

## Система для неинвазивной оценки концентрации гемоглобина крови при скрининговых обследованиях

### Аннотация

Разработана система, обеспечивающая неинвазивную оценку концентрации гемоглобина крови в течение 1...2 мин с чувствительностью и прогностической ценностью отрицательного результата 81 и 96 % соответственно. Проведена апробация разработанной системы. Определено оптимальное время проведения скрининга.

### Введение

Сдвиг уровня гемоглобина крови относительно нормальных значений является надежным индикатором различных патологических процессов. Так, пониженный уровень общего гемоглобина, отражающий наличие у больного анемии различного генеза [1], может являться одним из главных проявлений онкологического заболевания [2], [3] или, например, хронической болезни почек [4]. В то же время и повышение гемоглобина может отражать развитие серьезной патологии, требующей немедленного лечения, и может наблюдаться, например, при истинной полицитемии или вторичном эритроцитозе [5]. Таким образом, скрининговая оценка уровня гемоглобина крови позволит выявлять лица, которым требуются дальнейшие углубленные обследование и лечение. Для практической реализации такого скрининга необходимы относительно недорогие технические средства, способные оперативно и с минимальными для пациента неудобствами оценивать уровень гемоглобина, а также методики их применения, обеспечивающие высокую чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата.

Наиболее подходящими устройствами для скрининговой оценки уровня гемоглобина, как показал анализ тенденций в этой области [6]-[13], являются устройства, реализующие спектрофотометрический метод, который позволяет неинвазивно оценивать уровень гемоглобина крови. Так, в [14], [15] приведены данные скрининга гемоглобина у детей различного возраста, выполненного с помощью мониторов фирмы «Masimo», где авторы указывают на потенциальную полезность использования данного метода и на чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата, равную 82 и 95 % соответственно. Однако широкому внедрению этого метода в медицинскую практику мешают высокая стоимость подобных мониторов, обусловленная наличием избыточных функций, а также отсутствие методики применения, учитывающей особенности скрининга.

Целью данной работы являлось создание относительно недорогой системы неинвазивной оценки уровня гемоглобина крови и определения оптимального времени процедуры скрининга.

### Система неинвазивной оценки концентрации гемоглобина и алгоритмы обработки

С учетом полученных нами ранее результатов [16] была разработана система оценки уровня гемоглобина крови, состоящая из измерительного блока и персонального компьютера с установленным на нем программным обеспечением для вычисления концентрации гемоглобина. Структурная схема измерительного блока системы представлена на рис. 1. Измерительный блок содержит электронную схему, соединенную с пальцевым оптическим датчиком оптоволоконной линией. В измерительном блоке размещаются лазерные диоды 2.1...2.4 на длины волн 658, 776, 974, 1348 нм. Излучение от лазерных диодов подводится с помощью оптического волокна к биоло-

гическому объекту 3 и, пройдя через него, регистрируется фотодиодом 4. Фототок с выхода фотодиода, пропорциональный коэффициенту ослабления излучения биологическими тканями, поступает на предварительный усилитель 5 и далее, через регулируемый усилитель 6, на синхронный детектор 7, в котором происходит разделение по каналам и формируются сигналы переменной и постоянной составляющих коэффициентов ослабления. Эти сигналы вводятся в микроконтроллер 8 и, после первичной обработки, передаются через устройство гальванической развязки по шине USB в персональный компьютер для дальнейшей обработки.

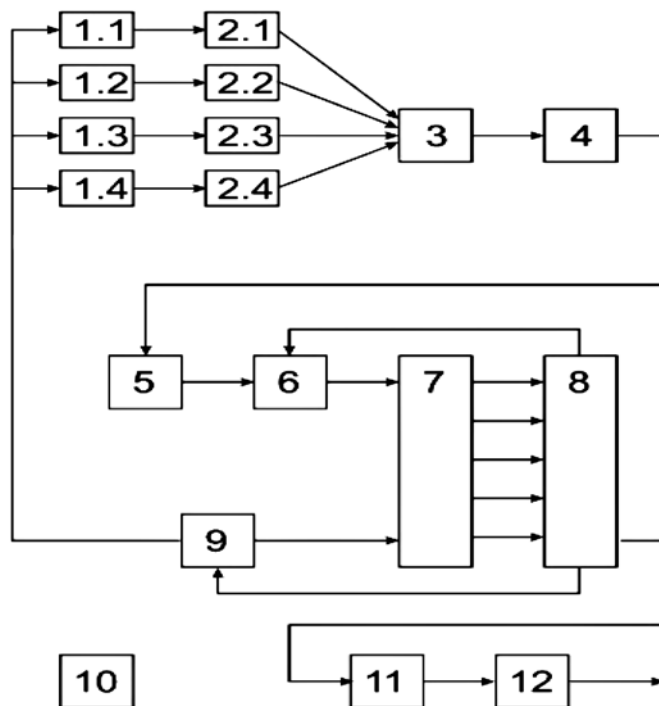


Рис. 1. Измерительный блок системы неинвазивной оценки гемоглобина крови: 1 – стабилизаторы питания лазерных модулей; 2 – полупроводниковые лазерные диоды; 3 – биологический объект; 4 – фотоприемник; 5 – предварительный усилитель; 6 – регулируемый усилитель; 7 – синхронный демодулятор; 8 – микроконтроллер со встроенным многоканальным АЦП; 9 – устройство синхронизации; 10 – блок питания; 11 – гальваническая развязка; 12 – контроллер USB

В общем случае алгоритм обработки сигналов ослабления излучения включал в себя следующие основные стадии: детектирование пульсовых волн, оценку амплитуды пульсовых волн на каждой длине волны, оценку концентрации гемоглобина.

Для оценки концентрации гемоглобина была использована многофакторная линейная регрессионная модель, реализованная с помощью пакета прикладных программ MATLAB.

Факторами для регрессионной модели являлись нормализованные отношения ослабления излучения на различных длинах волн. Эти отношения рассчитывались как

$$R_{\lambda_i/\lambda_j} = \frac{\Delta A(\lambda_i)/A(\lambda_i)}{\Delta A(\lambda_j)/A(\lambda_j)}, \quad (1)$$

где  $\Delta A(\lambda_i)$  – переменная и  $A(\lambda_i)$  – постоянная компоненты ослабления оптического излучения на  $i$ -й длине волны, а  $\Delta A(\lambda_j)$  – переменная и  $A(\lambda_j)$  – постоянная компоненты ослабления оптического излучения на  $j$ -й длине волны. Таким образом, всего было сформировано пять линейно независимых факторов:  $R_1 = R_{11/14}$ ,  $R_2 = R_{12/14}$ ,  $R_3 = R_{13/14}$ ,  $R_4 = R_{11/13}$ ,  $R_5 = R_{12/13}$ , где  $\lambda_1 = 658$  нм,  $\lambda_2 = 776$  нм,  $\lambda_3 = 974$  нм,  $\lambda_4 = 1348$  нм. По этим факторам строилась линейная модель

$$SHb = a_0 + a_1R_1 + a_2R_2 + a_3R_3 + a_4R_4 + a_5R_5, \quad (2)$$

где  $SHb$  – оценка концентрации гемоглобина, получаемая разработанной системой;  $a_0...a_5$  – коэффициенты линейной модели, определяемые по данным клинического анализа.

### Результаты экспериментальных исследований

Было выполнено два типа исследований: апробация системы и тест на воспроизводимость результатов. Апробация проводилась с целью изучения точности оценки концентрации гемоглобина системой. С помощью теста на воспроизводимость изучалась зависимость вариабельности оценок от времени измерения. Кроме того, были определены значения чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата по методике, аналогичной описанной в [15].

Апробация проводилась на базе кафедры гематологии Самарского государственного медицинского университета. Были проведены измерения концентрации гемоглобина лабораторным методом ( $LHb$ ) на группе из 63 пациентов. Диапазон изменения концентрации гемоглобина в исследуемой группе составил 80...170 г/л. После этого у тех же пациентов в течение 1 мин регистрировали мультиволновую фотоплетизмограмму и проводили обработку в соответствии с описанным алгоритмом. Далее по 40 пациентам, случайным образом выбранным из всей группы, рассчитывали коэффициенты модели (2). После этого для полученных коэффициентов по модели (2) у всех 63 пациентов рассчитывалась оценка  $SHb$ . Результаты, полученные системой, сопоставлялись с результатами клинического анализа крови. Гистограмма разности  $SHb - LHb$  представлена на рис. 2.

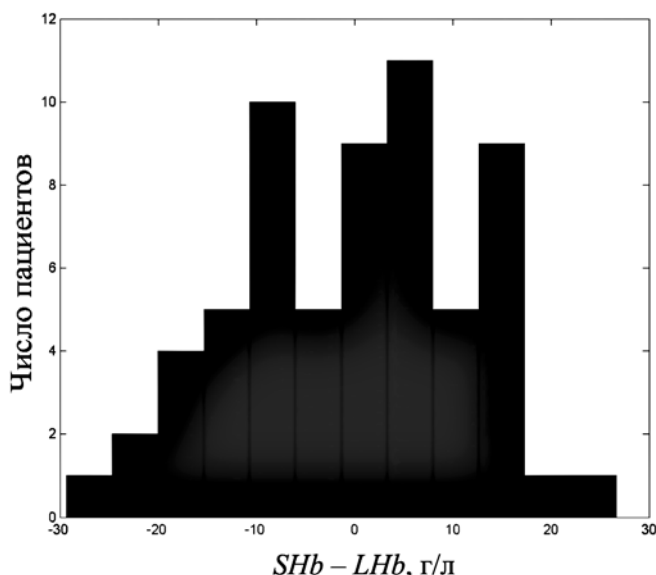


Рис. 2. Гистограмма разности концентраций гемоглобина, измеренных системой и полученных в лаборатории ( $SHb - LHb$ )

Были также рассчитаны статистики  $SHb - LHb$ : среднеквадратичное отклонение  $\sigma = 10,8$  г/л; математическое ожидание  $m = 0$  г/л; коэффициент асимметрии  $As = -0,21$ . Кроме того,

были определены доверительные интервалы для  $SHb - LHb$ :  $Z(95) = 41,05$  г/л;  $Z(90) = 36,92$  г/л;  $Z(80) = 30,15$  г/л;  $Z(50) = 16,17$  г/л, которые показывают, сколько значений разности  $SHb - LHb$  попали в заданный диапазон. Например, для 80 % всех обследованных  $SHb - LHb$  попадает в диапазон от -15 до +15 г/л. Полученные результаты говорят о том, что точность оценки, получаемая разработанной системой, сравнима с точностью ( $\sigma = 10$  г/л) серийно выпускаемых мониторов фирмы «Masimo» [17], а в некоторых случаях превосходит ее [18], [19]. При этом сопоставимая точность достигнута при меньшем количестве зондирующих длин волн: четыре в разработанной системе и не менее семи в мониторах фирмы «Masimo». Чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата для уровня гемоглобина  $< 115$  г/л составили 81 и 96 % соответственно, что близко к значениям, указанным в [17].

Тест на воспроизводимость результатов базировался на гипотезе постоянства концентрации гемоглобина крови в течение короткого промежутка времени и проводился повторным измерением гемоглобина системой в группе из 10 человек без патологий. Для каждого из этих людей пять раз в течение 1 ч регистрировалась 3-минутная мультиволновая фотоплетизмограмма. После этого случайным образом из записей выбирались фрагменты по 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 с, выполнялась оценка  $SHb$  по всем фрагментам и рассчитывалось среднеквадратичное отклонение оценки  $SHb$  для каждого человека на этих фрагментах. Зависимость вариабельности оценок  $SHb$  от времени измерения получена усреднением среднеквадратичных отклонений для всех исследуемых (рис. 3).

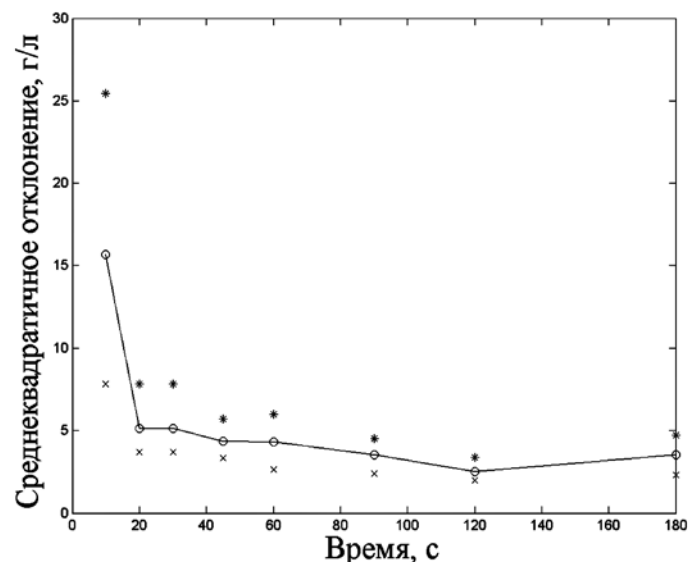


Рис. 3. Зависимость среднеквадратичного отклонения оценки  $SHb$  от времени измерения (\* – максимальное, o – среднее, x – минимальное значения)

Из рисунка видно, что оптимальное время измерения составляет порядка 120 с.

На рис. 4 представлен внешний вид разработанной системы. Программное обеспечение системы, помимо измерения концентрации гемоглобина, дает возможность вести базу данных пациентов и осуществлять визуальный контроль качества сигнала фотоплетизмограммы.

### Заключение

Разработана система неинвазивной оценки концентрации гемоглобина крови, ориентированная на скрининг-диагностику. Апробация показала, что точность оценки концентрации гемоглобина системой ( $\sigma = 10,8$  г/л) сопоставима с точностью серийно выпускаемых мониторов фирмы «Masimo» ( $\sigma = 10$  г/л) в диапазоне 80...170 г/л. Преимуществами системы является простота реализации, достигнутая за счет уменьшения числа зондирующих длин волн при сохранении точности и переноса значительного числа функций на стандартный персональный компьютер, расширенные возможности документирования проце-

дуры скрининга, возможность визуального контроля качества фотоплетизмограммы на всех длинах волн, что потенциально позволяет снизить ошибки измерения.

Определено оптимальное, с точки зрения среднеквадратичного отклонения оценки уровня гемоглобина, время проведения скрининга.

Для дальнейшего повышения качества скрининга необходима идентификация закона распределения погрешности оценки уровня гемоглобина, что позволит повысить чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата путем оптимизации алгоритма принятия решения.

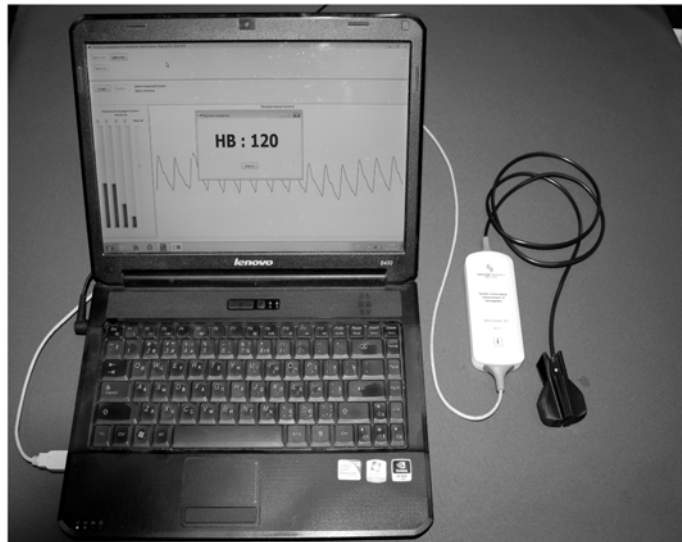


Рис. 4. Система неинвазивной оценки концентрации гемоглобина крови

#### Список литературы:

1. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C., Shlipak M.G., Chaves P.H., Newman A.B., Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 19. PP. 2214-2220.
2. Manegold C. The causes and prognostic significance of low hemoglobin levels in tumor patients // Strahlenther. Onkol. 1998. Vol. 174. № 4. PP. 17-19.
3. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia // Am. J. Hematol. 2014. Vol. 89. № 2. PP. 203-212.
4. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M., Lepper K., Robbins S., Massie B.M., Shlipak M.G. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure the anemia in chronic heart failure: Outcomes and resource utilization (anchor) study // Circulation. 2006. Vol. 113. № 23. PP. 2713-2723.
5. Erslev A.J. Secondary polycythemia (erythrocytosis). – In: Williams W.J., Butler E., Erslev A.J., Lichtman M.A., eds. Hematology. 3rd ed. – New York: McGraw-Hill, 1983. PP. 58-62.
6. McMurdy J.W., Jay G.D., Suner S., Crawford G. Noninvasive Optical, Electrical, and Acoustic Methods of Total Hemoglobin Determination // Clinical Chemistry. 2008. Vol. 54. № 2. PP. 264-272.
7. Saigo K., Imoto S., Hashimoto M., Mito H., Moriya J., Chinzei T., Kubota Y., Numada S., Ozawa T., Kumagai S. Noninvasive Monitoring of Hemoglobin The Effects of WBC Counts on Measurement // Am. J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 121. № 1. PP. 51-55.
8. Kumar R. Noninvasive Sensor Technology for Total Hemoglobin Measurement in Blood // Journal of Industrial and Intelligent Information. 2013. Vol. 1. № 4. PP. 243-246.
9. Doshi R., Panditrao A. Non-Invasive Optical Sensor for Hemoglobin Determination // International Journal of

- Engineering Research and Applications (IJERA). 2013. Vol. 3. № 2. PP. 559-562.
10. Bender J.E., Shang A.B., Moretti E.W., Yu B., Richards L.M., Ramanujam N. Noninvasive monitoring of tissue hemoglobins using UV-VIS diffuse reflectance spectroscopy: A pilot study // Optics Express. 2009. Vol. 17. № 26. PP. 23396-23409.
11. Timm U., Leen G., Lewis E., McGrath D., Kraitl J., Ewald H. Non-Invasive Optical Real-time Measurement of Total Hemoglobin Content // Procedia Engineering. 2010. Vol. 5. PP. 488-491.
12. Petrova I.Y., Esenaliev R.O., Petrov Y.Y., Brecht H.P., Svensen C.H., Olsson J. et al. Optoacoustic monitoring of blood hemoglobin concentration: A pilot clinical study // Opt. Lett. 2005. Vol. 30. № 12. PP. 1677-1679.
13. Lindner G., Exadaktylos A.K. How Noninvasive Haemoglobin Measurement with Pulse CO-Oximetry Can Change Your Practice: An Expert Review // Emerg. Med. Int. 2013. 2013:701529.
14. Amano I., Murakami A. Use of Non-Invasive Total Hemoglobin Measurement as a Screening Tool for Anemia in Children // Pediatr. Int. 2013. Vol. 55. № 6. PP. 803-805.
15. Hsu D.P., French A.J., Madson S.L., Palmer J.M., Gidvani-Diaz V. Evaluation of a Noninvasive Hemoglobin Measurement Device to Screen for Anemia in Infancy // Matern. Child Health J. 2016. Vol. 20. № 4. PP. 827-832.
16. Davydkin I.L., Kozlova S.N., Koniukhov V.N., Kuzmina T.P., Mordvinova E.V. Choosing the probe radiation wavelengths for noninvasive monitoring of haemoglobin in blood // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2016. Vol. 2. № 1. PP. 010305-1-010305-6.
17. [http://masimo.com/pdf/pronto/PLM-10077A\\_Product\\_Information\\_Pronto.pdf](http://masimo.com/pdf/pronto/PLM-10077A_Product_Information_Pronto.pdf).
18. Coquin J., Dewitte A. et al. Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds // Critical Care Medicine. 2012. Vol. 40. № 9. PP. 2576-2582.
19. Moore L.J., Wade C.E. et al. Evaluation of noninvasive hemoglobin measurements in trauma patients // The American Journal of Surgery. 2013. Vol. 206. № 6. PP. 1041-1047.

Вадим Николаевич Конохов,  
канд. техн. наук, доцент,  
Валерий Павлович Захаров,  
д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой,  
кафедра лазерных и биотехнических систем,  
Самарский национальный исследовательский  
университет им. акад. С.П. Королева,  
Игорь Леонидович Давыдкин,  
д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой,  
Наталья Сергеевна Козлова,  
аспирант, ассистент,  
кафедра госпитальной терапии с курсами  
поликлинической терапии и трансфузиологии,  
ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России,  
Павел Иванович Бахтинов,  
ведущий инженер,  
кафедра лазерных и биотехнических систем,  
Самарский национальный исследовательский  
университет им. акад. С.П. Королева,  
Елизавета Владимировна Мордвинова,  
студентка 4 курса лечебного факультета,  
Самарский государственный медицинский университет,  
Евгений Васильевич Молчков,  
ведущий инженер,  
кафедра лазерных и биотехнических систем,  
Самарский национальный исследовательский  
университет им. акад. С.П. Королева,  
г. Самара, e-mail: maverick65@ya.ru