi_{Hb,1}}{\Phi_{Hb,2}} \right) - \frac{\varepsilon_{Hb,G}}{\varepsilon_{Hb}} \right] \right] \varepsilon_{Hb} c_{Hb} - \varepsilon_{W,G} c_W \Big/ \varepsilon_G, \quad (1)$$

выведенное на основании закона Бугера – Ламберта – Бера (**ЗБЛБ**). Согласно ЗБЛБ, например, интенсивности прошедших световых потоков $\Phi_{G,1}$ и $\Phi_{G,2}$ описаны в [3] примерно так:

¹ Вода плазмы и вода форменных элементов включительно.

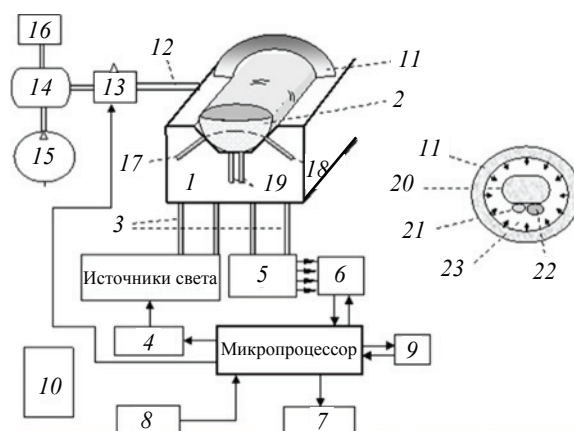


Рис. 1. Структурная схема окклюзионного спектрофотометрического глюкометра [3]: 1 – измерительное ложе для пальца; 2 – передняя фаланга пальца; 3 – продолжения световодов; 4 – модулятор источников света; 5 – фотоприемники и усилители сигналов; 6 – демодулятор и АЦП; 7 – дисплей; 8 – клавиатура; 9 – интерфейсный канал связи с компьютером; 10 – блок питания; 11 – надувное кольцо-манжета; 12 – воздуховод; 13 – управляемый пневмовентиль; 14 – ресивер; 15 – насос; 16 – манометр; 17 – 19 – световоды; 20 – костная ткань; 21, 22 – венозные и артериальные сосуды; 23 – мягкие ткани

$$\Phi_{G,1} = \Phi_{G,0} \exp \left(- (K_{G,1} + (\varepsilon_{W,G} c_W + \varepsilon_{Hb,G} c_{Hb} + \varepsilon_G c_G) \Phi_1) s_G \right); \quad (2)$$

$$\Phi_{G,2} = \Phi_{G,0} \exp \left(- (K_{G,2} + (\varepsilon_{W,G} c_W + \varepsilon_{Hb,G} c_{Hb} + \varepsilon_G c_G) \Phi_2) s_G \right), \quad (3)$$

где $\Phi_{G,0}$ – интенсивность света перед входом в биоткань (см. рис. 1); $K_{G,1}$, $K_{G,2}$ – коэффициенты поглощения, учитывающие отражение, рассеяние тканями и фоновое поглощение за пределами кровеносных сосудов соответственно; ε_G , $\varepsilon_{Hb,G}$, $\varepsilon_{W,G}$ – соответственно натуральные молярные коэффициенты экстинкции глюкозы, гемоглобина и воды при длине волны λ_G ; ε_{Hb} – аналогичный коэффициент экстинкции гемоглобина при длине λ_{Hb} ; c_G , c_{Hb} , c_W – молярные концентрации глюкозы, гемоглобина и воды соответственно; s_G – суммарный путь прохождения световых потоков через палец.

В дальнейшем, в рамках настоящего текста, будем придерживаться следующей системы индексации переменных:

– первый индекс интенсивностей потоков Φ , фоновых коэффициентов поглощения K , путей прохождения света s , соответствует фотодатчику анализируемого вещества, длине волны λ излучаемого света;

– первый индекс коэффициента экстинкции ε соответствует веществу, а второй – длине волны излучаемого света. Причем, если вещество и длина волны друг с другом совпадают, второй индекс будет опускаться. Например, вместо переменной $\varepsilon_{W,W}$ будет писаться ε_W .

Из предположения, что составляющие отражения, рассеяния и фонового поглощения не зависят от кровенаполнения – $K_{G,1} = K_{G,2}$, при определении разностей оптических плотностей

$$\Phi_{G,2} / \Phi_{G,1} = \exp \left(- (\varepsilon_{W,G} c_W + \varepsilon_{Hb,G} c_{Hb} + \varepsilon_G c_G) (\Phi_2 - \Phi_1) s_G \right) \quad (4)$$

микропроцессорная измерительная система избавится от указанных составляющих погрешности. Аналогичные предположения справедливы и для светового

потока при длине волны λ_{Hb} . Значения его интенсивностей $\Phi_{\text{Hb},1}$ и $\Phi_{\text{Hb},2}$ использовались для определения разницы кровенаполнений φ_2 и φ_1

$$\varphi_1 - \varphi_2 = \ln \left(\frac{\Phi_{\text{Hb},1}}{\Phi_{\text{Hb},2}} \right) / \varepsilon_{\text{Hb}} c_{\text{Hb}} s_{\text{Hb}}, \quad (5)$$

которая уже учтена в выражении (1).

Концентрацию возможно вычислить с помощью (1), если известны концентрации воды c_{W} и гемоглобина c_{Hb} . В пособии [3] утверждается, что данные величины флуктуируют очень слабо, достаточно контролировать и корректировать их раз в полгода по инвазивным анализам крови. Однако в течение суток у здорового человека гематокрит, со значением которого связана концентрация воды в крови, а также концентрация гемоглобина могут изменяться с относительными амплитудами:

$$\delta c_{\text{W},0} = 10 - 25 \% [5] \text{ и } \delta c_{\text{Hb},0} = 8 - 15 \% [6] \quad (6)$$

соответственно. У больных СД указанные колебания значительно выше. Поэтому упомянутое выше утверждение вызывает сомнение.

В настоящей работе оценивается степень влияния указанных суточных колебаний на погрешность неинвазивного измерения содержания глюкозы в крови и определяется правомочность утверждений пособия [3]. Также предлагается вариант структурной схемы спектрофотометрического измерителя содержания глюкозы и версия метода измерения, дающие возможность устранить влияние указанных колебаний.

2. Оценка влияния суточных колебаний содержания воды и гемоглобина

Рассмотрим относительный уровень оптической плотности, вносимой глюкозой, на фоне гемоглобина и воды, при различных максимумах спектров поглощения глюкозы – при длинах волн $\lambda_{\text{G},1} = \{843,928, 1015\}$ (рис. 2, *a*) и $\lambda_{\text{G},2} = 1590$ нм (рис. 2, *б*). В таблице 1 приведены значения коэффициентов экстинкции крови, гемоглобина и глюкозы при указанных длинах волн, полученные в результате анализа известных спектров поглощения. Также приведены средние значения концентраций воды и гемоглобина и максимальное значение концентрации глюкозы для здорового человека.

Выражение для степени соотношения (4) – разности оптических плотностей (РОП) – обозначим за ΔD

$$\Delta D = (\varepsilon_{\text{W},\text{G}} c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb},\text{G}} c_{\text{Hb}} + \varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}}) (\varphi_2 - \varphi_1) s_{\text{G}}. \quad (7)$$

В таблице 2 приведены значения произведений коэффициентов экстинкции и концентраций, полученные по данным табл. 1, в табл. 3 – для тех же длин волн значения доли РОП, обусловленной глюкозой

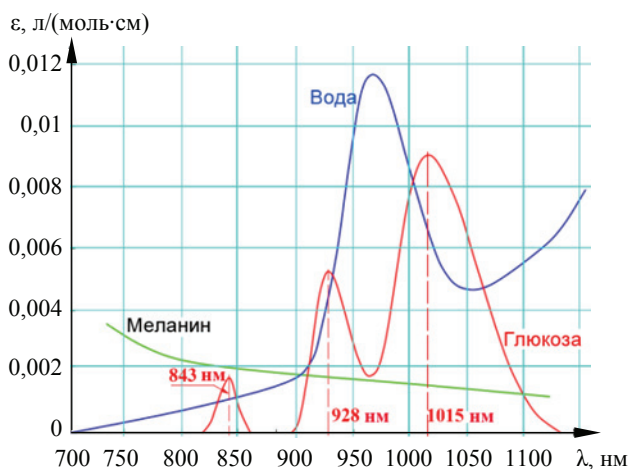
$$\delta D_{\text{G}} = \frac{\varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}} (\varphi_2 - \varphi_1) s}{\Delta D} = \frac{\varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}}}{\varepsilon_{\text{W},\text{G}} c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb},\text{G}} c_{\text{Hb}} + \varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}}}; \quad (8)$$

отношения долей РОП, обусловленных глюкозой и водой

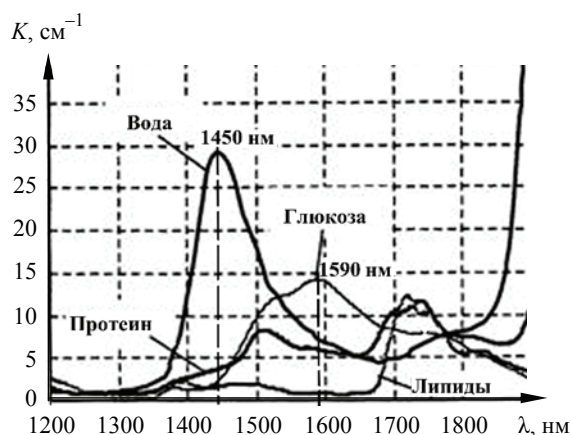
$$\delta D_{\text{G},\text{W}} = \frac{\delta D_{\text{G}}}{\delta D_{\text{W}}} = \frac{\varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}}}{\varepsilon_{\text{W},\text{G}} c_{\text{W}}}; \quad (9)$$

а также глюкозой и гемоглобином

$$\delta D_{\text{G},\text{Hb}} = \frac{\delta D_{\text{G}}}{\delta D_{\text{Hb}}} = \frac{\varepsilon_{\text{G}} c_{\text{G}}}{\varepsilon_{\text{Hb},\text{G}} c_{\text{Hb}}}. \quad (10)$$



а)



б)

Рис. 2. Спектры поглощения воды и глюкозы в диапазонах 700...1150 нм [7] (а) и 1,2...1,9 мкм [8] (б)

Таблица 1

Молярные коэффициенты экстинкции и концентрации веществ в крови при различных максимумах поглощения [7 – 9]

Длина волны λ_G , нм	Вода		Гемоглобин		Глюкоза	
	ϵ_G , л/(моль·см)	c_W , моль/л (%)	$\epsilon_{Hb,G}$, л/(моль·см)	c_{Hb} , (ммоль/л)/(г/л)	$\epsilon_{W,G}$, л/(моль·см)	c_G , ммоль/л
843	$1,1 \cdot 10^{-3}$	44,44 (0,8)	1,0	2,246 (150)	$1,8 \cdot 10^{-3}$	5,6
928	$4,4 \cdot 10^{-3}$		1,09		$5,2 \cdot 10^{-3}$	
1015	$6,7 \cdot 10^{-3}$		1,0		$9,05 \cdot 10^{-3}$	
1590	0,13		1,0		1,6	

Таблица 2

**Значения произведений коэффициентов экстинкции и концентраций
для разных пиков поглощения глюкозы**

λ_G , нм	$\varepsilon_{W,G}c_W$, см ⁻¹	$\varepsilon_{Hb,G}c_{Hb}$, см ⁻¹	$\varepsilon_G c_G$, см ⁻¹
843	0,0489	$2,25 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-5}$
928	0,19	$2,45 \cdot 10^{-3}$	$2,9 \cdot 10^{-5}$
1015	0,298	$2,25 \cdot 10^{-3}$	$5,07 \cdot 10^{-5}$
1590	5,6	$2,25 \cdot 10^{-3}$	0,008

Таблица 3

**Результаты оценок долей разностей оптических плотностей
и флюктуаций концентраций Glucose, Water и Hemoglobin,
вызывающих их одинаковые изменения**

λ_G , нм	δD_G	$\delta D_{G,W}$	$\delta D_{G,Hb}$	δc_G	δc_W	δc_{Hb}
843	$1,97 \cdot 10^{-4}$	$2,06 \cdot 10^{-4}$	$4,489 \cdot 10^{-3}$	0,15	$3,09 \cdot 10^{-5}$	$6,73 \cdot 10^{-4}$
928	$1,47 \cdot 10^{-4}$	$1,489 \cdot 10^{-4}$	0,012		$2,234 \cdot 10^{-5}$	$1,784 \cdot 10^{-3}$
1015	$1,69 \cdot 10^{-4}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$	0,023		$2,553 \cdot 10^{-5}$	$3,385 \cdot 10^{-3}$
1590	0,04	$1,601 \cdot 10^{-3}$	3,992		$2,401 \cdot 10^{-4}$	0,599

Согласно ГОСТ Р ИСО 15197–2015 [1], ошибка измерений концентрации глюкозы должна быть в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л значений при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л и в пределах 15 % при концентрации глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л. Оценим, каково должно быть изменение концентраций воды и гемоглобина, вызывающее указанную ошибку $\delta c_G = 0,15$ (см. табл. 2), используя результаты вычислений (9) и (10):

$$\delta c_W = \delta c_G \delta D_{G,W} \quad (11)$$

$$\delta c_{Hb} = \delta c_G \delta D_{G,Hb} \quad (12)$$

Результаты оценок приведены в табл. 3.

Сравнивая данные (6) действительных относительных суточных колебаний содержания воды $\delta c_{W,0}$ и гемоглобина $\delta c_{Hb,0}$ и результаты вычислений (11) и (12) можем заключить, что при длинах волн $\lambda_G = \{843, 928 \text{ и } 1015 \text{ нм}\}$ суточные флюктуации воды на четыре порядка, а гемоглобина – в разы превышают значения, допустимые для измерения глюкометром (см. рис. 1) с приемлемой погрешностью. Аналогичная ситуация наблюдается и при других пиках спектра поглощения глюкозы, кроме длины волны $\lambda_G = 1590$ нм – здесь существенные искажения показаний вызовут только флюктуации концентрации воды, и влияния их на порядок меньше.

Кроме того, следует критично отнестись к выражению для разности кровенаполнений (5), так как при его выводе в [3] пренебрегли составляющей $\varepsilon_{W,Hb}c_W$, которая приблизительно в 1000 раз меньше составляющей $\varepsilon_{Hb}c_{Hb}$. Это приведет к относительным погрешностям вычисления разности кровенаполнений (5) и разности оптических плотностей (7) порядка 10^{-3} , что превысит минимальные относительные изменения оптической плотности, обусловленные глюкозой, при первых трех длинах волн (см. табл. 3).

Таким образом, при пиках поглощения глюкозы $\lambda_G = \{843, 928 \text{ и } 1015 \text{ нм}\}$ во время измерений глюкозы необходимо одновременное измерение концентраций и глюкозы и воды. При $\lambda_G = 1590 \text{ нм}$ достаточно дополнительно измерять только содержание воды, содержание гемоглобина можно корректировать реже.

3. Структурная схема спектрофотометра с дополнительными функциями измерения содержания воды и гемоглобина

Для решения выявленных проблем предлагается структурная схема глюкометра (рис. 3) – модификации окклюзионного спектрофотометра (см. рис. 1), отличающаяся дополнительными фотодатчиками для определения концентраций гемоглобина (при пиках поглощения гемоглобина $\lambda_{Hb,2} \approx 410 \text{ нм}$ и $\lambda_{Hb} \approx 565 \text{ нм}$ (рис. 4, а)) и воды (при $\lambda_W = 1450 \text{ нм}$ (см. рис. 2, б и 4, б)) в крови, а также способом определения кровенаполнений капилляров – по фотоплетизмограмме пульса. Кровенаполнение φ_1 соответствует максимуму фотоплетизмограммы в фазе систолы (сердечная мышца сжата), φ_2 – минимуму фотоплетизмограммы в фазе диастолы (сердечная мышца расслаблена).

На основе ЗБЛБ получено выражение для вычисления концентрации глюкозы c_G . Ниже приведен его вывод.

Выражения для интенсивностей потоков в фазе систолы $\Phi_{G,1}$ и диастолы – $\Phi_{G,2}$ аналогичны соотношениям (2) и (3), разность оптических плотностей (натуральных) в указанных фазах получим, используя отношение (4)

$$\ln(\Phi_{G,2}/\Phi_{G,1}) = (\varepsilon_{W,G}c_W + \varepsilon_{Hb,G}c_{Hb} + \varepsilon_Gc_G)(\varphi_1 - \varphi_2)s_G, \quad (13)$$

откуда получим выражение для концентрации глюкозы

$$c_G = \left(\frac{\ln(\Phi_{G,2}/\Phi_{G,1})}{(\varphi_1 - \varphi_2)s_G} - \varepsilon_{W,G}c_W + \varepsilon_{Hb,G}c_{Hb} \right) / \varepsilon_G. \quad (14)$$

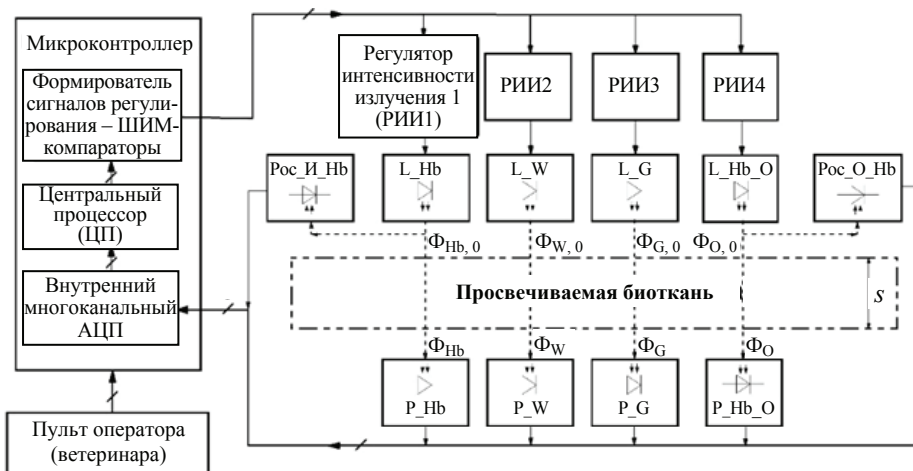


Рис. 3. Структурная схема спектрофотометра:

«L_W», «L_G», «L_Hb», «L_Hb_O» – источники света при длинах волн $\lambda_W, \lambda_G, \lambda_{Hb}, \lambda_{Hb,2}$ соответственно; «P_W», «P_G», «P_Hb», «P_Hb_O» – фотодетекторы пройденного света при длинах волн $\lambda_W, \lambda_G, \lambda_{Hb}, \lambda_{Hb,2}$ соответственно; «Рос_И_Нб», «Рос_О_Нб» – фотодетекторы контуров обратной связи

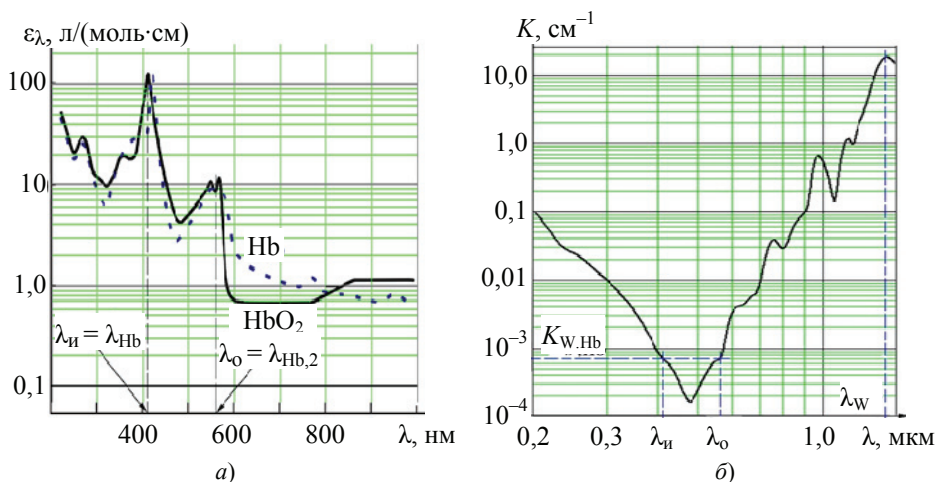


Рис. 4. Спектры поглощения гемоглобина [10] (а) и воды [9] (б)

Уточним выражение для разности (5), записав аналогичные соотношения ЗБЛБ для интенсивностей потоков при длине волны гемоглобина $\lambda_{\text{Hb}} = 410 \text{ нм}$:

$$\Phi_{\text{Hb},1} = \Phi_{\text{Hb},0} \exp\left(-\left(K_{\text{G},1} + (\varepsilon_{\text{W,Hb}}c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb}}c_{\text{Hb}} + \varepsilon_{\text{G,Hb}}c_{\text{G}})\varphi_1\right)s_{\text{Hb}}\right), \quad (15)$$

$$\Phi_{\text{Hb},2} = \Phi_{\text{Hb},0} \exp\left(-\left(K_{\text{G},2} + (\varepsilon_{\text{W,Hb}}c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb}}c_{\text{Hb}} + \varepsilon_{\text{G,Hb}}c_{\text{G}})\varphi_2\right)s_{\text{Hb}}\right). \quad (16)$$

С учетом, что $\varepsilon_{\text{G,Hb}} \ll \varepsilon_{\text{G}}, \varepsilon_{\text{G,Hb}}c_{\text{G}} \ll \varepsilon_{\text{Hb}}c_{\text{Hb}}$ и $\varepsilon_{\text{G,Hb}}c_{\text{G}} \ll \varepsilon_{\text{W,Hb}}c_{\text{W}}$, а также $K_{\text{G},1} = K_{\text{G},2}$, из выражений (15) и (16) получим

$$\varphi_2 - \varphi_1 = \ln\left(\frac{\Phi_{\text{Hb},1}}{\Phi_{\text{Hb},2}}\right) / \left((\varepsilon_{\text{W,Hb}}c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb}}c_{\text{Hb}})s_{\text{Hb}}\right). \quad (17)$$

Подставляя (17) в (14), уточним выражение для концентрации глюкозы

$$c_{\text{G}} = \left(\frac{\ln(\Phi_{\text{G},1}/\Phi_{\text{G},2})s_{\text{Hb}}}{\ln(\Phi_{\text{Hb},1}/\Phi_{\text{Hb},2})s_{\text{G}}}\right) (\varepsilon_{\text{W,Hb}}c_{\text{W}} + \varepsilon_{\text{Hb}}c_{\text{Hb}}) - \varepsilon_{\text{W,G}}c_{\text{W}} - \varepsilon_{\text{Hb,G}}c_{\text{Hb}} \Big/ \varepsilon_{\text{G}}. \quad (18)$$

Из выражений, аналогичных (2), (3) или (15), (16), с учетом, что для световых потоков при длине волны воды $\lambda_{\text{W}} = 1450 \text{ нм}$ (см. рис. 4) выполняются условия $\varepsilon_{\text{G,W}} \ll \varepsilon_{\text{G}}, \varepsilon_{\text{G,W}}c_{\text{G}} \ll \varepsilon_{\text{Hb,W}}c_{\text{Hb}}$ и $\varepsilon_{\text{G,W}}c_{\text{G}} \ll \varepsilon_{\text{W}}c_{\text{W}}, K_{\text{W},1} = K_{\text{W},2}$, а также используя результат (17), получим выражение для концентрации воды

$$c_{\text{W}} = c_{\text{Hb}} \left[\left(\frac{\varepsilon_{\text{Hb}}}{s_{\text{W}}} \frac{\ln(\Phi_{\text{W},1}/\Phi_{\text{W},2})}{\ln(\Phi_{\text{Hb},1}/\Phi_{\text{Hb},2})} - \varepsilon_{\text{Hb,W}} \right) \Big/ \left(\varepsilon_{\text{W}} - \varepsilon_{\text{W,Hb}} \frac{\ln(\Phi_{\text{W},1}/\Phi_{\text{W},2})}{\ln(\Phi_{\text{Hb},1}/\Phi_{\text{Hb},2})} \right) \right]. \quad (19)$$

Для измерения молярной концентрации гемоглобина c_{Hb} в системе (см. рис. 3) воспользовались методикой из пособия [3]. С помощью МК предлагается вычислить средние значения интенсивностей потоков $\bar{\Phi}_{\text{Hb},2}$ и $\bar{\Phi}_{\text{Hb}}$ с фотодатчиков P_{Hb_2} и P_{Hb} (см. рис. 3), соответствующих опорной длине волны $\lambda_{\text{O}} = \lambda_{\text{Hb},2} = 565 \text{ нм}$ и длине волны излучения $\lambda_{\text{H}} = \lambda_{\text{Hb}} = 410 \text{ нм}$. Результаты измерений предлагается усреднять в течение интервала времени, соответствующего целому числу сердцебиений, с шагом дискретизации, удовлетворяющему критерию Котельникова. Значения $\lambda_{\text{Hb},2}$ и λ_{Hb} предлагается подобрать таким образом,

чтобы коэффициенты экстинкции воды при них не отличались (см. рис. 4), пути прохождения света для обеих длин волн выровнять

$$\varepsilon_{W,Hb} = \varepsilon_{W,Hb,2}, \quad s_{Hb} = s_{Hb,2}.$$

Запишем выражения ЗБЛБ для указанных потоков

$$\bar{\Phi}_И = \bar{\Phi}_{И,0} \exp\left(-\left(K_{Hb} + \varepsilon_{W,Hb}c_W + \varepsilon_{Hb}c_{Hb}\right)s_{Hb}\right), \quad (20)$$

$$\bar{\Phi}_O = \bar{\Phi}_{O,0} \exp\left(-\left(K_{Hb,2} + \varepsilon_{W,Hb}c_W + \varepsilon_{Hb,2}c_{Hb}\right)s_{Hb}\right) \quad (21)$$

Длины волн опорного потока и потока излучения друг от друга отстоят недалеко (см. рис. 4, а), поэтому коэффициенты рассеяния и фонового поглощения для них отличаются незначительно

$$K_{Hb} = K_{Hb,2}.$$

Контурами обратной связи из цепочек «фотоприемник Рос_И_Hb – канал 1 АЦП – ЦП – ШИМ-компаратор 1 – РРИ1 – светодиод L_Hb» и «фотоприемник Рос_О_Hb – канал 2 АЦП – ЦП – ШИМ-компаратор 2 – РРИ4 – светодиод L_Hb_О» (см. рис. 3) необходимо обеспечить равенство входных потоков $\bar{\Phi}_{И,0} = \bar{\Phi}_{O,0}$. Преобразуя отношение потоков (20) и (21), получим выражение для концентрации гемоглобина

$$c_{Hb} = \ln\left(\frac{\bar{\Phi}_O}{\bar{\Phi}_И}\right) / \left((\varepsilon_{Hb} - \varepsilon_{Hb,2})s_{Hb}\right). \quad (22)$$

Таким образом, МК должен по результатам измерений вычислить с помощью (22) концентрацию гемоглобина, затем с помощью (19) молярную концентрацию в крови воды, затем – концентрацию глюкозы с помощью выражения (18).

Заключение

Результаты исследований, приведенные во втором разделе, показывают, что без мониторинга содержания воды и гемоглобина невозможно измерение концентрации глюкозы с приемлемой погрешностью. При длине волны $\lambda_G = 1590$ нм концентрацию гемоглобина также следует контролировать при каждом измерении, так как достоверность ее значения влияет на погрешность вычисления содержания воды с помощью выражения (19).

Возможность реализации структурной схемы (см. рис. 3) и выражений (18), (19) и (22) в программе ее микроконтроллера позволит уменьшить составляющую погрешности, вызванную суточными флюктуациями содержания воды и гемоглобина.

Список литературы

1. ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. – Введ. 2016-06-01. – М. : Стандартинформ, 2015. – 73 с.
2. Неинвазивные глюкометры без забора крови (Омелон, Glucotrack) : отзывы, инструкции [Электронный ресурс] / Diabethelp.org – сайт про диабет и жизнь с ним. – Режим доступа : http://diabethelp.org/izmeryaem/neinvazivnyj-glyukometr.html#Gluco_Track (дата обращения: 13.01.2019).
3. Войтович, И. Д. Интеллектуальные сенсоры : учеб. пособие / И. Д. Войтович, В. М. Корсунский. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 624 с.
4. Березов, Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.

5. Норма гематокрита в крови, его функции, причины отклонения от нормы [Электронный ресурс] / AnalizOnline.ru – расшифровка медицинских анализов. – Режим доступа : <http://analizonline.ru/gematokrit.html> (дата обращения: 13.01.2019).

6. Домашняя медицинская энциклопедия. Симптомы и лечение самых распространенных заболеваний. – М. : АСТ ; СПб. : Сова, 2010. – 177 с.

7. Кривенко, С. С. Термоспектрометрический неинвазивный измеритель концентрации глюкозы в цельной крови человека [Электрон. ресурс] / С. С. Кривенко, А. А. Пулавский, С. А. Литвин, В. Е. Меланка // Науч.-производств. комплекс «Биопроминь». – Режим доступа : <http://www.amp.life3000.ru/articles/poluchenie-termostabilizirovannogo-spektra-i-ego-obrabotka.html> (дата обращения: 13.01.2019).

8. New Methodology to Obtain a Calibration Model for Noninvasive Near-Infrared Blood Glucose Monitoring / K. Maruo [et al] // *Applied Spectroscopy*. – 2006. – Vol. 60, No. 4. – P. 441 – 449.

9. Hale, G. M. Optical Constants of Water in the 200 nm to 200 μm Wavelength Region / G. M. Hale, M. R. Querry // *Applied Optics*. – 1973. – Vol. 12, No. 3. – P. 555 – 563.

10. Chacko, V. Application of a Fiber Optic Probe for Blood Oxygenation Measurement Using Near Infrared Spectroscopy / V. Chacko, S. Bansal // *Journal of Lasers, Optics & Photonics*. – 2016. – Vol. 3, Issue 2. – 6 p. doi: 10.4172/2469-410X.1000139

A Method for Reducing Glucose Concentration Measurement Error with a Non-Invasive Spectrophotometer

S. S. Frolov

*Department of Industrial Electronics and Information Measuring Technology,
Orenburg State University, Orenburg, Russia; frolovsergey7@mail.ru*

Keywords: non-invasive measurement; non-invasive blood glucose meters; diabetes; pet diabetes; spectrophotometric glucometer.

Abstract: Currently, the problem of non-invasive measurement of the concentration of glucose in the blood of humans and some diabetic pets remains relevant. The necessity of simultaneous control of the content of water and hemoglobin in the blood during each measurement of glucose concentration by a spectrophotometric method to ensure the required measurement error is substantiated. A modified structural diagram of a spectrophotometric non-invasive glucometer and a measurement method have been proposed, the possibility of which will reduce the effect of daily fluctuations in the concentration of water and hemoglobin in blood on the measurement error.

References

1. GOST R ISO 15197-2015. *Trebovaniya k sistemam monitoringa glyukozy v krovi dlya samokontrolya pri lechenii sakharnogo diabeta* [Requirements for glucose monitoring systems in the blood for self-control in the treatment of diabetes], Moscow: Standartinform, 2015, 73 p. (In Russ.)

2. http://diabethelp.org/izmeryaem/neinvazivnyj-glyukometr.html#Gluco_Track (accessed 13 January 2019).

3. Voytovich I.D., Korsunskiy V.M. *Intellektual'nyye sensory: uchebnoye posobiye* [Intellectual Sensors: a Tutorial], Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy, 2009, 624 p. (In Russ.)

4. Berezov T.T., Korovkin B.F. *Biologicheskaya khimiya: uchebnik* [Biological chemistry: a textbook], Moscow: Meditsina, 1998, 704 p. (In Russ.)

5. <http://analizonline.ru/gematokrit.html> (accessed 13 January 2019).
 6. *Domashnyaya meditsinskaya entsiklopediya. Simptomy i lecheniye samykh rasprostranennykh zabolevaniy* [Home Medical Encyclopedia. Symptoms and treatment of the most common diseases], Moscow: AST, St. Petersburg: Sova, 2010, 177 p. (In Russ.)
 7. <http://www.amp.life3000.ru/articles/poluchenie-termostabilizirovannogo-spektra-i-ego-obrabotka.html> (accessed 13 January 2019).
 8. Maruo K., Oota T., Tsurugi M., Nakagawa T., Arimoto H., Tamura M., Ozaki Yu., Yamada Yu. New Methodology to Obtain a Calibration Model for Noninvasive Near-Infrared Blood Glucose Monitoring, *Applied Spectroscopy*, 2006, vol. 60, no. 4, pp. 441-449.
 9. Hale G.M., Querry M.R. Optical Constants of Water in the 200 nm to 200 μ m Wavelength Region, *Applied Optics*, 1973, vol. 12, no. 3, pp. 555-563.
 10. Chacko V., Bansal S. Application of a Fiber Optic Probe for Blood Oxygenation Measurement Using Near Infrared Spectroscopy, *Journal of Lasers, Optics & Photonics*, 2016, vol. 3, issue 2, 6 p., doi: 10.4172/2469-410X.1000139
-

Methode zur Reduzierung des Messfehlers der Glukosekonzentration mit nicht-invasivem Spektrophotometer

Zusammenfassung: Derzeit bleibt das Problem der nicht-invasiven Messung der Glukosekonzentration im Blut von Menschen und einigen diabetischen Haustieren aktuell. Die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Kontrolle des Wasser- und Hämoglobingehalts im Blut bei jeder spektrophotometrischen Bestimmung der Glukosekonzentration zur Sicherstellung des erforderlichen Messfehlers ist begründet. Es sind ein modifiziertes Strukturdiagramm eines spektrophotometrischen nichtinvasiven Glukosemessgeräts und ein Messverfahren vorgeschlagen, mit deren Hilfe der Einfluss täglicher Schwankungen der Konzentration von Wasser und Hämoglobin im Blut auf den Messfehler verringert werden kann.

Méthode de réduction de l'erreur de la mesure de la concentration de glucose par un spectrophotomètre non invasive

Résumé: A l'heure actuelle, le problème de la mesure non invasive de la concentration de glucose dans le sang d'une personne et de certains animaux atteints de diabète reste pertinent. Est justifiée la nécessité de contrôler simultanément la teneur de l'eau et de l'hémoglobine dans le sang à chaque détermination de la concentration de glucose par la méthode spectrophotométrique pour assurer l'erreur de mesure. Sont proposés le schéma structurel modifié du compteur de glucose non invasif spectrophotométrique et la méthode de mesure, ce qui permettra de réduire l'influence des fluctuations quotidiennes de la concentration de l'eau et des hémoglobines du sang sur l'erreur de mesure.

Автор: Фролов Сергей Сергеевич – кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной электроники и информационно-измерительной техники, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург, Россия.

Рецензент: Булатов Виталий Николаевич – доктор технических наук, профессор кафедры промышленной электроники и информационно-измерительной техники, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург, Россия.