

Бесконтактная диагностика биопараметров кожи и крови на основе аппроксимирующих функций для потоков рассеянного кожей излучения

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко

Получены аппроксимирующие выражения для расчета спектрально-пространственных характеристик диффузного отражения света от двухслойной среды, моделирующей кожу человека. Проведен численный анализ эффективности использования этих выражений в оптической диагностике биофизических параметров кожи (параметры светорассеяния ткани, концентрация меланина в эпидермисе, концентрация общего гемоглобина и билирубина в тканях дермы) и содержания производных гемоглобина в крови (окси-, деокси-, мет-, карбокси- и сульфгемоглобин). Предложены методы оперативного определения данных параметров без контакта измерителя с телом пациента.

Ключевые слова: кожа, диффузное отражение, биофизические параметры, производные гемоглобина, бесконтактные методы.

1. Введение

Наиболее распространенным методом оптической диагностики биологических тканей является на сегодняшний день метод диффузной отражательной спектроскопии, который позволяет определять параметры ткани, влияющие на процесс переноса в ней оптического излучения, – коэффициент рассеяния, диаметр капилляров, концентрации оптически-активных хромофоров (оксигемоглобин, восстановленный гемоглобин, меланин, билирубин и др.). Известно множество работ [1–11], посвященных определению параметров ткани по спектрально-пространственным характеристикам диффузно отраженного ею излучения. Для этого используют различные модели переноса излучения в исследуемой ткани и математические алгоритмы решения обратных задач.

В развитых к настоящему времени аналитических методах теории переноса излучения [5, 7–10, 12, 13] используются различные приближения, в соответствии с которыми доминирующим процессом, определяющим ослабление света в среде и ее отдельных слоях, является либо поглощение, либо рассеяние. Данные методы позволяют достаточно просто и быстро рассчитывать потоки диффузно отраженного средой излучения по заданным структурным и оптическим параметрам (ОП) среды. Однако при этом снижается точность расчетов, а используемые допущения методов существенно ограничивают область их применения. Численные методы теории переноса излучения, такие как метод Монте-Карло (МК) [14], методы дискретных ординат [15], «добавления–удвоения» [15, 16] и другие, хотя и свободны от предположений относительно оптических и структурных свойств среды, однако требуют больших вычислительных затрат и поэтому в на-

стоящее время не находят применения в клинической практике, а используются главным образом для решения научно-исследовательских задач.

Следует отметить, что даже при использовании наиболее точных методов теории переноса излучения адекватное определение параметров кожи по спектрально-пространственным характеристикам ее диффузного отражения (ДО) является достаточно сложной задачей. Это объясняется оптической неоднородностью исследуемого объекта и необходимостью его описания при помощи большого числа модельных параметров, которые должны быть одновременно восстановлены из данных измерений. Очень часто необходимое количество модельных параметров превышает число независимых (т.е. взаимодополняющих в смысле информационного содержания) измерений. В таких случаях процедура восстановления дает не одно, а целый диапазон модельных решений, равно приемлемых в смысле воспроизведения результатов измерений в пределах экспериментальной точности. В связи с этим важно проанализировать, какие параметры кожи и с какой точностью могут быть в принципе получены с минимальным использованием априорной информации. В первую очередь это касается концентраций клинически значимых производных гемоглобина (окси-, деокси-, карбокси-, мет- и сульфгемоглобин), неинвазивное определение которых осложняется перекрытием их спектров поглощения и неопределенностью других параметров кожи, влияющих на потоки диффузно отраженного ею излучения.

Соприкосновение прибора с кожей пациента (с некоторым нажимом) также оказывает значимое влияние на точность определения ее параметров. В настоящее время для подведения возбуждающего излучения к ткани и сбора рассеянного ею потока используют оптические волокна. При этом необходим непосредственный контакт волоконно-оптического датчика с тканью, что, как показано в работах [17, 18], приводит к изменению ее оптических параметров и искажает результат измерений. Для исключения такого контакта необходима более сложная схема измерений, позволяющая проводить дистанционное облучение исследуемого участка ткани, фиксировать

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко. Белорусский государственный университет, Белоруссия, 220030 Минск, просп. Независимости, 4; e-mail: lisenko@bsu.by

Поступила в редакцию 28 октября 2013 г., после доработки – 11 декабря 2013 г.

излучение, рассеянное ее внутренними слоями, и экранировать излучение, отраженное поверхностным слоем.

Цель настоящей работы – создание методов спектроскопии диффузного отражения, позволяющих оперативно и без контакта с кожей пациента определять ее параметры и компонентный состав гемоглобина с учетом его основных форм (окси- и деоксигемоглобин) и дисгемоглобинов (карбокси-, мет-, сульфгемоглобин). Данная задача решается с использованием аналитических выражений, аппроксимирующих результаты численных расчетов спектрально-пространственных характеристик ДО кожи при широкой вариации ее оптических параметров. Проводится теоретический анализ погрешностей определения параметров кожи по данным оптических измерений при минимальном использовании априорной информации.

2. Оптические измерения

Одна из возможных схем бесконтактного оптического измерителя параметров кожи приведена на рис.1. Линзовое устройство позволяет обеспечить любой диаметр пятна облучения, а ПЗС-камера – получить двумерное распределение потока рассеянного кожей излучения. Таким образом, измерения могут производиться дистанционно, т.е. без контакта измерителя с телом пациента. Угол падения излучения на кожу должен выбираться с учетом того, чтобы отраженное от поверхности Γ излучение не попадало в объектив камеры, а регистрировалось только диффузное излучение, отраженное внутренними слоями кожи. Устранить влияние отраженного от поверхности излучения на регистрируемые оптические сигналы можно также путем использования в каналах посылки и регистрации излучения взаимно-ортогональных поляризаторов 5 и 8. Поскольку отражаемое поверхностью излучение сохраняет исходную поляризацию, то использование скрещенных поляризаторов позволяет блокировать эту создающую помехи составляющую сигналов.

Используя рассматриваемую схему, можно измерять полный поток рассеянного излучения $F(\lambda)$, попадающего в объектив камеры, а также азимутально-усредненные потоки рассеянного излучения $F(\rho, \lambda)$ на различных расстоя-

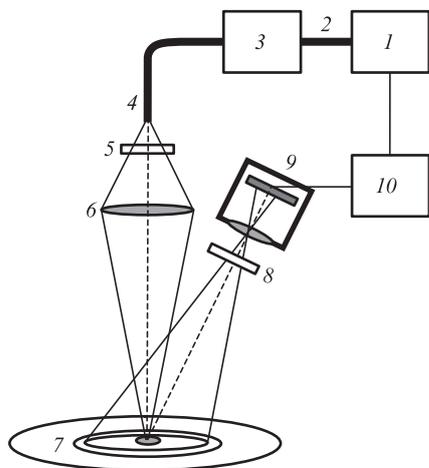


Рис.1. Схема устройства для измерения спектрально-пространственных характеристик ДО кожи:

1 – источник широкополосного излучения; 2, 4 – передающие оптические волокна; 3 – монохроматор; 5, 8 – взаимно ортогональные поляризаторы; 6 – фокусирующая линза; 7 – поверхность; 9 – монохромная ПЗС-камера (черно-белая); 10 – блок управления источником излучения, регистрации и обработки сигналов.

ниях ρ от центра пятна облучения. Измерения $F(\lambda)$ позволяют определять коэффициент диффузного отражения (КДО) кожи $R(\lambda)$ путем сравнения потоков $F(\lambda)$, регистрируемых для исследуемого объекта и для эталонного диффузного отражателя. Такая калибровка не представляет значительных сложностей и позволяет исключить влияние спектральных характеристик оптической системы, а также геометрии эксперимента на результат определения искомых параметров кожи. Калибровочные измерения $F(\rho, \lambda)$ представляют собой достаточно сложную задачу, поскольку предполагают изготовление калибровочных образцов с известными в широком спектральном диапазоне ОП, по которым методом МК [14] можно рассчитать «эталонные» сигналы, регистрируемые в эксперименте. В связи с этим при дальнейшем рассмотрении таких измерений будем оперировать только разностными сигналами ДО:

$$r(\rho, \lambda) = \ln \frac{P(\rho_0, \lambda)}{P(\rho, \lambda)},$$

где

$$P(\rho, \lambda) = 2\pi \int_{\rho - \Delta\rho/2}^{\rho + \Delta\rho/2} F(\rho, \lambda) \rho d\rho$$

– мощность излучения, которое попадает в объектив камеры с участка кожи, ограниченного кольцом радиусом ρ и шириной $\Delta\rho$; ρ_0 – радиус ближайшего к области облучения приемного кольца.

3. Численный расчет характеристик ДО кожи

Наилучшим методом, позволяющим рассчитывать характеристики светорассеяния многослойной среды без ограничений по ее ОП и геометрии эксперимента, является сегодня метод МК. Данный метод основан на многократном повторении численного эксперимента по расчету случайной траектории фотона в исследуемой среде с последующим обобщением полученных результатов. Каждый фотон характеризуется собственным «весом», декартовыми координатами, задающими его положение в среде, и направляющими косинусами, задающими направление его движения. Первоначальный «вес» каждого фотона равен единице. При «блуждании» фотона в полубесконечной среде (без горизонтальных границ и неограниченной по глубине) его «вес» уменьшается в результате френелевского отражения от поверхности среды, а также процессов поглощения и рассеяния в среде. Траектория фотона прослеживается до тех пор, пока его «вес» не станет меньше заранее заданной величины (в наших расчетах – 10^{-4}) либо пока фотон не выйдет за пределы рассматриваемых границ. Начальные условия ввода фотонов в среду и условия их детектирования при заданных геометрических параметрах эксперимента определяются на основе представлений лучевой оптики.

Для расчета характеристик ДО кожи $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$, получаемых из рассматриваемых измерений, важным является радиальное распределение обратнорассеянных средой фотонов. Метод МК позволяет получить его в виде массива $H[i]$, каждый элемент которого равен суммарному «весу» фотонов, вылетевших из среды на расстояниях ρ_i от центра пятна облучения в пределах телесного угла, под которым из точки вылета фотона виден объектив камеры. Длина волны света в методе МК неявно задается через ОП среды. Для этого используется оптическая модель кожи,

представленная в работе [19]. Кожа моделируется как среда, состоящая из двух слоев (эпидермис и дерма) с одинаковыми параметрами светорассеяния и различными коэффициентами поглощения. Модельными параметрами являются: n – показатель преломления кожи; $\mu_t(\lambda_0)$ – транспортный коэффициент рассеяния соединительной ткани на $\lambda_0 = 600$ нм; $\rho_{\text{Мие}}$ – доля рассеяния Ми в общем рассеянии ткани на $\lambda = 400$ нм; x – параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния Ми; L_c – толщина эпидермиса; f_m – объемная концентрации меланина в эпидермисе; $C_{\text{бил}}$ – концентрация билирубина в дерме; $f_{\text{бил}}$ – объемная концентрация капилляров в дерме; d_v – средний диаметр капилляров; $C_{\text{тнб}}$ – концентрация общего гемоглобина в крови; S – степень оксигенации крови.

4. Аналитический расчет характеристик ДО кожи

Метод МК при всех его достоинствах не удобен для практического использования, поскольку не позволяет обрабатывать экспериментальные данные в режиме реального времени. В связи с этим нами разработаны простые и быстрые методы расчета характеристик ДО кожи, измеряемых с помощью описанного выше устройства. Методы основаны на аналитических выражениях, аппроксимирующих результаты расчета $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ методом МК в приближении модели из работы [19]. Для получения этих выражений генерировались случайные значения модельных параметров из диапазонов их вариаций для светлой и умеренно пигментированной кожи человека (по классификации [20]): $n = 1.4-1.5$, $\mu_t(\lambda_0) = 30-110 \text{ см}^{-1}$, $\rho_{\text{Мие}} = 0.1-0.6$, $x = 0.5-1.0$, $L_c = 50-150 \text{ мкм}$, $f_m L_c = 0.5-10 \text{ мкм}$, $f_{\text{бил}} = 0.2\%-7\%$, $C_{\text{тнб}} = 120-200 \text{ г/л}$, $d_v = 5-60 \text{ мкм}$, $C_{\text{бил}} = 0.1-50 \text{ мг/л}$, $S = 40\%-98\%$. При каждой реализации модельных параметров производился расчет коэффициентов поглощения эпидермиса $\mu_{\text{ае}}(\lambda)$ и дермы $\mu_{\text{ад}}(\lambda)$, а также транспортного коэффициента рассеяния $\mu_t(\lambda)$ и фактора анизотропии рассеяния $g(\lambda)$ ткани на 30 длинах волн из спектрального диапазона 450–800 нм. В качестве индикатрисы рассеяния ткани использовалась функция Хенни–Гринштейна с параметром $g(\lambda)$.

В соответствии со сгенерированными значениями n и L_c , а также рассчитанными значениями $\mu_{\text{ае}}(\lambda)$, $\mu_{\text{ад}}(\lambda)$, $\mu_t(\lambda)$ и $g(\lambda)$ методом МК моделировались спектральные коэффициенты $R(\lambda)$ и сигналы $r(\rho, \lambda)$, соответствующие конкретной геометрии эксперимента. Таким образом был сформирован ансамбль из 10^3 случайных реализаций $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$. Спектральные значения всех ОП и характеристик ДО кожи объединены в один общий набор данных: $n = 1.35-1.50$, $L_c = 50-150 \text{ мкм}$, $\mu_{\text{ае}} = 0.9-180 \text{ см}^{-1}$, $\mu_{\text{ад}} = 0.2-30 \text{ см}^{-1}$, $\mu_t = 5-80 \text{ см}^{-1}$, $\mu_t/\mu_{\text{ае}} = 0.15-35$, $\mu_t/\mu_{\text{ад}} = 0.7-150$, $R = 0.01-0.57$ (диапазон $r(\rho)$ зависит от геометрии измерений). Такой подход к получению аналитических выражений, аппроксимирующих результаты численных расчетов характеристик ДО ткани, позволяет учесть физическую обусловленность ОП ткани и соотношения между ними, характерные для рассматриваемого спектрального диапазона, а также исключить не встречающиеся в реальности комбинации ОП.

Как показывают расчеты КДО кожи при различных углах θ падения на нее излучения, вариации θ в пределах $0-30^\circ$ практически не сказываются на величине КДО. Таким образом, при не очень больших углах падения зондирующего излучения КДО кожи определяется только ее

оптическими и структурными параметрами. В соответствии с принципом оптического «сложения» слоев [9, 15, 16] общее выражение для КДО двухслойной среды имеет следующий вид:

$$R = \frac{(1-f)(1-f^*)R_{12}}{1-f^*R_{12}^*}, \tag{1}$$

где $f = (1-n)^2/(1+n)^2$ – коэффициент отражения нормально падающего пучка света от поверхности среды; f^* – коэффициент отражения поверхности среды, освещенной диффузным потоком изнутри, зависимость которого от показателя преломления среды n , как показано в работе [12], с высокой точностью описывается полиномом

$$f^* = -1.4399n^{-2} + 0.7099n^{-1} + 0.6681 + 0.0636n; \tag{2}$$

R_{12} и R_{12}^* – коэффициенты отражения двухслойной среды без учета внешней границы при направленном и диффузном освещении соответственно. В (1) учитывается, что световые потоки, многократно отраженные от внутренней границы среды, образуют бесконечно убывающую геометрическую прогрессию со знаменателем $f^*R_{12}^*$. Коэффициенты R_{12} и R_{12}^* представлены нами в виде произведений оптического пропускания эпидермиса и дермы:

$$R_{12} = \exp\{-\mu_{\text{ае}}L_1\} \exp\{-\mu_{\text{ад}}L_2\}, \tag{3}$$

$$R_{12}^* = \exp\{-\mu_{\text{ае}}L_1^*\} \exp\{-\mu_{\text{ад}}L_2^*\}, \tag{4}$$

где L_1 и L_2 – «эффективные» пути, проходимые светом в эпидермисе и дерме, с учетом его многократного рассеяния и переотражения между данными слоями при направленном освещении кожи; L_1^* и L_2^* – то же, но при диффузном освещении кожи. Расчет L_1 и L_2 выполняется по формулам

$$L_1 = \alpha L_c + L_c \sum_{m=1}^3 \left[A_m \left(\frac{\mu_{\text{ае}}}{\mu_t} \right)^m + B_m \left(\frac{L_c}{\delta_d} \right)^m \right], \tag{5}$$

$$L_2 = \gamma \delta_d + \delta_d \sum_{m=1}^3 \left[C_m \left(\frac{\mu_{\text{ад}}}{\mu_t} \right)^m + D_m \left(\frac{L_c}{\delta_d} \right)^m \right], \tag{6}$$

где $\delta_d = [3\mu_{\text{ад}}(\mu_{\text{ад}} + \mu_t)]^{-1/2}$ – глубина проникновения света в дерму (в диффузионном приближении); $\alpha, \gamma, A_m, B_m, C_m$ и D_m – коэффициенты, полученные путем аппроксимации результатов численных расчетов R (табл.1). Аналогичные выражения, но с другими коэффициентами ($\alpha^*, \gamma^*, A_m^*, B_m^*, C_m^*$ и D_m^*), используются и для L_1^*, L_2^* (табл.2).

Табл.1. Коэффициенты аппроксимационных формул для L_1 и L_2 .

m	A_m	B_m	C_m	D_m
1	-0.2113	-0.2852	2.1706	-2.9394
2	0.0454	-2.3016	-0.4702	3.4548
3	-0.0038	1.6987	-0.1525	-2.3147

Примечание: $\alpha = 2.6774, \gamma = 5.0046$.

Табл.2. Коэффициенты аппроксимационных формул для L_1^* и L_2^* .

m	A_m^*	B_m^*	C_m^*	D_m^*
1	0.3576	9.0946	4.1821	-11.5106
2	-0.2002	-24.2959	-8.7959	11.0631
3	0.0281	15.5773	5.4954	-3.8394

Примечание: $\alpha^* = 3.7608, \gamma^* = 4.3750$.

Формулы (1)–(6) аппроксимируют результаты численных расчетов КДО кожи с погрешностью, не превышающей 5% во всем диапазоне значений R . Коэффициент корреляции между КДО кожи, рассчитанными методом МК и по формулам (1)–(6), составляет 0.9997. Таким образом, предложенные аппроксимирующие формулы позволяют при известных структурных и оптических параметрах кожи в явном виде рассчитывать ее КДО, причем с точностью метода МК.

Связь сигнала $r(\rho)$ с оптическими и структурными параметрами кожи можно описать следующей формулой:

$$\begin{aligned}
 r(\rho) = & a_{0,0}(s,\rho) + \sum_{m=1}^3 a_{1,m}(s,\rho)(n-1)^m + \sum_{m=1}^3 a_{2,m}(s,\rho)\mu_t^m \\
 & + \sum_{m=1}^3 a_{3,m}(s,\rho)\mu_{ad}^m + \mu_t \sum_{m=1}^3 a_{4,m}(s,\rho)\left(\frac{\mu_t}{\mu_{ad}}\right)^m \\
 & + \sum_{m=1}^3 a_{5,m}(s,\rho)\left(\frac{\mu_t}{1+g}\right)^m + \sum_{m=1}^3 a_{6,m}(s,\rho)(\mu_{ac}L_c)^m \\
 & + \sum_{m=1}^3 a_{7,m}(s,\rho)(\mu_{ad}\delta_d)^m + L_c \sum_{m=1}^3 a_{8,m}(s,\rho)\left(\frac{\mu_{ac}}{\mu_t}\right)^m \\
 & + \delta_d(\lambda) \sum_{m=1}^3 a_{9,m}(s,\rho)\left(\frac{\mu_{ad}}{\mu_t}\right)^m + k_c L_c \sum_{m=1}^3 \left[a_{10,m}(s,\rho)\left(\frac{L_c}{\delta_d}\right)^m \right. \\
 & \left. + a_{11,m}(s,\rho)\left(\frac{\mu_{ac}}{\mu_t}\right)^m \right] + \mu_{ad}\delta_d \sum_{m=1}^3 a_{12,m}(s,\rho)\left(\frac{L_c}{\delta_d}\right)^m, \quad (7)
 \end{aligned}$$

где $a_{i,m}$ – коэффициенты аппроксимации; s – вектор геометрических параметров эксперимента. В качестве примера рассмотрим аппроксимацию формулой (7) сигналов $r(\rho)$, рассчитанных методом МК для конкретной геометрии эксперимента. Будем полагать, что кожа освещается по нормали пучком света диаметром 0.2 мм, а диффузное излучение регистрируется с четырех concentрических колец с ширинами 0.4 мм, расположенных на расстояниях $\rho = 0.4, 0.8, 1.2$ и 1.6 мм от центра пятна облучения. Поскольку рассматриваемые размеры пятна облучения и области регистрации рассеянного кожей излучения во много раз меньше диаметра объектива ПЗС-камеры, то с каждого из колец камерой захватывается примерно одинаковая доля диффузного потока. В связи с этим разностные сигналы $r(\rho) = \ln[P(\rho_0 = 0.4 \text{ мм})/P(\rho)]$ практически не зависят от положения объектива относительно исследуемой поверхности кожи. Это обстоятельство позволяет при расчете сигналов $r(\rho)$ учитывать все фотоны, вылетающие с приемных колец на поверхности кожи (во всех направлениях), и тем самым уменьшать число моделируемых методом МК траекторий фотонов. Коэффициенты в формуле (7), отвечающие рассматриваемой геометрии эксперимента, получены методом наименьших квадратов на основе смоделированных данных. Формула (7) (с найденными коэффициентами) аппроксимирует результаты численных расчетов $r(\rho)$ со среднеквадратичными погрешностями 1.0%, 1.6% и 2.5% для $\rho = 0.8, 1.2$ и 1.6 мм соответственно. Увеличение погрешности аппроксимации $r(\rho)$ с увеличением ρ связано с присущим методу МК статистическим «шумом».

Таким образом, выражения (1)–(7) позволяют быстро и с высокой точностью рассчитывать измеряемые в эксперименте величины в приближении двухслойной среды, моделирующей кожную ткань. В качестве примера таких вычислений на рис.2 представлены зависимости $R(\lambda)$ и

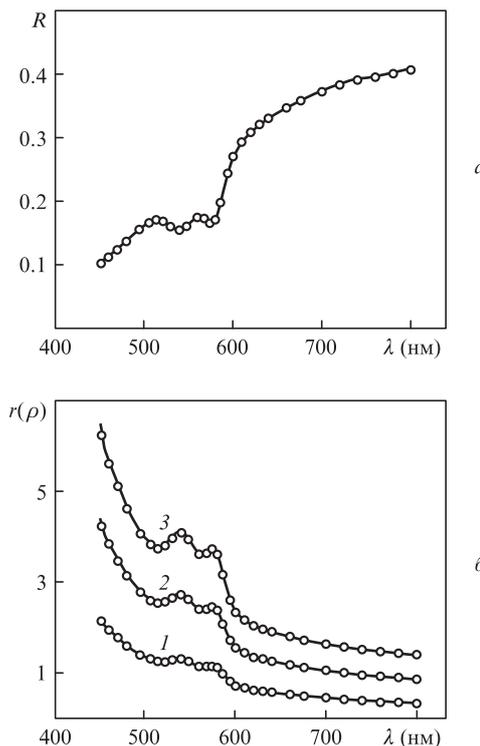


Рис.2. Спектр КДО кожи (а) и разностные сигналы диффузно отраженного кожей света (б) при $\rho_0 = 0.4$ мм и $\rho = 0.8$ (1), 1.2 (2), 1.6 мм (3), смоделированные методом МК (точки) и рассчитанные аналитически (кривые) при одних и тех же модельных параметрах.

$r(\rho, \lambda)$, рассчитанные численно и аналитически при следующих значениях модельных параметров: $n = 1.45, \mu_t(\lambda_0) = 63 \text{ см}^{-1}, \rho_{\text{Mie}} = 0.4, x = 0.6, L_c = 100 \text{ мкм}, f_m = 3\%, C_{\text{bil}} = 4 \text{ мг/л}, f_{\text{bl}} = 1\%, d_v = 15 \text{ мкм}, C_{\text{гнб}} = 150 \text{ г/л}, S = 75\%$. Видно, что различие между ними находится в пределах погрешностей метода МК.

5. Анализ решения обратной задачи

Проведем теоретический анализ погрешностей определения параметров кожи и крови по данным рассматриваемых оптических измерений. Решение обратной задачи осуществляется путем минимизации невязки между экспериментальным и предсказанным с использованием теоретической модели спектром $R(\lambda)$ или спектрально-пространственным профилем $r(\rho, \lambda)$:

$$G^2 = \frac{1}{N_\lambda} \sum_{k=1}^{N_\lambda} \omega_k^2 [\ln R(\lambda_k) - \ln \tilde{R}(x, \lambda_k)]^2, \quad (8)$$

$$U^2 = \frac{1}{N_\rho N_\lambda} \sum_{i=1}^{N_\rho} \sum_{k=1}^{N_\lambda} v_{ik}^2 [r(\rho_i, \lambda_k) - \tilde{r}(x, \rho_i, \lambda_k)]^2, \quad (9)$$

где $R(\lambda_k)$ и $r(\rho_i, \lambda_k)$ – экспериментальные характеристики ДО кожи; $\tilde{R}(x, \lambda_k)$ и $\tilde{r}(x, \rho_i, \lambda_k)$ – аналогичные модельные характеристики; $x = (x_m)$ – вектор подлежащих определению модельных параметров; N_λ – количество длин волн оптического зондирования; N_ρ – количество пространственных колец регистрации рассеянного излучения; ω_k и v_{ik} – весовые коэффициенты, обратно пропорциональные среднеквадратичным погрешностям измерений. При совместных измерениях $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ в качестве решения об-

ратной задачи выбирается тот набор параметров x , который обеспечивает минимум функционала $G^2 + U^2$.

На этапе получения аппроксимирующих выражений (3)–(7) нами был смоделирован ансамбль из 10^3 случайных реализаций $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$. Расчет выполнялся для 30 значений λ из диапазона 450–800 нм. Геометрические параметры схемы измерений, при которых рассчитывались сигналы $r(\rho, \lambda)$, указаны выше. Диапазоны вариаций модельных параметров, соответствующие смоделированному ансамблю реализаций $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$, полностью охватывают реально возможные значения параметров светлой и умеренно пигментированной кожи. В связи с этим данный ансамбль можно использовать и для оценки точности решения обратной задачи. Для этого перебирались все реализации $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ и для каждой выполнялась минимизация невязок (8) и (9) методом Левенберга–Марквардта [21]. Коэффициенты ω_k принимались равными 1.0, что соответствует одинаковой по спектру погрешности измерения $R(\lambda_k)$. Коэффициенты v_{ik} выбраны равными 0.5 при $\lambda_k < 600$ нм и 1.0 при $\lambda_k \geq 600$ нм, что связано с быстрым затуханием оптического сигнала с увеличением расстояния от осветительной площадки и существенным различием погрешностей измерения $r(\rho, \lambda_k)$ в спектральных областях сильного ($\lambda < 600$ нм) и слабого ($\lambda = 600–900$ нм) поглощения света в коже. Восстановленные значения модельных параметров x^* сравнивались с их точными значениями x , на основании чего рассчитывались средняя погрешность δx_m восстановления параметров, коэффициент корреляции γ_m между x_m и x_m^* , а также информативность I_m решения обратной задачи относительно параметра x_m (как отношение априорной и апостериорной неопределенностей x_m). Рассматривались наиболее важные параметры кожи: концентрация билирубина в тканях дермы C_{bil} (мг/л), концентрация общего гемоглобина $F_{tHb} = f_{bil} C_{tHb}$ (г/л), насыщение гемоглобина кислородом S (%), средний диаметр капилляров d_v (мкм), толщина эпидермиса L_e (мкм), интегральное содержание меланина в эпидермисе $\Phi_m = f_m L_e$ (мкм), параметры C_t (см^{-1}) и v спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния кожи $\mu_s(\lambda) = C_t(632\lambda)^v$ в диапазоне 600–700 нм. Оценки точности восстановления данных параметров по данным рассматриваемых оптических измерений приведены в табл.3.

Представленные результаты позволяют судить о том, какие параметры кожи и с какой точностью могут быть получены по спектрально-пространственным характеристикам ее ДО при минимальном использовании априорной информации. Видно, что измерения $R(\lambda)$ позволяют достаточно точно определять параметры F_{tHb} , S , Φ_m и C_{bil} .

В то же время информативность данных измерений относительно параметров светорассеяния кожи C_t и v невысока. Значительно более точно эти параметры определяются на основе измерений $r(\rho, \lambda)$, причем точность их определения существенно зависит от конфигурации колец регистрации излучения. При указанной выше конфигурации светопринимающих колец измерения $r(\rho, \lambda)$ позволяют почти в два раза повысить точность определения параметров C_t и v по сравнению с измерениями $R(\lambda)$.

Однако наиболее высокая точность определения этих параметров достигается при совместных измерениях $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$. В этом случае коэффициенты корреляции между точными и восстановленными значениями параметров светорассеяния кожи практически равны единице. Совместная обработка $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ позволяет также повысить точность определения параметров F_{tHb} , S , Φ_m и C_{bil} , однако получаемый для них выигрыш в точности не так существен, как для C_t и v . Точность оценки параметра d_v по данным измерений $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ (как отдельных, так и совместных), очевидно, не удовлетворяет требованиям современной медицинской диагностики. Для более точного определения d_v необходимо расширение спектрального диапазона в область меньших длин волн, где отчетливой проявляется эффект локализованного поглощения света кровеносными сосудами [22]. Следует также обратить внимание на малую информативность восстановления параметров эпидермиса L_e и Φ_m из разностных сигналов $r(\rho, \lambda)$, что объясняется примерно одинаковой величиной оптического пути, проходимого светом в эпидермисе, для рядом расположенных колец регистрации рассеянного кожей света.

6. Определение содержания производных гемоглобина в крови

Анализ содержания различных видов гемоглобина в крови является необходимой клинической процедурой для достоверной оценки текущего состояния пациента и прогноза развития его критических состояний в токсикологии, анестезиологии, реанимации и при интенсивной терапии. Метод, используемый в настоящее время, включает в себя взятие пробы крови, обработку ее в трансформирующем растворе с целью разрушения эритроцитов и прямое фотометрирование полученной пробы. В связи с перекрытием спектров производных гемоглобина, с практически полным подобием спектров оксигемоглобина (HbO_2) и карбоксигемоглобина (COHb) и с близостью характерных полос поглощения метгемоглобина (MetHb) и сульфгемоглобина (SHb) фотометрирование крови про-

Табл.3. Оценки точности восстановления модельных параметров в условиях их общей вариабельности.

x_m	Измеряемые величины								
	$R(\lambda)$			$r(\rho, \lambda)$			$R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$		
	δx_m (%)	γ_m	I_m	δx_m (%)	γ_m	I_m	δx_m (%)	γ_m	I_m
F_{tHb}	5.6	0.996	12.2	6.2	0.995	10.6	4.7	0.997	13.5
S	2.8	0.992	8.0	3.4	0.984	6.3	3.1	0.986	6.5
C_{bil}	8.0	0.983	6.1	6.4	0.985	6.8	4.8	0.992	8.8
d_v	19.5	0.898	1.7	26.4	0.813	1.4	23.8	0.838	1.6
Φ_m	9.2	0.995	6.6	62.6	0.719	0.97	5.6	0.996	9.4
L_e	14.4	0.831	1.7	36.6	0.344	0.8	11.1	0.914	2.4
C_t	9.1	0.942	2.8	4.7	0.981	5.4	1.3	0.999	16.5
v	9.7	0.908	2.2	5.1	0.970	4.0	1.9	0.994	10.8

водят на 128 длинах волн с шагом 1.5 нм [23]. Данный метод недостаточно оперативен и сопряжен с болезненной и некомфортной для пациента процедурой взятия пробы крови из пальца или из вены. В связи с этим большой интерес представляют неинвазивные методы контроля содержания производных гемоглобина в крови.

Рассмотрим возможность экспресс-анализа концентраций гемоглобинов в крови на основе измерений спектрально-пространственных характеристик ДО кожи и разработанных аналитических методов расчета измеряемых характеристик. Рассмотрение проведем на базе оптической модели кожи [19], в которой, помимо окси- и деоксигемоглобина (Hb), дополнительно учтем присутствие в крови СОHb, MetHb и SHb. С учетом этих производных гемоглобина спектральная зависимость коэффициента поглощения крови описывается следующим выражением:

$$k_{bl}(\lambda) = \ln 10 \frac{C_{tHb}}{\mu_{tHb}} \{ S \epsilon_{HbO_2}(\lambda) + C_{MetHb} \epsilon_{MetHb}(\lambda) + C_{COHb} \epsilon_{COHb}(\lambda) + C_{SHb} \epsilon_{SHb}(\lambda) + (1 - S - C_{MetHb} - C_{COHb} - C_{SHb}) \epsilon_{Hb}(\lambda) \}, \quad (10)$$

где $\mu_{tHb} = 64500$ г/моль – молярная масса гемоглобина; S , C_{MetHb} , C_{COHb} , C_{SHb} – относительные концентрации HbO₂, MetHb, СОHb и SHb в составе общего гемоглобина; ϵ_{HbO_2} ,

ϵ_{Hb} , ϵ_{MetHb} , ϵ_{COHb} , ϵ_{SHb} – молярные коэффициенты поглощения производных гемоглобина в см⁻¹·моль⁻¹·л⁻¹ [24]. В остальном модель [19] оставим без изменений. На основе данной модели методом МК рассчитаны 350 реализаций потоков диффузно отраженного кожей излучения в спектральном диапазоне 450–800 нм с шагом 5 нм. Расчет $r(\rho, \lambda)$ выполнялся для геометрических параметров эксперимента, соответствующих $\rho_0 = 0.4$ мм и $\rho = 0.8, 1.2, 1.6$ мм. Диапазоны вариаций модельных параметров, соответствующие полученному ансамблю реализаций $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$, приведены в работе [19] с тем отличием, что в нашем случае концентрация билирубина в тканях дермы C_{bil} варьируется в диапазоне 0–5 мг/л (нормальный уровень билирубина), а концентрация кровеносных сосудов f_{bl} – в типичном для нормальной (не опухолевой) кожи диапазоне 1%–3%. Исходя из литературных данных [25–30], для концентраций C_{MetHb} , C_{COHb} и C_{SHb} выбраны диапазоны 1%–20%, 1%–20% и 0.2%–10% соответственно.

Для каждой реализации $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ с использованием разработанных методов расчета характеристик ДО кожи и метода Левенберга–Марквардта [21] проведена минимизация функционалов (8), (9) и восстановлены модельные параметры. На рис.3 сопоставлены известные и восстановленные из сигналов $r(\rho, \lambda)$ концентрации HbO₂, MetHb, СОHb и SHb при рассматриваемой вариативности параметров кожи. Коэффициенты корреляции между

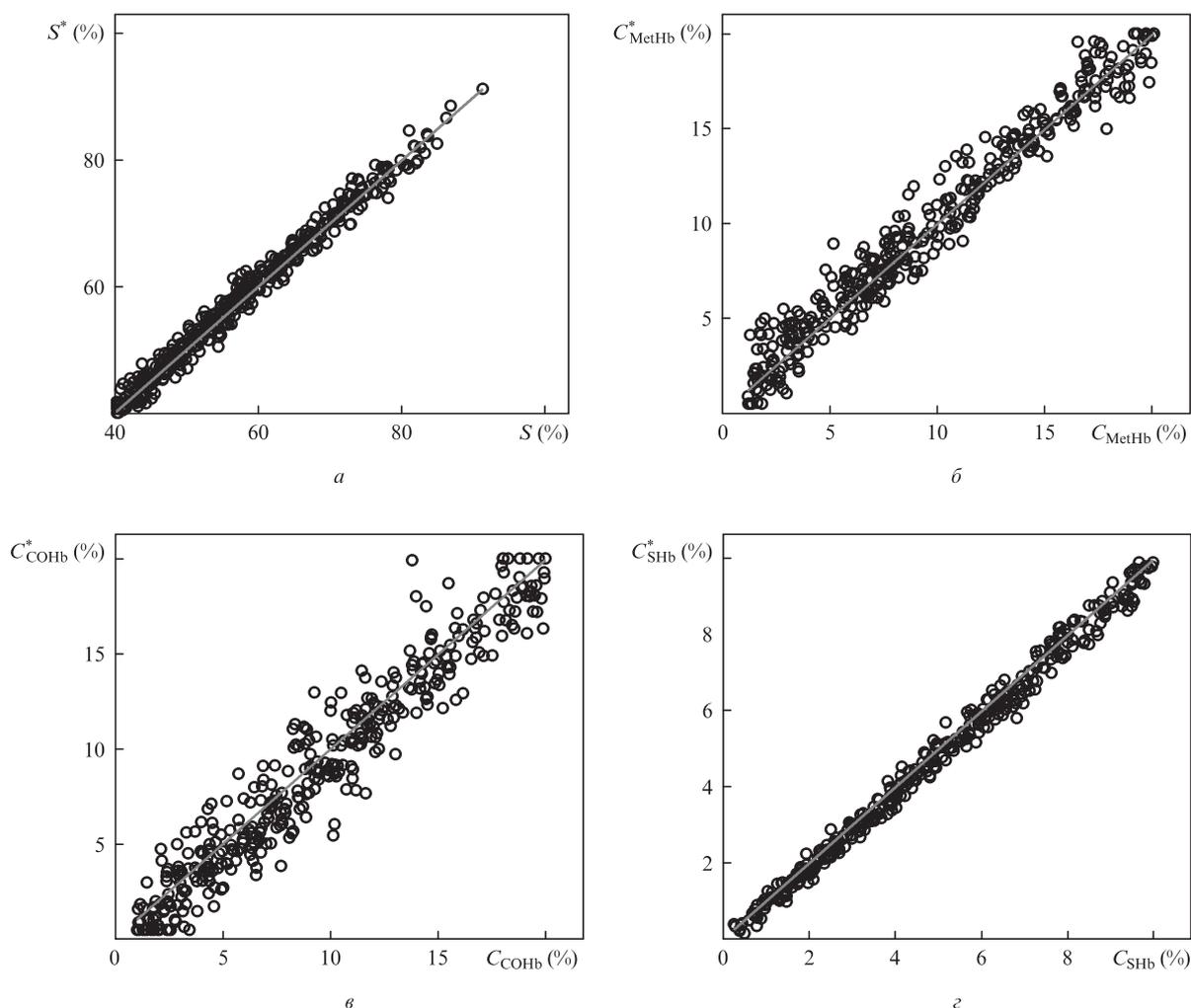


Рис.3. Сопоставление известных (ось абсцисс) и восстановленных из сигналов $r(\rho, \lambda)$ (ось ординат) концентраций производных гемоглобина в крови. Линии на рисунках соответствуют точному равенству известных и восстановленных параметров.

Табл.4. Коэффициенты корреляций между точными и восстановленными значениями концентраций производных гемоглобина в крови.

Параметр	Измеряемые величины		
	$R(\lambda)$	$r(\rho, \lambda)$	$R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$
S	0.993	0.991	0.991
C_{MetHb}	0.994	0.980	0.982
C_{COHb}	0.935	0.965	0.962
C_{SHb}	0.997	0.996	0.992

известными и восстановленными значениями концентраций, полученные в результате решения обратной задачи для КДО кожи и сигналов $r(\rho, \lambda)$, приведены в табл.4. Видно, что рассматриваемые измерения обладают высокой чувствительностью к присутствию в крови всех производных гемоглобина. Примечательно, что совместная интерпретация измерений $R(\lambda)$ и $r(\rho, \lambda)$ не приводит к повышению точности определения искоемых параметров. Возможно, этот результат в некоторой степени обусловлен используемыми при решении обратной задачи значениями коэффициентов ω_i и v_{ij} в формулах (8), (9).

Следует отметить, что использование разностных сигналов $r(\rho, \lambda)$ для определения состава гемоглобина является наиболее предпочтительным, поскольку соответствующее измерительное устройство не требует калибровки, что повышает удобство эксплуатации измерителя и исключает дополнительные затраты на его периодическую калибровку. Разработанные методы расчета $r(\rho, \lambda)$ позволяют осуществлять интерпретацию экспериментальных данных в реальном масштабе времени. При этом чувствительность сигналов $r(\rho, \lambda)$ к малым вариациям состава гемоглобина можно легко повысить путем увеличения измерительной базы, т. е. расстояния между областью облучения ткани и областью регистрации рассеянного ею света.

Рассмотренные подходы к оптической диагностике параметров кожи и крови являются основой высокоточных и удобных в использовании оптических измерителей, обладающих такими важными для практики достоинствами, как неинвазивность, бесконтактность, бескалибровочность и оперативность измерений. Данные измерители могут найти широкое применение в медицинской диагностике и терапии.

- Jacques S.L., Oelberg D.G., Saidi I. Patent US № 5,353,790; A61B 6/00, 11.10.1994.
- Zonios G., Perelman L.T., Backman V., Manoharan R., Fitzmaurice M., van Dam J., Feld M.S. *Appl. Opt.*, **38**, 6628 (1999).

- Strattonnikov A.A., Ermishova N.V., Meerovich G.A., Kudashev B.V., Vakulovskaya E.G., Loschenov V.B. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **4613**, 162 (2002).
- Dolotov L.E., Sinichkin Yu.P., Tuchin V.V., Utz S.R., Altshuler G.B., Yaroslavsky I.V. *Lasers Surg. Med.*, **34**, 127 (2004).
- Amelink A., Sterenborg H.J.C.M., Bard M.P.L., Burgers S.A. *Opt. Lett.*, **29**, 1087 (2004).
- Bargo P.R., Prah S.A., Goodell T.T., Slevan R.A., Koval G., Blair G., Jacques S.L. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 034018-1 (2005).
- Стратонников А.А., Меерович Г.А., Рябова А.В., Савельева Т.А., Лощенов В.Б. *Квантовая электроника*, **36**, 1103 (2006).
- Zonios G., Dimou A. *Opt. Express*, **14**, 8661 (2006).
- Иванов А.П., Барун В.В. *Оптика и спектроскопия*, **104**, 344 (2008).
- Барун В.В., Иванов А.П. *Вестник ФФИ*, **54**, 79 (2010).
- Evers D.J., Nachabé R., Klomp H.M., van Sandick J.W., Wouters M.W., Lucassen G.W., Hendriks B.H.W., Wesseling J., Ruers T.J.M. *Clin. Lung Cancer*, **13**, 424 (2012).
- Egan W.G., Hilgeman T.W. *Optical Properties of Inhomogeneous Materials* (New York: Acad. Press, 1979).
- Farrell T.J., Patterson M.S., Wilson B.C. *Med. Phys.*, **19**, 879 (1992).
- Wang L., Jacques S.L., Zheng L. *Comput. Meth. Progr. Biomed.*, **47**, 131 (1995).
- Liou K.N. *An Introduction to Atmospheric Radiation* (New York, London: Acad. Press, 2002, p. 583).
- Prah S.A., van Gemert M.J.C., Welch A.J. *Appl. Opt.*, **32**, 559 (1993).
- Reif R., Amorosino M.S., Calabro K.W., A' Amar O., Singh S.K., Bigio I.J. *J. Biomed. Opt.*, **13**, 010502-1 (2008).
- Delgado Atencio J.A., Orozco Guillén E.E., Vázquez y Montiel S., Cunill Rodríguez M., Castro Ramos J., Gutiérrez J.L., Martínez F. *Optical Memory and Neural Networks (Information Optics)*, **18**, 6 (2009).
- Лысенко С.А., Кугейко М.М. *Оптика и спектроскопия*, **114**, 105 (2013).
- Jacques S.L. Skin Optics. <http://Omlc.ogi.edu/news/jan98/skinoptics.html>.
- Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P. *Numeric Recipes. The Art of Scientific Computing* (New York: Cambridge Univ. Press, 2007, p. 801).
- Барун В.В., Иванов А.П. *Оптика и спектроскопия*, **96**, 1019 (2004).
- Анализатор оксиметрических параметров крови ABL 80 FLEX CO-OX OSM. <http://www.dinaint.com/catalog/Labaratornoe-oborudo/Analizatory-Krovi/0/kgjk/description.html>.
- Zijlstra W.G., Buursma A., van Assendelft O.W. *Visible and Near Infrared Absorption Spectra of Human and Animal Haemoglobin* (Utrecht: VSP, 2000).
- Yarynovska I.H., Bilyi A.I. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **6094**, 60940G-1 (2006).
- Barker S.J., Badal J.J. *Curr. Opinion Anaesth.*, **21**, 805 (2008).
- Feiner J.R., Bickler P.E., Mannheim P.D. *Anesth. Analg.*, **111**, 143 (2010).
- Touger M., Birnbaum A., Wang J., Chou K., Pearson D., Bijur P. *Ann. Emerg. Med.*, **56**, 382 (2010).
- Maisel W.H., Lewis R.J. *Ann. Emerg. Med.*, **56**, 389 (2010).
- Roth D., Herkner H., Schreiber W., Hubmann N., Gamper G., Laggner A.N., Havel C. *Ann. Emerg. Med.*, **58**, 74 (2011).