

## ОПТИМИЗАЦИЯ УРОВНЯ ОСВЕЩЕННОСТИ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ФОТОТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ

*С.А. Лысенко, М.М. Кугейко*

*Белорусский государственный университет*

*пр. Независимости, 6, БГУ, каф. КРиОЭ, 220030, Минск, Беларусь, тел. +375 17 2121016*

*E-mail: lisenko@bsu.by, kugeiko@bsu.by*

Abstract. A method of assessing the effectiveness of neonatal jaundice phototherapy from the backscattering spectrum of newborn skin has been proposed. The method is based on the analytic dependence of the measured spectrum on the skin bio-parameters. Also, the fast algorithm has been used to calculate the rate of bilirubin photoisomerization in the skin tissues depending on bio-parameters of the skin and on the exciting radiation wavelength.

Наиболее распространенным методом лечения неонатальной желтухи является фототерапия. При воздействии на кожу новорожденного оптическим излучением происходит трансформация находящихся в ней молекул токсичного ZZ-билирубина в его фотоизомер люмирубин LR, который легко растворяется в воде и быстро выводится из организма. Освещенность тела новорожденного, необходимая для эффективного лечения, зависит от типа источника излучения и для пациентов с примерно одинаковым уровнем билирубина в крови может отличаться в несколько раз. Учитывая что желтуха проявляется у каждого третьего новорожденного [1], разработка методов непрерывного мониторинга эффективности фототерапии неонатальной желтухи и выбора оптимальных для пациента параметров фотовоздействия является актуальной задачей, имеющей важное социальное значение.

**Неинвазивный метод определения скорости фотоизомеризации билирубина.** При известной плотности излучения в коже  $\Phi(z, \lambda)$  скорость образования в ней люмирубина  $M_{LR}$  можно рассчитать на основе следующего выражения [2]:

$$M_{LR}(\lambda) = \frac{C_{TB}\lambda}{L_d N_\mu hc} \frac{\int_{z_1}^{z_2} \Phi(z, \lambda) \varepsilon_{ZZ}(\lambda) \varphi_{LR}(\lambda) dz}{1 + \int_{z_1}^{z_2} \Phi(z, \lambda) \varepsilon_{ZZ}(\lambda) \varphi_{ZE}(\lambda) dz} \bigg/ \int_{z_1}^{z_2} \Phi(z, \lambda) \varepsilon_{ZE}(\lambda) \varphi_{ZZ}(\lambda) dz, \quad (1)$$

где  $\lambda$  – длина волны воздействующего излучения;  $C_{TB}$  – концентрация общего билирубина в ткани (с учетом всех его изомеров);  $h = 6.63 \cdot 10^{-34}$  Дж·с – постоянная планка;  $c = 3 \cdot 10^{10}$  см/с – скорость света;  $N_\mu = 6.02 \cdot 10^{23}$  моль<sup>-1</sup> – число Авогадро;  $\varepsilon_{ZZ}$ ,  $\varepsilon_{ZE}$  – молярные коэффициенты поглощения ZZ- и ZE-билирубина;  $\varphi_{ZZ}$ ,  $\varphi_{ZE}$  и  $\varphi_{LR}$  – квантовые выходы фототрансформаций  $ZE \rightarrow ZZ$ ,  $ZZ \rightarrow ZE$  и  $ZZ \rightarrow LR$  соответственно;  $L_e$  и  $L_d$  – геометрические толщины эпидермиса и дермы;  $z_1 = L_e$ ,  $z_2 = L_e + L_d$ .

Концентрацию билирубина в ткани  $C_{TB}$  можно определять неинвазивно на основе измерений спектральных или спектрально-пространственных характеристик обратного рассеяния (ОР) ткани [3]. Предложенные авторами решения соответствующих прямых и обратных задач, позволяют выполнять обработку данных измерений в реальном времени и с высокой точностью. Для определения плотности излучения в ткани  $\Phi(z, \lambda)$  также могут использоваться измерения спектра ее ОР, поскольку световое поле внутри среды и поле излучения, рассеянного ею в обратном направлении, определяются одними и теми же оптическими и структурными параметрами среды, а зондирующее излучение с различной  $\lambda$  проникает в различные слои кожи и поэтому содержит информацию о данных слоях.

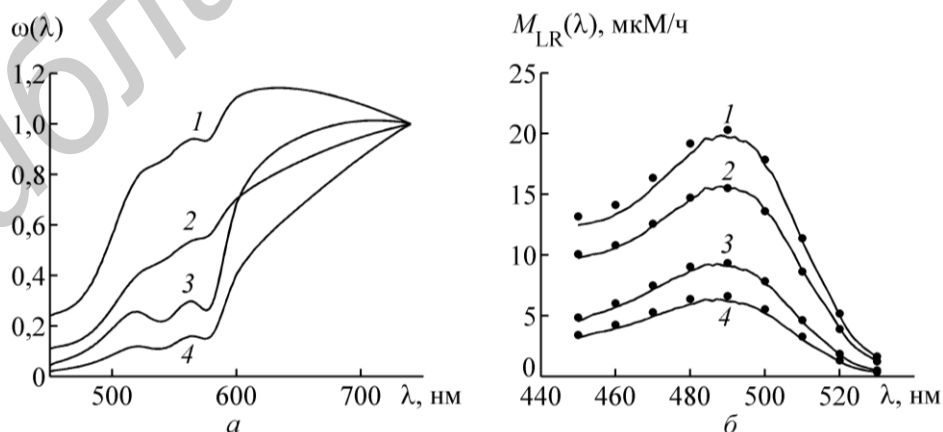
Аналитическая модель спектра ОР кожи  $r(\lambda)$ , измеряемого на основе волоконно-оптических датчиков, и быстрый метод расчета функции  $\Phi(z, \lambda)$  предложены авторами в работе [3]. Измерения и анализ спектра ОР кожи с использованием разработанных методов и моделей позволяют определить зависимость  $M_{LR}$  от освещенности кожи [2]. Клини-

ческий эффект фототерапии достигается при скорости снижения уровня билирубина в течении  $\Delta t = 4\text{--}6$  часов на 34 мкМ. Если изменение концентрации ZZ-билирубина в тканях кожи, обусловленное его продукцией в крови, за это время составляет  $\Delta C_{ZZ}$ , то освещенность кожи пациента при фототерапии должна удовлетворять очевидному условию:

$$E \geq \frac{34 \text{ мкМ} + \Delta C_{ZZ}}{M_{LR} \Delta t} \times 1 \frac{\text{мВт}}{\text{см}^2}.$$

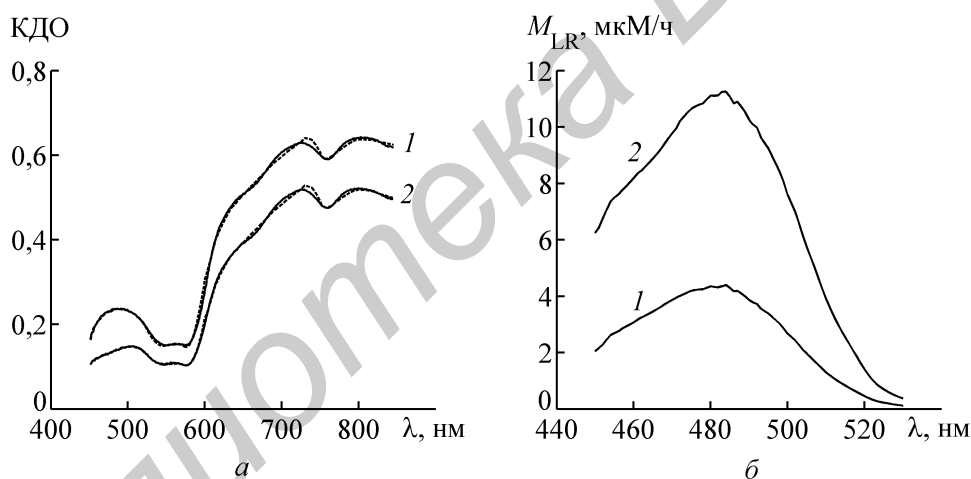
Значение  $\Delta C_{ZZ}$  определяется на основе неинвазивных измерений концентрации общего билирубина в коже пациента до начала фототерапии. Таким образом можно выбрать спектральные и энергетические параметры фотовоздействия, обеспечивающие наибольший терапевтический эффект при минимальной дозе облучения.

**Анализ эффективности метода.** Эффективность предлагаемого метода оценивалась на основе результатов численных решений уравнения переноса излучения в среде, моделирующей кожу. Сигналы ОР кожи  $r(\lambda)$  рассчитывались методом Монте-Карло как отношение суммарного “веса” фотонов, вылетевших из круговой приемной площадки на поверхности среды, к общему “весу” всех фотонов, введенных в среду в пределах осветительной площадки. Диаметр осветительной и приемной площадок задавался равным 0.8 мм, расстояние между их центрами – 0.83 мм. Плотность излучения на глубине среды  $z$  рассчитывалась путем суммирования “веса” всех фотонов, пролетевших через уровень  $z$  во всех направлениях. Биопараметры кожи, влияющие на процесс переноса в ней излучения, восстанавливались из нормированного спектра ОР кожи  $\omega(\lambda) = r(\lambda)/r(\lambda_{\text{ref}})$  (где  $\lambda = 450\text{--}750$  нм и  $\lambda_{\text{ref}} = 750$  нм), который не зависит от числовых апертур волокон и на практике определяется путем сопоставления относительных спектральных зависимостей сигналов ОР кожи и белого диффузного отражателя (при этом не требуется знания оптических параметров опорного отражателя). Исходные спектры  $\omega(\lambda)$  (рис. 1, а) соответствовали одинаковому содержанию изомеров билирубина в коже и различному содержанию других ее хромофоров (гемоглобина, меланина, коллагена). Освещенность кожи полагалась независимой от  $\lambda$  и равной  $1 \text{ мВт/см}^2$ . Распределения плотности излучения  $\Phi(z, \lambda)$  по глубине кожи и длине волны света рассчитывались в соответствии с найденными значениями биопараметров кожи, методом [3]. Зависимости  $M_{LR}(\lambda)$  соответствующие смоделированным спектрам  $\omega(\lambda)$  и восстановленные из них, представлены на рис. 1, б. Видно, что предлагаемый метод позволяет получать достаточно точные оценки  $M_{LR}(\lambda)$  в спектральной области поглощения света изомерами билирубина (450–530 нм).



**Рисунок 1** – Примеры восстановления спектральной зависимости скорости фотоизомеризации билирубина (б) по спектру ОР кожи (а). Кривые 1–4 соответствуют результатам численных расчетов  $\omega(\lambda)$  и  $M_{LR}(\lambda)$  методом Монте-Карло при различных параметрах кожи, точки – результатам восстановления  $M_{LR}(\lambda)$ .

Представляло интерес экспериментально опробовать разработанный метод. Для этого использовались спектры коэффициента диффузного отражения (КДО) кожи новорожденных, полученные в работе [4] на основе спектрофотометра с интегрирующей сферой. В этом случае апертура сбора обратно рассеянных средой фотонов соответствует всей площади среды, охватываемой входным отверстием интегрирующей сферы. Аналитическая модель спектра КДО кожи, отвечающая такой геометрии эксперимента, описана в работе [3]. Минимизация невязки между экспериментальными и аналитическими спектрами КДО кожи позволяет оценить ее биопараметры в рамках используемой модели. Экспериментальные и аналитические спектры КДО сопоставлены на рис. 2, а. Видно, что используемая модель достаточно хорошо описывает экспериментальные данные. Концентрации общего билирубина в тканях дермы, полученные по экспериментальным спектрам КДО пяток новорожденных в норме и при гипербилирубинемии, имеют значения 5.8 мкМ и 50.2 мкМ. Отношение этих концентраций (0.11) примерно совпадает с отношением концентраций сывороточного билирубина (0.12) для испытуемых новорожденных [4]. Зависимости  $M_{LR}(\lambda)$ , рассчитанные в соответствии с восстановленными параметрами кожи новорожденных приведены на рис. 2, б. Видно, что функции  $M_{LR}(\lambda)$ , полученные по экспериментальным данным, достаточно хорошо согласуются с результатами их моделирования (рис. 1, б). Максимум “экспериментальных” функций  $M_{LR}(\lambda)$  находится примерно на левой границе спектрального интервала, являющегося в соответствии с нашими расчетами оптимальным для фототерапии желтухи (484–496 нм).



**Рисунок 2** – Результаты восстановления спектральных зависимостей скорости фотоизомеризации билирубина в ткани из экспериментальных спектров КДО кожи в норме (1) и при гипербилирубинемии (2); а — экспериментальные (сплошные кривые) и расчетные (пунктир) спектры КДО; б — восстановленные зависимости скорости продукции люмирубина в ткани от длины волны возбуждающего излучения.

#### Литература

1. Сахарова, Е. С. Современные принципы патогенетического лечения анемии недоношенных детей / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян // Росс. вестн. перинатолог. и педиатрии. – 2004. – №1. – С. 16–20.
2. Лысенко, С. А. Метод оценки эффективности изомеризации билирубина при фототерапии неонатальной желтухи / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2014. – Т. 81, № 5. – С. 761–769.
3. Лысенко, С. А. Методы оптической диагностики биологических объектов / С.А. Лысенко. – Минск: БГУ, 2014. – 250 с.
4. In vivo spectroscopy of newborn skin reveals more than a bilirubin index / L.L. Randeberg [et. al.] // Acta Paediatrica. – 2005. – Vol. 94, № 1. – P. 65–71.