

УДК 551.508

**ОПТИКО–ФИЗИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БИООБЪЕКТОВ В УСЛОВИЯХ
ИНФОРМАЦИОННОЙ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ**

М.М.КУГЕЙКО¹, С.А. ЛЫСЕНКО²

¹Белорусский государственный университет пр-т Независимости 4, 220030, Минск, Беларусь

²Институт природопользования НАН Б Франциска Скорины 10, 220114, Минск, Беларусь

Аннотация. Представлен обзор по развитию теории оптико-физических измерениях биообъектов в условиях отсутствия априорной информации о исследуемом биообъекте. Предлагаемый регрессионный подход к решению обратных задач оптического зондирования биологических сред, полученные аппроксимационные выражения, связывающие регистрируемые сигналы с оптическими характеристиками сред, дают возможность создавать методы и системы, позволяющие от субъективного (визуального) исследования перейти к объективной (количественной) оперативной оценке определяемых параметров, повысить эффективность оценки диагностики заболеваний, фотодинамической терапии.

Ключевые слова: оптико–физические измерения, фотодинамическая терапия, оптические характеристики, биофизические параметры, обратная задача, концепция «безаприорности», регрессионные связи, аппроксимационные соотношения.

Annotation. An overview of the development of the theory of optical-physical measurements of biological objects in the absence of a priori information about the biological object under study is presented. The proposed regression approach to solving inverse problems of optical sensing of biological media, the obtained approximation expressions connecting the recorded signals with the optical characteristics of the media, make it possible to create methods and systems that make it possible to switch from subjective (visual) research to an objective (quantitative) operational assessment of the determined parameters, increase the effectiveness of assessing the diagnosis of diseases, photodynamic therapy.

Введение

Визуальный осмотр (обследование) органов и тканей человека является первоочередным методом диагностики ряда заболеваний и широко используется в онкологии, хирургии, офтальмологии и в ряде других областей медицины. В современной медицине такое обследование выполняется при помощи специализированных систем: дерматоскопов, эндоскопов, фундус-камер и др. Однако визуальный осмотр тканей пациента целиком опирается на опыт, квалификацию и цветовосприятие врача и не обеспечивает объективности диагноза заболевания. Широко используются в настоящее время и оптико–физические методы в диагностике биообъектов.

Помимо задач медицинской диагностики знание оптических и структурно–морфологических параметров биоткани необходимо для оптимизации режима ее облучения при фототерапии, например, при ФДТ рака или фототерапии желтухи у новорожденных. В настоящее время доза облучения выбирается исходя из опыта врача или некоторых обобщенных статистических рекомендаций. При этом отсутствует персонализация режима облучения ткани конкретного пациента, поскольку мощность излучения, доставляемая в заданный слой ткани, может существенно различаться в зависимости от оптических свойств ткани.

Таким образом, чрезвычайно актуальна разработка высокоточных методов количественной диагностики биообъектов по спектрально–пространственным характеристикам их многократного рассеяния и их мультиспектральным изображениям; методик неинвазивного контроля светоиндуцированных процессов в биотканях при фототерапии. Другими словами, требуется разработка методов, позволяющих перейти от субъективного (визуального) исследования к объективной (количественной) оценке определяемых параметров.

Практически во всех случаях задача интерпретации получаемой косвенной информации является многопараметрической и часто некорректной обратной задачей. Для решения таких задач требуется использование априорной информации об объекте исследования. Практически всегда такая информации не известна, а получение ее требует проведения дополнительных измерений. Некорректность здесь проявляется также в чрезвычайно сильной зависимости решения от погрешности измерений [1–4], что требует решения проблемы проведения калибровочных измерений с высокой точностью. Для многих случаев это является более сложным, чем создание самой измерительной системы.

Основой для создания нового поколения оптико–электронных систем, использующих минимальное количество априорной информации, дополнительных измерений, калибровочных процедур является разработка методов, соответствующих условиям концепции «безаприорности». На этой основе разработан ряд методов и методик.

Решение обратных задач оптико–физических измерений в условиях информационной неопределенности

Разработан регрессионный подход к решению обратных задач оптического зондирования биологических и аэродисперсных сред, заключающийся в извлечении из регистрируемых оптических сигналов линейно–независимых компонент, как проекций сигналов на пространство из собственных векторов их ковариационной матрицы, и определении искомых параметров среды, на основе их устойчивых регрессионных связей с линейно–независимыми компонентами сигналов. Использование

в регрессиях линейно-независимых величин, соответствует извлечению из исходных (обращаемых) данных “полезного сигнала” и отбрасыванию “шума”, что позволяет строить решения обратных задач, устойчивые к случайным «возмущениям» этих данных. Вышеотмеченные собственные векторы и регрессионные решения обратных задач получают путем статистического моделирования оптических сигналов при максимальной вариативности параметров среды, влияющих на процесс переноса в ней излучения. В последующем это позволяет выполнять оперативную обработку измеряемых оптических сигналов без решения уравнения переноса излучения в исследуемой среде, доопределения и регуляризации обратной задачи [4,5].

Так, например, в [5–10] на основе оптических моделей кожи и слизистых оболочек человека, а также метода Монте-Карло (МК) для решения уравнения переноса в них излучения получены устойчивые регрессионные решения обратных задач спектроскопии биотканей с пространственным разрешением, позволяющие определять оптические (коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния, фактор анизотропии индикатрисы рассеяния) и структурно-морфологические (концентрации меланина, общего гемоглобина и билирубина в ткани; степень оксигенации крови; средний диаметр кровеносных сосудов; концентрация и размер эффективных рассеивателей) параметры тканей напрямую из сигналов их обратного рассеяния (ОР), регистрируемых на основе волоконно-оптической техники с пространственным разнесением каналов посылки и приема излучения. Рассмотрена геометрическая схема измерений сигналов обратного рассеяния (СОР) слизистых оболочек, в которой излучение инжектируется в среду посредством волокна с диаметром 0,2 мм, а обратно рассеянное излучение собирается принимающими волокнами, расположенными на расстояниях $L = 0,23; 0,46; 0,69; 0,92; 1,15$ мм от центра светоподводящего волокна (диаметр принимающих волокон 0,2 мм). Такая геометрия измерений позволяет обеспечить приемлемую для практики величину оптического сигнала (не менее 10^{-4} мощности зондирующего светового пучка) в спектральной области сильного поглощения света хромофорами биоткани ($\lambda < 600$ нм) при максимальном расстоянии между освещающим и приемным волокнами, не превышающем диаметр инструментального канала эндоскопа.

Возможности регрессионного подхода к планированию экспериментов по оптическому зондированию рассеивающих сред продемонстрированы в работах [4, 11–14], в которых проведен анализ информативности спектральных коэффициентов ослабления и направленного светорассеяния разбавленной крови, выбраны длины волн оптического зондирования и углы приема рассеянного излучения, оптимальные для определения микрофизических параметров эритроцитов, получены соответствующие множественные регрессии, позволяющие определять искомые микрофизические параметры в широких пределах их вариаций без решения некорректных обратных задач.

Предложено решение обратной задачи реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров (СМП) тканей человека по их мультиспектральным изображениям [15–18]. Для устранения влияния неравномерной освещенности и геометрии съемки ткани на результаты восстановления ее параметрических карт используются изображения ткани, нормированные на один из своих спектральных слоев. Обратная задача состоит в восстановлении СМП ткани из спектральных значений каждого пиксела нормированного изображения. Для ее решения используются регрессионные соотношения, предварительно полученные на основе репрезентативной выборки спектра диффузного отражения (ДО) среды, моделирующей исследуемую ткань. На этой основе разработаны и запатентованы методы оперативной реконструкции двумерных распределений СМП кожи, слизистых оболочек и глазного дна (ГД) человека по их мультиспектральным изображениям. Выбраны рабочие длины волн методов, обеспечивающие наибольшую точность и устойчивость решения обратных задач в условиях общей вариативности всех параметров тканей, влияющих на их спектры ДО.

Показано, что по мультиспектральным изображениям слизистых оболочек человека, в их представлении однородной средой, можно определять: степень оксигенации крови S , средний диаметр сосудов, параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния среды,

характеризующий размер эффективных рассеивателей ткани и отношение концентрации общего гемоглобина в среде (локализованного в сосудах) к ее транспортному коэффициенту рассеяния на $\lambda = 632$ нм. Последний параметр условно назван гемоглобиновым индексом ткани.

Изложенный выше регрессионный подход к количественному анализу характеристик светорассеяния биологических тканей позволят с успехом решать широкий круг практических задач, и обладает рядом важных достоинств. Во-первых, он позволяет в реальном масштабе времени обрабатывать экспериментальные данные и вести непрерывный мониторинг параметров ткани, например, во время хирургических операций, терапевтических процедур или в ходе проведения эндоскопического обследования. Во-вторых, регрессионный метод дает возможность определять искомые параметры ткани в тех случаях, когда объем экспериментальных данных не достаточен для использования строгих математических методов решения некорректных обратных задач. И наконец, интерпретация экспериментальных данных на основе предварительно построенных регрессионных соотношений не требует привлечения сложных алгоритмов и компьютерных кодов, а также больших затрат вычислительных ресурсов, что позволяет в реальном времени обрабатывать большие объемы экспериментальных данных, содержащиеся в мультиспектральных изображениях [5,15-18].

В тоже время, регрессионный метод не позволяет выполнять тонкий анализ характеристик светорассеяния ткани, например, выявлять в них особенности, обусловленные малыми вариациями компонентного состава крови. В частности, это относится к содержанию дисгемоглобинов в крови (карбокسي-, мет- и сульфгемоглобина), спектры поглощения которых существенно перекрывается с аналогичными спектрами основных форм гемоглобина (окси- и диоксигемоглобина). Малые вариации спектра ОР ткани, обусловленные вариациями гемоглобинного состава, в значительной степени усредняются по статистическому материалу, используемому для получения регрессий, что делает регрессионный метод слабо чувствительным к концентрации каждой конкретной формы гемоглобина в условиях их общей вариативности. В этих условиях значительно более высокая точность оценки искомых параметров может быть достигнута путем измерений спектра ОР ткани с высоким спектральным разрешением и последующего решения обратной задачи, заключающейся в моделировании теоретического спектра по отношению к экспериментальному путем подбора модельных параметров. Высокое спектральное разрешение исходных данных обеспечивает устойчивость обратной задачи к погрешностям оптических измерений и устраняет неоднозначность ее решения в рамках используемой модели биоткани. Сложность здесь заключается в адекватном теоретическом расчете характеристик ОР ткани [18-23].

Нами получены аппроксимационные выражения для расчета спектра диффузного пропускания кюветы с цельной кровью в зависимости от биохимического состава крови и морфологических параметров эритроцитов [5, 19], а также для расчета спектрально-пространственных характеристик ДО и ОР кожи, слизистых оболочек, бульбарной конъюнктивы и глазного дна человека в зависимости от их оптических и структурных параметров [5, 20– 23], проведен анализ эффективности использования полученных выражений для решения обратных задач оптики биотканей.

В частности, разработаны аппроксимационные аналоги метода МК для быстрых расчетов характеристик переноса излучения в однородной и двухслойной многократно рассеивающих средах.

Фотодинамическая терапия

Послойная дозиметрия лазерного излучения в биологических тканях – важное направление исследований в лазерной биофизики, целью которых является разработка комплекса методов и средств определения параметров лазерного излучения и индуцируемых им процессов в заданном слое ткани для оценки степени деструктивного воздействия излучения на ткань и обеспечения положительного терапевтического эффекта. Корректное определение дозы облучения различных слоев биоткани необходимо при выборе оптимальной стратегии проведения фотохимической, фотодинамической, светогипертермической терапии онкологических и многих других заболеваний, а также при коагуляции лазерным излучением поверхностных сосудов.

Для корректного решения задач дозиметрии лазерного излучения и всестороннего анализа эффективности ФДТ необходимо знание целого комплекса параметров [24]: абсолютных концентраций ФС и молекулярного кислорода в ткани; объемной концентрации капилляров и их среднего диаметра; соотношения концентраций различных форм гемоглобина; глубины проникновения света в ткань; распределение плотности излучения в ткани и световой мощности, поглощаемой эндогенными (естественными) и экзогенными (специально введенными) хромофорами ткани. Причем, для выбора оптимальных спектральных и энергетических характеристик лазерного излучения все параметры, характеризующие процессы переноса излучения в среде и его взаимодействия с веществом среды, должны быть представлены в зависимости от длины волны света.

Количественной мерой эффективности фотофизических и фотохимических процессов в облучаемой ткани, связанных с поглощением света ее хромофором X , может служить спектр действия света на данный хромофор $K_X(z, \lambda)$, [25]. Для определения спектров действия света на хромофоры ткани *in vivo* необходимо знать характеристики светового поля в глубине ткани. Кроме того, знание функций $K_X(z, \lambda)$ играет ключевую роль при решении задачи послойной дозиметрии лазерного излучения в тканях человека, поскольку позволяет при проведении сеансов лазерной терапии учитывать индивидуальные особенности ткани пациента, а также выбирать наиболее эффективные для него спектральные и энергетические параметры фотовоздействия. В связи с этим разработка методов неинвазивного определения функций $K_X(z, \lambda)$ для хромофоров биоткани является чрезвычайно актуальной задачей, имеющей большое практическое значение.

Идея, положенная в основу неинвазивного определения функций $K_X(z, \lambda)$, состоит в следующем [5, 26–31]. Известно, что световое поле внутри биоткани и поле излучения, рассеянного ею в обратном направлении, определяются одними и теми же параметрами ткани [5,27]. Характеристики поля обратно рассеянного излучения могут быть непосредственно измерены в эксперименте, а оптически значимые параметры ткани установлены путем решения соответствующей обратной задачи [5]. Далее можно с использованием теории переноса излучения рассчитать все необходимые спектральные и пространственные характеристики светового поля внутри ткани, а также глубинные распределения спектров действия света на ее хромофоры. Таким образом, параметры фотовоздействия, обеспечивающие оптимальный терапевтический эффект, можно выбирать по характеристикам обратно рассеянного тканью излучения. Однако для этого необходимы быстрые и надежные методы расчета характеристик световых полей внутри и вне облучаемой ткани.

Нами разработан простой и быстрый метод расчета коэффициента диффузного отражения (КДО) многослойной среды и распределения в ней светового потока, допускающий простую компьютерную реализацию и позволяющий эффективно решать задачи оперативной оптической диагностики и послойной дозиметрии широкого класса биотканей [5]. Поле излучения в среде описывается суперпозицией падающего коллимированного, падающего диффузного и отраженного диффузного потоков. Световые потоки в соседних элементарных слоях среды и на ее поверхности связаны простыми матричными операторами, полученными сочетанием асимптотических формул теории переноса излучения с приближением однократного рассеяния.

Предложена и обоснована методика восстановления распределения освещенности по глубине многослойной ткани и спектров действия света на ее хромофоры из спектральных характеристик ее многократного рассеяния (КДО или СОР) [5, 28–29]. Физической основой такого восстановления является зависимость глубины проникновения света в ткань от λ . Предложенная методика позволяет контролировать эффективность светоиндуцированных процессов в ткани пациента при лазерной терапии, оценивать степень термического повреждения ткани, выбирать оптимальные спектральные и энергетические параметры лазерного излучения и проводить их коррекцию в ходе сеанса терапии, повышающую эффективность лечения. Возможности методики демонстрируются на примерах определения спектров действия света на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин при фотодинамической

терапии, а также скорости фотоизомеризации билирубина при фототерапии желтухи у новорожденных.

Предложена методика контроля эффективности ФДТ биоткани, предполагающая периодические измерения спектра обратного рассеяния ткани, восстановление из него оптических и структурно-морфологических параметров ткани и вычисление спектральных и энергетических характеристик светового поля внутри среды с использованием разработанных методов [5,30-31]. При анализе измеряемого спектра учитывается присутствие в ткани таких хромофоров, как меланин, билирубин, бета-каротин, окси- и деоксигемоглобин, а также поглощение света фотосенсибилизатором, обескровленной тканью-основой и метгемоглобином, образующимся под воздействием лазерного излучения.

Заключение

Разработанные методы оперативной реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров биотканей являются основой создания систем медицинской визуализации нового поколения (эндоскопов, дерматоскопов, фундус-камер), позволяющих в реальном масштабе времени получать не только обычное цветное изображение исследуемой ткани, но и карты распределений ее параметров, количественно характеризующих патологический процесс. Такие системы могут найти широкое применение в хирургии, онкологии, офтальмологии и косметологии.

Предложенные подходы к фототерапии биотканей с контролем эффективности воздействия света на хромофоры-мишени внутри ткани могут использоваться в клинической и исследовательской практике для разработки новых способов фототерапии различных заболеваний, учитывающих индивидуальные особенности ткани пациента, для стандартизации методов лечения больных с динаковой патологией, а также для количественного сравнения эффективности лечения с использованием различных фототерапевтических установок.

Список литературы

1. Зуев В.Е., Наац И.Э. Обратные задачи лазерного зондирования атмосферы. Новосибирск: Наука, 1992.40с.
2. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1974.509с
3. Метод Монте-Карло в атмосферной оптике. Под ред. Марчука. Новосибирск: Наука,1971. 296с.
4. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Лазерная спектронейлометрия аэродисперсных сред. Минск: БГУ, 2012. 208 с.
5. Лысенко С.А. Методы оптической диагностики биологических объектов. Минск: БГУ, 2014. 250 с.
6. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Оперативное определение биофизических параметров слизистых оболочек организма человека. Квантовая электроника. 2013. Т. 43. № 7. С. 683–689.
7. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод неинвазивного определения содержания гемоглобина в биологических тканях. ЖПС. 2012. Т. 79, № 4. С. 656–662.
8. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Неинвазивная диагностика микрофизических параметров кожи на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением. ЖПС. 2012. Т. 79, № 6. С. 932–941.
9. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод неинвазивного определения оптических и микрофизических параметров кожи человека. Измерительная техника. 2013. 1. С. 68–73.
10. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Неинвазивная диагностика микрофизических параметров кожи на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением. ЖПС. 2012. Т. 79, № 6. С. 932–941.
11. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Определение показателя преломления эритроцитов крови человека по результатам нефелометрических измерений оптических характеристика. Измерительная техника. 2007. № 12. С. 52–56.
12. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Определение показателя преломления сферизованных эритроцитов крови человека в спектральном интервале 0,3 – 1,2 мкм. ЖПС. 2007. Т.74, № 3. С. 386–390.
13. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Определение микрофизических параметров эритроцитов крови человека по рассеянию лазерного излучения. ЖПС. 2007. – Т. 74, № 5. С. 652–658.
14. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Определение гематокрита крови человека по спектральным значениям коэффициентов ослабления и малоуглового рассеяния. Оптика и спектроскопия. 2008. Т. 104, № 4. С. 699–703.
15. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод определения концентраций пигментов кожи по ее мультиспектральным изображениям. Измерительная техника. 2013. № 6. С. 67–72.

16. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Количественная мультиспектральная эндоскопия слизистых оболочек. Измерительная техника. 2013. № 11. С. 68–73.
17. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод оперативной количественной интерпретации мультиспектральных изображений биологических тканей. Оптика и спектроскопия. 2013. Т. 115, № 4. С. 148–157.
18. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Оперативный количественный анализ мультиспектральных изображений тканей организма человека. Квантовая электроника. 2013. Т. 43, № 8. С. 777–784.
19. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Экспресс анализ гемоглобинов цельной крови методом светорассеяния. ЖПС. 2013. Т. 80, № 3. С. 432–441.
20. Лысенко С.А., Кугейко М.М., Фираго В.А., Собчук А.Н. Неинвазивный экспресс-анализ содержания гемоглобинов в крови с использованием оптоволоконного спектрофотометра. ЖПС. 2014. Т. 81, № 1. С. 128–136.
21. Лысенко, С.А., Кугейко М.М., Фираго В.А., Собчук А.Н. Аналитическая модель спектра диффузного отражения кожной ткани. Квантовая электроника. – 2014. – Т. 44, № 1. – С. 69–75.
22. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Определение компонентного состава гемоглобина и структурно-морфологических параметров кожи на основе аппроксимирующих функций для потоков обратно рассеянного кожей излучения. ЖПС. – 2014. Т. 81, № 3. С. 418–425.
23. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Бесконтактная диагностика биопараметров кожи и крови на основе аппроксимирующих функций для потоков рассеянного кожей излучения. Квантовая электроника. – 2014. Т. 44, № 3. С. 252–258.
24. Асимов М.М., Асимов Р.М., Рубинов А.Н. Новый метод определения индивидуального биологического отклика и эффективности терапевтического действия оптического излучения при лазерной фототерапии. Фото-биология и фотомедицина. 2009. Т. 2, № 3. С. 112–119.
25. Барун В.В., Иванов А.П. Глубинные распределения спектров действия света для хромофоров кожи. Журнал прикладной спектроскопии. 2010. Т. 77, № 1. С. 82–88.
26. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод определения индивидуальной дозы облучения при лазерной терапии / Электроника-инфо. – 2012. № 8. С. 108–112.
27. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод расчета характеристик световых полей в задачах оптической диагностики и персонализированной терапии биологических тканей. ЖПС. 2013. Т. 80, № 2. С. 273–280.
28. Лысенко С.А., Кугейко М.М., Лисенкова А.М. Неинвазивное определение спектральной глубины проникновения света в кожу. Оптика и спектроскопия. 2013. Т. 115, № 5. С. 184–191.
29. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Метод оценки оптимальных спектральных и энергетических параметров лазерного воздействия при фотодинамической терапии биоткани. Квантовая электроника. 2015. Т. 45, № 4. С. 358–365.
30. Лысенко, С.А. Метод оценки эффективности изомеризации билирубина при фототерапии неонатальной желтухи / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // ЖПС. – 2014. – Т. 81, № 5. – С. 761–769
31. Лысенко С.А., Кугейко М.М., Лисенкова А.М., Фираго В.А., Железнякова Т.А. Методика контроля эффективности фототерапии биотканей. Вест. Белорус. госуд. ун-та. Сер. 1, Физика. Математика. Информатика. – 2014. – № 3. – С. 52–56.

Сведения об авторах

Кугейко М.М., д.ф.м.н., профессор, профессор кафедры квантовой радиофизики и оптоэлектроники Белорусского государственного университета

Лысенко С.А., д.ф.м.н., профессор, директор ГНУ «Институт природопользования»

Адрес для корреспонденции

220030, Республика Беларусь,
Г.Минск, пр-т Независимости, 4,
Белорусский государственный университет
Тел. +37528 6608933
email: kugeiko@bsu.by
Кугейко Михаил Михайлович

Information about authors

Kugeiko M.M., Doctor of Physical and Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Quantum Radiophysics and Optoelectronics of the Belarusian State University

Lysenko S.A., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Director of the State Scientific Institution "Institute of Nature Management"

Address for correspondence

220030, Republic of Belarus, Minsk, Independence Avenue, 4. Belarusian State University
Tel. +375 29 6608933
email: kugeiko@bsu.by
Kugeiko Mikhail Mikhailovich