

А.И. СВЕШНИКОВА, Е.А. ЖЕРЕБЦОВ, А.В. ДУНАЕВ
A.I. SVESHNIKOVA, E.A. ZHEREBTSOV, A.V. DUNAEV

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ В
ОПТИЧЕСКОЙ ТКАНЕВОЙ ОКСИМЕТРИИ
MODERN APPROACH TO MODEL PROCESSES IN THE OPTICAL TISSUE
OXIMETRY**

Данная работа посвящена методу оптической тканевой оксиметрии, его преимуществам и недостаткам, а также современным подходам в моделировании оценки процессов оксигенации биотканей. Представлен обзор аналитических и имитационных моделей в данной области исследований.

Ключевые слова: оптическая тканевая оксиметрия, сатурация, оксигенация, моделирование.

This work is devoted to the method of optical tissue oximetry, its advantages and disadvantages, as well as modern approaches to the modeling of assessment of the biological tissue oxygenation. The review of the analytical and simulation models in this field is presented.

Keywords: optical tissue oximetry saturation, oxygen therapy, modeling.

На сегодняшний день существует ряд медицинских задач, которые нельзя решить без достаточной информации о качестве снабжения тканей кислородом. Решению этой проблемы способствует применение прогрессивно развивающихся на сегодняшний день неинвазивных оптических методов диагностики, в частности метода оптической тканевой оксиметрии (ОТО) [1]. Преимущества метода ОТО заключаются в возможности *in vivo* оценивать динамику транспорта и потребления кислорода в системе микроциркуляции крови [2].

Данный метод охватывает большой круг областей применения его в медицине, к ним можно отнести диагностику злокачественных перерождений, оценку опухолевых процессов, мониторинг гомеостаза во время анестезии, оценку степени трофических нарушений в конечностях при сахарном диабете, выбор места забора трансплантата, определение степени его жизнеспособности и приживляемости, терапию критических состояний, а также определение типа ткани при микрохирургических операциях [3]. Актуальность применения данного метода, объясняется еще и тем, что ОТО относится к неинвазивным методам, что является большим преимуществом использования его в медицинской практике.

Существует ряд конструктивных и методологических преимуществ для использования метода ОТО, таких как достаточный диагностический объём биоткани, возможность расположения компактной оптической головки с излучателями и фотоприёмником на теле пациента в лёгком контакте с исследуемой биотканью, а также высокая чувствительность метода ОТО, что объективно показывают различные функциональные (нагрузочные) тесты и пробы (дыхательная, тепловая, холодовая, окклюзионная и др.) [4].

Однако существуют и проблемы в применении данного метода, к которым относятся, главным образом, низкий уровень метрологического обеспечения (практически отсутствие оптических фантомов для калибровки и метрологического контроля состояния тканевых оксиметров), а также низкая точность математических моделей, не всегда адекватно описывающих процессы метаболизма в биотканях различного типа. Именно поэтому возникает необходимость в анализе ряда имеющихся моделей с целью выявления их недостатков и повышения адекватности физико-математической модели, отображающей сложные процессы оксигенации биотканей.

Оптические измерения в неинвазивной оксиметрии, направлены на определение коэффициента поглощения (μ_a) и их можно проводить как в отраженном, так и в прошедшем свете. На рисунке 1 [1] представлены схемы реализации данных методов. В общем случае в приборе (тканевом оксиметре) излучение от источников света 1 доставляется

к обследуемому органу 2 через оптическое волокно 3. С помощью приемного оптического жгута 4 регистрируемые световые потоки доставляются в блок регистрации излучения 5. Этот блок содержит, как правило, оптические фильтры и набор фотоприемников на разные длины волн. Далее полезный электрический сигнал проходит аналоговую обработку (усиление, фильтрацию) в электронном блоке 6, оцифровывается и передается в компьютер 7 для дальнейшей математической обработки (реализации вычислений).

По результатам измерений блоком регистрации мощности излучений на разных длинах волн в программном обеспечении прибора реализуется вычисление транспортных коэффициентов поглощения, по которым на основании применяемых моделей вычисляется сатурация в тестируемом объеме биоткани.

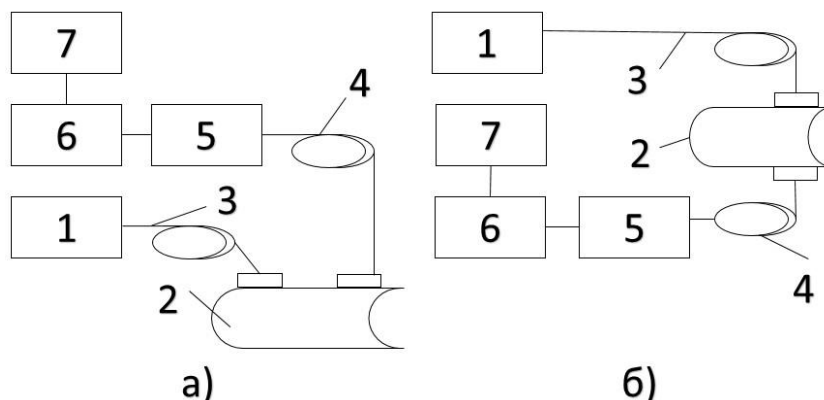


Рисунок 1 – Реализация методов неинвазивной оптической оксиметрии в отраженном (а) и прошедшем (б) свете

В основе всех, как лабораторных (*in vitro*), так и неинвазивных (*in vivo*), методов оптической оксиметрии в медицине лежит разница в оптических свойствах, а, точнее, разница в коэффициентах поглощения света разных длин волн разными фракциями гемоглобина.

Оптические свойства практически всех форм гемоглобина в той или иной степени различны. Спектры поглощения оксигемоглобина (HbO_2) и дезоксигемоглобина (Hb) для крови в видимом диапазоне спектра достаточно изучены. Например, на длинах волн 410, 430, 450, 500, 569, 586 и 805 нм поглощение света этими формами гемоглобина практически одинаково. Это – так называемые изобестические точки, которые выгодно использовать в качестве реперных, когда необходимо исключить разницу в измерениях, связанных с неодинаковым пропусканием света венозной и артериальной кровью [1]. А также удобно использовать и те точки, где поглощение максимально различно. Спектры поглощения основных хромофоров крови представлены на рисунке 2 [5].

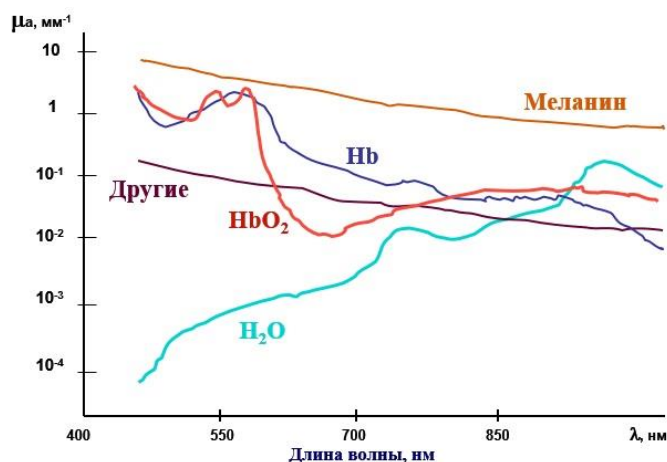


Рисунок 2 – Спектры поглощения основных хромофоров крови

На основании вышеизложенного происходит разработка и создание моделей для моделирования процессов, происходящих в ОТО. Существует два подхода к их созданию – аналитический и имитационный.

В качестве имитационных моделей рассмотрим модель на основе метода Монте-Карло применительно к данной области моделирования. Аналитические модели, в отличие от имитационных при их решении дают более точные значения, а не вероятностные характеристики, а также известно, что нахождение оптимального решения гарантировано только в случае построения аналитической модели. Поэтому данный подход вызывает больший интерес для рассмотрения его в данной статье.

Метод Монте-Карло – это численный метод решения математических задач и прямое статистическое моделирование при помощи получения и преобразования случайных чисел. Он включает в себя пять основных шагов: генерация источника фотона, генерация траектории, поглощение, ликвидация, регистрация [6]. Примером такой модели является модель, изложенная в [7], в которой построены расчетная схема и алгоритм одновременной диагностики нескольких структурных и биофизических параметров кожи по отраженному излучению. Методика основана на том, что, после рассеяния и поглощения, отраженный тканью свет содержит информацию о ее структуре и оптически активных хромофорах. Нахождение искомым параметров – спектроскопическая задача в условиях многократного рассеяния. Последнее обстоятельство существенно усложняет получение решения и требует выработки подхода, специфичного для объекта исследования, что является недостатком данной модели. Таким образом, в процессе моделирования при восстановлении степени оксигенации крови из оптических экспериментов, возникает ряд проблем связанных с малой чувствительностью из-за небольшого «эффективного» оптического пути, проходимого светом через гемоглобин-содержащую дерму [7].

Одной из аналитических моделей является модель, изложенная в работе [8]. Данная модель имеет две формы представления: линейную и нелинейную. В ограниченном числе случаев может быть применена более простая линейная модель, но в большинстве практических случаев приходится применять более сложную нелинейную модель:

$$C_{HbO_2} = \frac{1}{k} \cdot \left(\frac{\varepsilon_2^{Hb} \cdot OD_1}{d_1} - \frac{\varepsilon_1^{Hb} \cdot OD_2}{d_2} \right);$$

$$C_{Hb} = \frac{-1}{k} \cdot \left(\frac{\varepsilon_2^{HbO_2} \cdot OD_1}{d_1} - \frac{\varepsilon_1^{HbO_2} \cdot OD_2}{d_2} \right);$$

$$C_{HbO_2} = \frac{1}{k} \cdot \left(\varepsilon_2^{Hb} \cdot \left(1 + \frac{1}{4 \cdot \mu_{\alpha 1}} \cdot \frac{OD_1}{d_1} \right) \cdot \frac{OD_1}{d_1} - \varepsilon_1^{Hb} \cdot \left(1 + \frac{1}{4 \cdot \mu_{\alpha 2}} \cdot \frac{OD_2}{d_2} \right) \cdot \frac{OD_2}{d_2} \right);$$

$$C_{Hb} = \frac{-1}{k} \cdot \left(\varepsilon_2^{HbO_2} \cdot \left(1 + \frac{1}{4 \cdot \mu_{\alpha 1}} \cdot \frac{OD_1}{d_1} \right) \cdot \frac{OD_1}{d_1} - \varepsilon_1^{HbO_2} \cdot \left(1 + \frac{1}{4 \cdot \mu_{\alpha 2}} \cdot \frac{OD_2}{d_2} \right) \cdot \frac{OD_2}{d_2} \right);$$

где $\mu_{\alpha 1}, \mu_{\alpha 2}$ - транспортный коэффициент поглощения биоткани;

$\varepsilon_1^{Hb}, \varepsilon_2^{Hb}, \varepsilon_1^{HbO_2}, \varepsilon_2^{HbO_2}$ - коэффициенты молярной экстинкции;

C_{Hb}, C_{HbO_2} - молярная концентрация компонентов внутри тестируемой области;

OD - оптическая плотность ($OD = \Delta\mu_{\alpha} \cdot d$);

d - оптический путь;

k - коэффициент, полученный путем решения:

$$k = \varepsilon_1^{HbO_2} \cdot \varepsilon_2^{Hb} - \varepsilon_1^{Hb} \cdot \varepsilon_2^{HbO_2}$$

В этих моделях осуществляется нахождение концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина на основании измеренного коэффициента поглощения и известного из справочной литературы коэффициента экстинкции. Особенностью данных моделей является учет при решении таких важных параметров, как оптическая плотность и оптический путь. Однако имеются недостатки, связанные с тем, что данные модели не учитывают наличия в крови, кроме оксигемоглобина и дезоксигемоглобина других фракций гемоглобина, что оказывает значительное влияние на точность физико-математической модели.

Модель, представленная в [9], в контексте вышесказанного может считаться более совершенной, так как при моделировании используется 8 длин волн (633, 670, 751, 776, 786, 814, 830, и 841 нм). Как известно, глубина проникновения лазерного излучения зависит от расстояния между приемниками и излучателями, благодаря чему удается достичь разделения информации получаемой с разных глубин биоткани:

$$C_{HbO_2} = \frac{\left(\sum_i \mu_\alpha(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i) \right) \cdot \left(\sum_i \varepsilon_{Hb}^2(\lambda_i) \right) - \left(\sum_i \mu_\alpha(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_i) \right) \cdot \left(\sum_i \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_i) \right)}{\Delta};$$

$$C_{Hb} = \frac{\left(\sum_i \mu_\alpha(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_i) \right) \cdot \left(\sum_i \varepsilon_{HbO_2}^2(\lambda_i) \right) - \left(\sum_i \mu_\alpha(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i) \right) \cdot \left(\sum_i \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_i) \right)}{\Delta};$$

где $\mu_\alpha(\lambda_i)$ - транспортный коэффициент поглощения биоткани на выбранной длине волны λ ;

$\varepsilon_{Hb}(\lambda_i)$, $\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i)$ - коэффициенты молярной экстинкции биохимических компонентов среды;

C_{Hb} , C_{HbO_2} - молярная концентрация компонентов внутри тестируемой области;

$$\Delta = \left(\sum_i \varepsilon_{HbO_2}^2(\lambda_i) \right) \cdot \left(\sum_i \varepsilon_{Hb}^2(\lambda_i) \right) - \left(\sum_i \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_i) \cdot \varepsilon_{Hb}(\lambda_i) \right)^2.$$

Таким образом, производится расчет концентрации форм гемоглобина с учетом полученных значений для каждой длины волны, а использование 8 длин волн делает данную модель более точной и информативной. Но также как и в предыдущей модели [8] здесь производится учет только оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, что является ее недостатком.

Модель, приведённая в работе [1], представляет собой следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \mu_\alpha(\lambda_1) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_1) \cdot C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \cdot C_{HbO_2} \\ \mu_\alpha(\lambda_2) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_2) \cdot C_{Hb} + \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) \cdot C_{HbO_2} \end{cases},$$

где $\mu_\alpha(\lambda_1)$, $\mu_\alpha(\lambda_2)$ - транспортный коэффициент поглощения биоткани на выбранной длине волны λ ;

$\varepsilon_{Hb}(\lambda_1)$, $\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)$, $\varepsilon_{Hb}(\lambda_2)$, $\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2)$ - коэффициенты молярной экстинкции биохимических компонентов среды;

C_{Hb} , C_{HbO_2} - молярная концентрация компонентов внутри тестируемой области.

Таким образом для двух разных длин волн λ_1 и λ_2 необходимо решить систему из двух линейных алгебраических уравнений, которая при экспериментально измеренных коэффициентах поглощения $\mu_{\alpha(\lambda_1)}$ и $\mu_{\alpha(\lambda_2)}$ и известных из справочной литературы коэффициентах экстинкции $\varepsilon_{Hb}(\lambda_j)$ и $\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_j)$ легко решается относительно двух неизвестных концентраций C_{Hb} и C_{HbO_2} . Это позволяет легко найти процент оксигенированной фракции гемоглобина в крови, который соответствует, в общем случае, тканевой сатурации (S_tO_2), определяемой, как процентное содержание оксигемоглобина на фоне суммы всех форм гемоглобина по формуле:

$$S_tO_2 = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hb}} \cdot 100\%,$$

где S_tO_2 – тканевая сатурация;

C_{HbO_2} – молярная концентрация оксигемоглобина;

C_{Hb} – молярная концентрация дезоксигемоглобина.

Важность параметров сатурации для оценки тканевого дыхания и клеточного метаболизма в тканях заключается в отражении потенциала клеточного дыхания, и именно на их определение и нацелены сегодня все современные методы оптической оксиметрии.

Вторая, наиболее часто используемая величина, определяется по формуле (11) и носит обобщающее название объемного кровенаполнения биоткани (относительный объем фракций эритроцитов в области исследования). Данный параметр определяет в процентах долю фракции крови (суммы оксигенированного и восстановленного гемоглобина) в диагностическом объеме биоткани:

$$V_b = \frac{C_{HbO_2} + C_{Hb}}{C_{HbO_2} + C_{Hb} + C_{other}} \cdot 100\%,$$

где V_b – объемное кровенаполнение;

C_{other} – молярная концентрация всех сторонних клеточных структур оксигемоглобина.

Так как кровь является многокомпонентной средой, и в ней содержится не одно, а целый набор веществ, и каждое вещество вносит свой отдельный вклад в общее поглощение излучения биотканью на выбранной длине волны λ , то в этом случае транспортный коэффициент поглощения (μ_{α}) биоткани будет представлять собой достаточно сложную функцию – сумму вкладов от поглощения света каждым отдельным компонентом среды:

$$\mu_{\alpha}(\lambda_i) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \cdot C_i,$$

где $\varepsilon_i(\lambda)$ – коэффициент погонной (молярной) экстинкции для i -го биохимического компонента среды;

C_i – погонная (молярная) концентрация i -го компонента внутри тестируемой области [1].

Данная модель в отличие от модели [9], в которой используется 8 длин волн, обладает недостатком, связанным с использованием всего лишь 2 длин волн, что не позволяет получить разделение информации, получаемой с разных глубин биоткани.

В качестве примера использования на практике в приборном варианте вышеизложенной модели [1], рассмотрим регистрируемые параметры канала ОТО в многофункциональном лазерном неинвазивном диагностическом комплексе (МЛНДК) "ЛАКК-М", который функционирует на основе сочетанного применения методов лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД), оптической пульсоксиметрии (ОП) и оптической тканевой оксиметрии (ОТО) [3].

МЛНДК "ЛАКК-М" предназначен для комплексного исследования состояния биологической ткани путем одновременного использования ряда неинвазивных методов диагностики. В ходе исследований методом ОТО оценивается доставка и потребление кислорода в микроциркуляторном русле [10]. К основным определяемым и вычисляемым медико-биологическим параметрам при проведении данного метода относят, главным образом, тканевую сатурацию оксигемоглобина в смешанной крови микроциркуляторного русла (S_tO_2) и относительный объем всех фракций гемоглобина (объем крови) в тестируемом объеме биоткани (V_b) как функции времени [3].

В качестве примера регистрации ЛДФ- и ОТО-грамм на рисунке 3 представлена типичная запись перфузии кровотока, тканевой сатурации и кровенаполнения в коже среднего пальца правой руки условно-здорового добровольца.

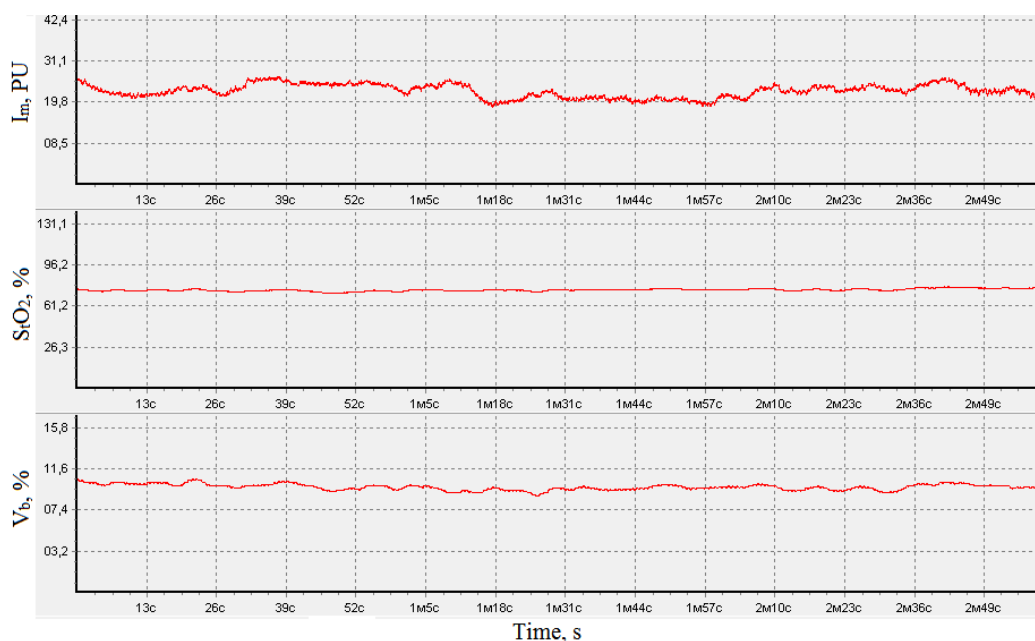


Рисунок 3 – Типовой пример регистрации перфузии кровотока, тканевой сатурации и кровенаполнения в коже среднего пальца правой руки условно-здорового добровольца

На основании вышеизложенного, можно прийти к выводу, что для моделирования процессов в оптической тканевой оксиметрии более рационально использование аналитического подхода. Представленные в работе модели обладают рядом недостатков, связанных главным образом с их точностью и адекватностью.

Предлагается повысить точность математической модели ОТО путем учета наличия в крови других фракций гемоглобина, а также присутствия в диагностическом объеме кроме крови еще и других клеточных структур и жидкостей биоткани. Следует отметить, что одним из важных факторов для повышения точности математических моделей служит увеличение количества зондирующих источников излучений (лазеров/светодиодов) с различными длинами волн с целью увеличения как изобестических точек, так и точек, в которых поглощение учитываемых в ткани веществ различно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рогаткин, Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. Лекция [Текст] / Д.А. Рогаткин // Медицинская физика. – 2012. – №2. – С. 97-114.
2. Макаров, Д.С. Физиологический разброс индивидуальных параметров микроциркуляции крови как источник ошибок в неинвазивной медицинской спектрофотометрии [Текст] / Д.С. Макаров, Д.А. Рогаткин // Труды IX Международной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии». – 2010. – С. 78-82.
3. Разработка новых диагностических приборов для исследований [Текст] [Электронный ресурс] / Лазеры в медицине. Лаборатория медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – Режим доступа: http://medphyslab.com/index.php?option=com_content&view=article&id=80%3A-3&catid=34%3A2009-10-26-20-47-45&Itemid=73&lang=ru
4. Дунаев, А.В. Применение методов неинвазивной спектрофотометрии для исследования системы микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов // Биотехносфера. – 2009. – №6. – С. 40-44.
5. Рогаткин, Д.А. Неинвазивная медицинская спектрофотометрия в современной радиологии: вопросы точности и информативности результатов измерений [Текст] / Д.А. Рогаткин, О.А. Быченков, П.Ю. Поляков // Альманах клинической медицины, Т. XVII. Часть 1. – М.: МОНИКИ, 2008. – С. 83-87.
6. Пушкарёва, А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани [Текст]: учебное пособие / А.Е. Пушкарёва. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.
7. Иванов, А.П. Спектральный коэффициент диффузного отражения света как средство неинвазивной диагностики структурных и биофизических параметров кожи [Текст] / А.П. Иванов, В.В. Барун, В.Г. Петрук // Проблемы оптической физики. – Материалы 10-ой Международной молодежной научной школы по оптике, лазерной физике и биофизике. – Саратов: Изд-во «Новый ветер», 2007. – С. 26-37.
8. Shao J., Lin L., Niwayama M. Determination of a quantitative algorithm for the measurement of muscle oxygenation using CW near-infrared spectroscopy (Mean optical pathlength without the influence of adipose tissue) // Optical Sensing, Imaging and Manipulation for Biological and Biomedical Applications Held in Taipei. 2000., P. 75-86.
9. Franceschini M. A., Gratton E., Hueber D., Fantini S. Near-Infrared Absorption and Scattering Spectra of Tissues in Vivo // Proc. SPIE 3597, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue III, 526. (July 15, 1999), 1999.
10. Рогаткин, Д.А. Базовые принципы организации системного программного обеспечения многофункциональных неинвазивных спектрофотометрических диагностических приборов и комплексов [Текст] / Д.А. Рогаткин // Медицинская техника. – №2. – 2004. – С. 8-12.

Свешникова Алена Игоревна

ФГБОУ ВПО «Государственный университет-УНПК», город Орёл, Россия
Студентка кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация»
E-mail: alenka_sveshniko@mail.ru

Жеребцов Евгений Андреевич

ФГБОУ ВПО «Государственный университет-УНПК», город Орёл, Россия
Аспирант кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация»
E-mail: zherebzow@gmail.com

Дунаев Андрей Валерьевич

ФГБОУ ВПО «Государственный университет-УНПК», город Орёл, Россия
Доцент кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация», к.т.н.
E-mail: a.v.dunaev@dundee.ac.uk