

Аналитическая модель спектра диффузного отражения кожной ткани

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко, В.А.Фираго, А.Н.Собчук

Получены простые аналитические выражения, позволяющие с высокой точностью рассчитывать сигналы диффузно отраженного кожей света в спектральном диапазоне 450–800 нм вне зоны посылки возбуждающего излучения. Выражения получены в приближении модели двухслойной среды (эпидермис и дерма) с одинаковыми параметрами светорассеяния, но различающимися коэффициентами поглощения слоев, и учитывают зависимость детектируемых сигналов от показателя преломления, транспортного коэффициента рассеяния, коэффициентов поглощения и фактора анизотропии рассеяния среды. Путем численных экспериментов по восстановлению биофизических параметров кожи из спектров ее диффузного отражения, смоделированных методом Монте-Карло, показано, что на основе коммерчески доступных оптоволоконных спектрофотометров с фиксированным расстоянием между источником и приемником излучения можно надежно определять концентрации билирубина, окси- и деоксигемоглобина в тканях дермы, а также структурный параметр ткани, характеризующий размер ее эффективных рассеивателей. Приведены примеры количественного анализа экспериментальных данных, подтверждающие корректность оценок биофизических параметров кожи с использованием полученных аналитических выражений.

Ключевые слова: кожа, биофизические параметры, диффузное отражение, аналитическая модель.

1. Введение

Среди методов оптической диагностики тканей человека наиболее простыми и эффективными являются методы диффузной отражательной спектрофотометрии [1–7], основанные на измерениях спектра света, отраженного от ткани, при наличии базы между освещаемой и приемной площадками на ее поверхности. Важным достоинством данных методов является относительная дешевизна и доступность необходимого оборудования, поскольку измерения могут выполняться на основе промышленно выпускаемых оптических элементов – источника белого света, спектрометра и оптических волокон для подведения возбуждающего излучения от источника к ткани и для доставки диффузно отраженного тканью излучения к спектрометру. Детектируемые оптические сигналы несут важную информацию о биофизических параметрах (БФП) ткани, влияющих на световое поле в среде, – коэффициенте рассеяния, диаметре капилляров, концентрации основных хромофоров ткани (оксигемоглобин, восстановленный гемоглобин, меланин, билирубин и др.). Количественные оценки данных параметров основаны на моделировании процесса переноса света в ткани и сравнении теоретических расчетов спектра отражения ткани с экспериментальными данными. При этом большинство исследователей опирается на простые аналитические модели

[1–5], описывающие перенос излучения в исследуемой ткани двумя оптическими параметрами (ОП) – коэффициентом поглощения и транспортным коэффициентом рассеяния. Однако узкая область применимости используемых моделей, отсутствие учета слоистости ткани и вариаций других ее ОП, таких как фактор анизотропии рассеяния и показатель преломления, приводят к достаточно грубым оценкам БФП. По-сууществу, единственным методом, позволяющим проводить корректное сравнение с экспериментальными данными, получаемыми с помощью волоконно-оптических датчиков, на сегодняшний день является метод Монте-Карло (МК) [8]. Однако, несмотря на широкие возможности современной вычислительной техники, этот метод все еще не позволяет выполнять обработку экспериментальных данных в режиме реального времени.

Целью настоящей работы является повышение эффективности метода диффузной отражательной спектроскопии биотканей за счет использования новой модели спектра диффузного отражения ткани, позволяющей рассчитывать измеряемый в эксперименте оптический сигнал в простом аналитическом виде с точностью метода МК. Модель основана на аппроксимирующей формуле для расчета зависимости отражательной способности (ОС) двухслойной среды, моделирующей кожу человека, от оптических и структурных параметров среды. ОС среды $R = P/P_0$, где P_0 – мощность коллимированного света, падающего на среду, P – мощность диффузного излучения, выходящего с площадки на поверхности среды вне освещаемой области. Исходными данными служат результаты численных расчетов ОС методом МК. Оцениваются погрешности восстановления БФП кожи человека из спектра ее ОС с использованием полученных аппроксимаций. Проводится сравнение теоретических расчетов ОС кожи с экспериментальными данными.

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко, В.А.Фираго. Белорусский государственный университет, Белоруссия, 220030 Минск, просп. Независимости, 4; kugeiko@bsu.by lisenko@bsu.by
А.Н.Собчук. Институт физики им. Б.И.Степанова НАНБ, Белоруссия, 220072 Минск, просп. Независимости, 78

Поступила в редакцию 20 мая 2013 г., после доработки – 13 сентября 2013 г.

2. Метод расчета ОС кожи

Расчет спектра отражения кожной ткани будем осуществлять в рамках представленной в работе [9] модели, описывающей кожу в виде двухслойной среды (эпидермис и дерма) с одинаковыми параметрами светорассеяния и различными коэффициентами поглощения слоев. Роговой слой в силу малой оптической толщины играет крайне незначительную роль в диффузном отражении света, поэтому он условно включен в состав эпидермиса. Анатомические области дермы (сосковидная, ретикулярная, поверхностное и глубинное сплетение сосудов) не имеют ни четких физических границ, ни принципиальных морфологических различий, поэтому все они заменены одним однородным слоем. Более глубокие слои кожи (жировой слой и мышечная ткань) практически не участвуют в процессе отражения света с $\lambda = 450\text{--}800$ нм из-за его сильного ослабления вышележащими слоями.

Модельными параметрами задачи являются: n_{sk} – показатель преломления кожи; $\beta'(\lambda_0)$ – транспортный коэффициент рассеяния соединительной ткани при $\lambda_0 = 400$ нм; ρ_{Mic} – доля рассеяния Ми в общем рассеянии ткани при $\lambda_0 = 400$ нм; x – параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния Ми; L_e – толщина эпидермиса; f_m – объемная концентрации меланина в эпидермисе; C_{bil} – концентрация билирубина в дерме (г/л); f_{bil} – объемная концентрация капилляров в дерме; d_v – средний диаметр капилляров; C_{tHb} – концентрация общего гемоглобина в крови (г/л); S – степень оксигенации крови. В модели [9] также учитывается содержание воды в коже, однако влиянием воды на ослабление излучения с $\lambda \leq 800$ нм можно уверенно пренебречь. В этом случае ОП кожи рассчитываются по формулам

$$g(\lambda) = 0.7645 + 0.2355\{1 - \exp[-(\lambda - 500)/729.1]\}, \quad (1)$$

$$\beta'(\lambda) = \beta'(\lambda_0) \left[\rho_{Mic} \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} \right)^x + (1 - \rho_{Mic}) \left(\frac{\lambda_0}{\lambda} \right)^4 \right], \quad (2)$$

$$k_e(\lambda) = f_m k_m(\lambda) + (1 - f_m) k_t(\lambda), \quad (3)$$

$$k_d(\lambda) = f_{bil} \alpha k_{bil}(\lambda) + (1 - f_{bil}) k_i(\lambda) + \frac{C_{bil}}{\mu_{bil}} \ln 10 \varepsilon_{bil}(\lambda), \quad (4)$$

$$k_{bil}(\lambda) = \frac{C_{tHb}}{\mu_{tHb}} \ln 10 [S \varepsilon_{HbO_2}(\lambda) + (1 - S) \varepsilon_{Hb}(\lambda)] + \frac{t_{dif} C_{bil}}{\mu_{bil}} \ln 10 \varepsilon_{bil}(\lambda), \quad (5)$$

где β' и g – транспортный коэффициент рассеяния и фактор анизотропии рассеяния для эпидермиса и дермы; k_e , k_d , k_t , k_{bil} – показатели поглощения эпидермиса, дермы, соединительной ткани и крови; ε_{HbO_2} , ε_{Hb} , и ε_{bil} – молярные показатели поглощения оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и билирубина ($\text{мм}^{-1}/(\text{моль}/\text{л})$) [10, 11]; $\mu_{tHb} = 64500$ г/моль – молярная масса гемоглобина; $\mu_{bil} = 585$ г/моль – молярная масса билирубина; $t_{dif} = 5$ – отношение концентраций билирубина в крови и в окружающей ткани, в общем случае зависящее от коэффициента диффузии билирубина через стенки кровеносных сосудов;

$$\alpha = \frac{2\sqrt{3}}{\pi k_{bil} d_v} \{1 - \exp[-\pi k_{bil} d_v (1 - 0.043 k_{bil} d_v) / 2\sqrt{3}]\} \quad (6)$$

– поправочный коэффициент, учитывающий эффект локализованного поглощения света кровеносными сосудами [12].

В работе [9] смоделированы радиальные распределения потока диффузного излучения $\Phi(\rho)$, отражаемого участком кожи, отстоящим на расстояние ρ от освещаемой точки, при освещении кожи по нормали к поверхности единичным световым потоком в точке $\rho = 0$. Распределения $\Phi(\rho)$ рассчитывались методом МК для 30 длин волн из диапазона 450–800 нм при широкой вариации модельных параметров. Зная распределение $\Phi(\rho)$, нетрудно рассчитать ОС R , соответствующую любой освещаемой и приемной площадкам на поверхности кожи. Для круговых освещаемой и приемной площадок с радиусами r_0 и r соответственно, расстояние между центрами которых равно L , ОС можно рассчитать в виде свертки:

$$R = \int_{-r_0}^{r_0} l \arccos \left(\frac{l^2 + (l+x)^2 - r_0^2}{2l(l+x)} \right) dx \times \int_{l-r}^{l+r} \Phi(\rho) \arccos \left(\frac{\rho^2 + l^2 - r^2}{2l\rho} \right) \rho d\rho, \quad (7)$$

где $l = L - x$.

Будем полагать, что падающий на кожу свет создает на ней освещенное пятно диаметром 400 мкм, и отраженное кожей диффузное излучение регистрируется с круговой площадки диаметром 400 мкм, расположенной на расстоянии 430 мкм от этого пятна. Такая геометрия схемы освещения и регистрации излучения характерна для волоконно-оптических датчиков, выпускаемых рядом производителей, и широко используется на практике. На основе смоделированного ансамбля распределений $\Phi(\rho)$ по формуле (7) рассчитаны ОС, отвечающие рассматриваемой геометрии измерений. Спектральные значения ОС, а также соответствующие им оптические и структурные параметры кожи объединены в один общий набор данных, охватывающий следующие диапазоны: $n_{sk} = 1.4\text{--}1.5$, $L_e = 0.05\text{--}1.50$ мм, $k_e = 0.09\text{--}18$ мм^{-1} , $k_d = 0.02\text{--}3.0$ мм^{-1} , $\beta' = 0.5\text{--}8$ мм^{-1} , $g = 0.75\text{--}0.85$, $\beta'k_e = 0.15\text{--}35$, $\beta'k_d = 0.7\text{--}150$, $R = (3\text{--}300) \times 10^{-4}$. На основе полученных данных проводился поиск аналитического выражения, аппроксимирующего зависимости $R(n_{sk}, L_e, k_e, k_d, \beta', g)$. Поиск осуществлялся в классе полиномиальных функций следующего вида:

$$-\ln R = \sum_{m=1}^3 a_{1m} (y_1)^m + \dots + \sum_{m=1}^3 a_{nm} (y_n)^m, \quad (8)$$

где y_i ($i = 1, \dots, n$) – структурные и оптические параметры кожи, а также производные от них величины; a_{ij} – коэффициенты, которые определяются методом наименьших квадратов. Удобство использования полиномов (8) состоит в том, что они позволяют оценивать значимость любого параметра кожи в общей изменчивости ее ОС и тем самым выбирать оптимальные комбинации параметров, соответствующие минимальной погрешности аппроксимации. В результате поиска таких комбинаций авторы пришли к следующему выражению:

$$\begin{aligned}
 -\ln R &= \sum_{m=1}^3 a_{1m}(\beta')^m + \sum_{m=1}^3 a_{2m}k_e^m + \sum_{m=1}^3 a_{3m}k_d^m + \sum_{m=1}^3 a_{4m}g^m \\
 &+ \sum_{m=1}^3 a_{5m}(n_{sk} - 1)^m + \sum_{m=1}^3 a_{6m}\delta_d^m + \sum_{m=1}^3 a_{7m}(k_e L_e)^m \\
 &+ \sum_{m=1}^3 a_{8m}(k_d \delta_d)^m + k_e L_e \sum_{m=1}^3 a_{9m} \left(\frac{k_e}{\beta'}\right)^m + L_e \sum_{m=1}^3 a_{10m} \left(\frac{k_e}{\beta'}\right)^m \\
 &+ \delta_d \sum_{m=1}^3 a_{11m} \left(\frac{k_d}{\beta'}\right)^m + \frac{L_e}{\delta_d} \sum_{m=1}^3 a_{12m} (k_d \delta_d)^m, \quad (9)
 \end{aligned}$$

где $\delta_d = [3k_d(k_d + \beta')]^{-1/2}$ – глубина проникновения света в дерму (в диффузионном приближении), а коэффициенты аппроксимации a_{ij} приведены в табл.1. ОС кожи, рассчитанные методом МК (R_{MC}) и по аппроксимационной формуле (9), сопоставлены на рис.1. Видно, что полученная формула с высокой точностью аппроксимирует результаты численных расчетов ОС. Средняя погрешность аппроксимации R_{MC} составляет 0.85%, коэффициент корреляции между R_{MC} и R равен 0.9998. Отметим, что коэффициенты a_{ij} , приведенные в табл.1, соответствуют конкретной геометрии эксперимента, однако аналогичные коэффициенты можно получить и для других условий измерения ОС кожи. Так, для круглых освещаемой и приемной областей диаметром 0.4 мм, центры которых разнесены на расстояние $L = 0.86$ мм, формула (9) позволяет аппроксимировать результаты численных расчетов ОС с погрешностью 2.1%. При

Табл.1. Коэффициенты a_{ij} в выражения (9) для расчета ОС среды при диаметрах освещаемой и приемной площадок на ее поверхности 400 мкм и расстоянии между ними 430 мкм.

i, j	a_{ij}	i, j	a_{ij}	i, j	a_{ij}
1, 1	-0.5845	5, 1	-10.785	9, 1	-1.1647
1, 2	0.1205	5, 2	26.881	9, 2	0.2458
1, 3	-0.0074	5, 3	-19.757	9, 3	-0.0162
2, 1	-0.0193	6, 1	0.2185	10, 1	-2.4387
2, 2	0.0037	6, 2	-0.0150	10, 2	1.0495
2, 3	-0.0002	6, 3	0.0019	10, 3	-0.1722
3, 1	1.3624	7, 1	5.8379	11, 1	3.7004
3, 2	-0.3327	7, 2	-1.8591	11, 2	-5.1912
3, 3	0.0410	7, 3	1.1101	11, 3	2.0525
4, 1	10.512	8, 1	9.3417	12, 1	-8.8913
4, 2	-2.7548	8, 2	-34.946	12, 2	23.444
4, 3	-3.5737	8, 3	58.744	12, 3	-27.775

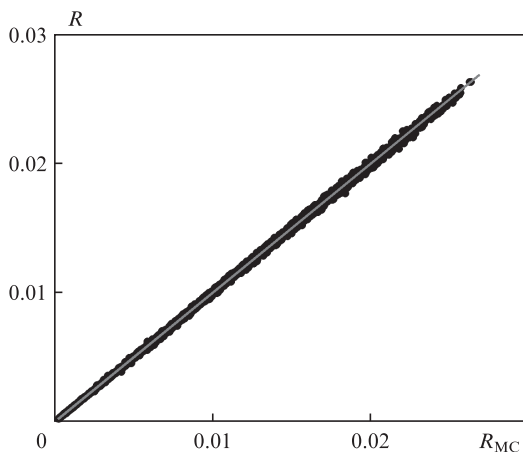


Рис.1. Сопоставление ОС кожи, рассчитанных методом МК и по формуле (9) при одних и тех же оптических параметрах.

$L = 1.29$ мм аналогичная погрешность составляет 3.4%. Увеличение погрешности аппроксимации с ростом L связано со статистическим «шумом» метода МК, возрастающим с увеличением расстояния между областью освещаемой поверхности и областью поверхности, через которую выходит детектируемое отраженное излучение.

Подставив выражения (1)–(6) в (9), получим аналитическую зависимость ОС двухслойной среды, моделирующей кожную ткань, от λ и модельных параметров $\mathbf{b} = (n_{sk}, \beta'(\lambda_0), \rho_{Mie}, x, L_e, f_m, f_{bl}, d_v, C_{bil}, C_{tHb}, S)$. Таким образом, можно в явном виде рассчитывать ОС кожи по заданным значениям ее модельных параметров, причем точность расчета будет близка к точности метода МК. Далее с помощью известных методов минимизации можно вычислять значения модельных параметров, соответствующие минимальному различию между экспериментальными и расчетными спектрами диффузного отражения кожи.

3. Анализ решения обратной задачи

Калибровочные измерения ОС рассеивающей среды при пространственном разнесении излучающего и детектирующего волокон представляют собой достаточно сложную задачу, поэтому на практике ОС среды, как правило, измеряют с точностью до некоторого постоянного множителя. Фактически, измеряемой характеристикой является спектральный ход $OS - r(\lambda) = R(\lambda)/R(\lambda_{ref})$, где λ_{ref} – нормировочная длина волны. Поскольку такие измерения не позволяют разделить вклады рассеяния и поглощения среды в измеряемый спектр, представляет интерес установить, какие параметры кожи и с какой точностью могут быть восстановлены из экспериментальных спектров $r(\lambda)$ в приближении вышеописанной аналитической модели. Такой анализ был проведен на основе ОС кожи $R_{MC}(\mathbf{b}, \lambda)$ (30 значений λ из диапазона 450–800 нм), рассчитанных методом МК для 10^3 случайных реализаций модельных параметров $\mathbf{b} = (b_m)$. В качестве решения обратной задачи выбирался набор параметров $\mathbf{b}^* = (b_m^*)$, соответствующий минимуму невязки:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_\lambda - 1} \sum_{i=1}^{N_\lambda - 1} [r_{MC}(\mathbf{b}, \lambda_i) - r(\mathbf{b}^*, \lambda_i)]^2, \quad (10)$$

где $N_\lambda = 30$ – количество точек в спектре ОС; $r_{MC}(\mathbf{b}, \lambda_i)$ и $r(\mathbf{b}^*, \lambda_i)$ – нормированные спектры ОС, рассчитанные численно и аналитически соответственно ($\lambda_{ref} = 800$ нм). Восстановленные значения параметров b_m^* сравнивались с их точными значениями b_m , и на основании этого делались выводы об информативности рассматриваемых измерений относительно каждого b_m . В результате оказалось, что по спектру $r(\lambda)$ можно надежно определять концентрацию гемоглобина $F_{tHb} = f_{bl} C_{tHb}$ и билирубина C_{bil} в тканях дермы, степень оксигенации венозно-артериальной крови S и структурный параметр ткани v , определяющий спектральный ход ее транспортного коэффициента рассеяния в диапазоне 600–700 нм как $\beta' \sim \lambda^{-v}$. Точные и восстановленные значения данных параметров сопоставлены на рис.2. Средние погрешности восстановления параметров F_{tHb} , C_{bil} , S и v составляют 9.5%, 8.4%, 2.3% и 4.0% соответственно. Коэффициенты корреляции между точными и восстановленными значениями данных параметров равны 0.990, 0.985, 0.992 и 0.986 соответственно. Что касается других важных БФП кожи, в частности интегрального содержания меланина в эпидермисе $\Phi_m = f_m L_e$, коэффи-

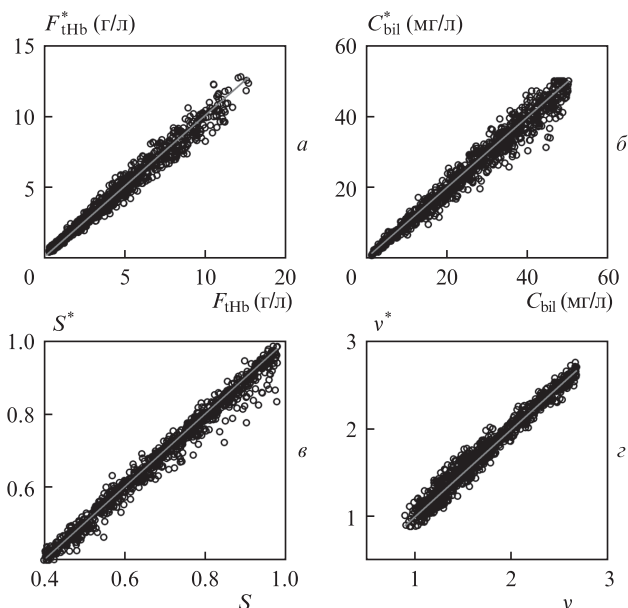


Рис.2. Результаты численных экспериментов по восстановлению параметров $F_{тнб}$ (а), $C_{бил}$ (б), S (в) и v (з) из спектров ОС кожи.

циента рассеяния ткани β' и диаметра капилляров d_v , то разброс их восстановленных значений b_m^* относительно прямых $b_m = b_m^*$ сопоставим с априорной неопределенностью b_m . Для определения d_v , по-видимому, необходимо расширение спектрального диапазона в область меньших λ , где отчетливой проявляется эффект локализованного поглощения света кровеносными сосудами [12]. Оценки Φ_m и β' можно выполнять с приемлемой для практики точностью лишь на основании абсолютных измерений ОС кожи $R(\lambda)$ – коэффициенты корреляции между точными и восстановленными из $R(\lambda)$ значениями Φ_m и β' (632 нм) составляют 0.999 и 0.984 соответственно. Однако для этого требуется калибровочный образец с известными и не меняющимися со временем оптическими параметрами.

4. Экспериментальные результаты

Для апробации разработанной аналитической модели использовались измеренные в диапазоне 450–800 нм спектры отражения кожи 30 добровольцев. Исследуемыми анатомическими участками были безымянный палец, ладонь, мочка уха и переносица. Измерения проводились с помощью стандартного спектрофотометра, основными элементами которого являются широкополосный источник излучения, волоконно-оптический катетер и волоконно-оптический спектрометр. В качестве источника излучения использовалась дейтериево-галогеновая лампа, излучающая в диапазоне 215–2500 нм. Доставка излучения от лампы и сбор отраженного сигнала осуществлялись с помощью волоконно-оптического катетера, состоящего из центрального облучающего световода и окружающих его шести принимающих световодов (диаметры всех световодов равнялись 400 мкм). Спектры отражения регистрировались с разрешением 0.5 нм с помощью волоконно-оптического ПЗС-спектрометра на основе дифракционной решетки. Сигнал с ПЗС-матрицы через USB-порт подавался на персональный компьютер для хранения и обработки. Спектры отражения кожи нормировались на спектры отражения белого опорного отражателя WS (Avantes, Нидерланды), что позволяло исключить влия-

ние интенсивности излучения источника и чувствительности приемника на измеренные сигналы. Однако значение ОС опорного отражателя, приводимое в паспортных данных (более 98% в интервале длин волн 350–1800 нм), соответствует такой геометрии измерений, когда апертура сбора фотонов охватывает всю площадь отражателя, из которой выходит диффузно отраженный свет. В нашем случае регистрируются только фотоны, вышедшие за пределы области облучения и попавшие на приемную площадку. ОС опорного отражателя, соответствующая такой геометрии измерений, не известна, поэтому ОС кожи можно измерить с точностью до некоторого постоянного множителя. При обработке экспериментальных данных значение этого множителя не существенно, поскольку анализируемой характеристикой ткани является относительный спектральный ход ее ОС: $r(\lambda) = R(\lambda)/R(800 \text{ нм})$.

Количественный анализ экспериментальных спектров отражения кожи $r_{exp}(\lambda)$ выполнялся в приближении вышеописанной аналитической модели путем подбора модельных параметров, соответствующих минимуму невязки (10) (с заменой $r_{MC}(b, \lambda_i)$ на $r_{exp}(\lambda)$ и $N_\lambda = 700$). Спектры $r_{exp}(\lambda)$ для четырех анатомических участков кожи четырех добровольцев представлены на рис.3. Практически все измеренные спектры имеют небольшой провал в области 475–480 нм, который, по-видимому, обусловлен поглощением света бета-каротином, содержащимся в небольшом количестве в тканях кожи и имеющим локальный максимум поглощения в указанной области спектра [13]. При обработке экспериментальных данных учет этого поглощения выполнялся путем введения в формулу (4) дополнительного слагаемого – $S_\beta \epsilon_\beta(\lambda)$, где S_β и ϵ_β – молярная концентрация и молярный показатель поглощения бета-каротина. Как видно из рис.3, спектры отражения кожи $r(b^*, \lambda)$, подобранные в результате решения обратной задачи, достаточно хорошо воспроизводят экспериментальные данные. Среднеквадратичное отклонение σ , вычисляемое по формуле (10), не превышает 0.007 как для представленных, так и для всех других измеренных спектров отражения кожи. При этом среднее время решения обратной задачи для одного спектра $r_{exp}(\lambda)$ составляет ~ 1 с, что свидетельствует о быстродействии разработанного метода расчета ОС кожи.

Средние значения и среднеквадратичные отклонения БФП кожи, рассчитанных из экспериментальных спектров отражения, приведены в табл.2. С учетом информационных возможностей рассматриваемых измерений указаны параметры $F_{тнб}$, S и v ($C_{бил} \leq 0.2$ мг/л для всех добровольцев), а также восстановленные значения концентрации бета-каротина C_β , позволяющие получить представление о диапазоне вариаций данного параметра для нормальной светлой кожи. Для сравнения с литературными данными параметр $F_{тнб}$ удобно перевести в объемную концентрацию капилляров в ткани: $f_{би} = F_{тнб}/C_{тнб}$, где $C_{тнб} =$

Табл.2. БФП (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение), рассчитанные по экспериментальным спектрам ОС различных анатомических участков 30 добровольцев.

Параметры	БФП			
	Безымянный палец	Ладонь	Мочка уха	Переносица
$F_{тнб}$ (г/л)	1.91 \pm 1.18	0.87 \pm 0.52	2.02 \pm 1.23	2.31 \pm 2.09
S	0.66 \pm 0.11	0.39 \pm 0.19	0.70 \pm 0.21	0.65 \pm 0.19
v	1.37 \pm 0.13	1.47 \pm 0.24	1.39 \pm 0.14	1.24 \pm 0.18
C_β (мкмоль/л)	2.40 \pm 1.05	1.78 \pm 0.94	2.45 \pm 1.11	2.54 \pm 1.88

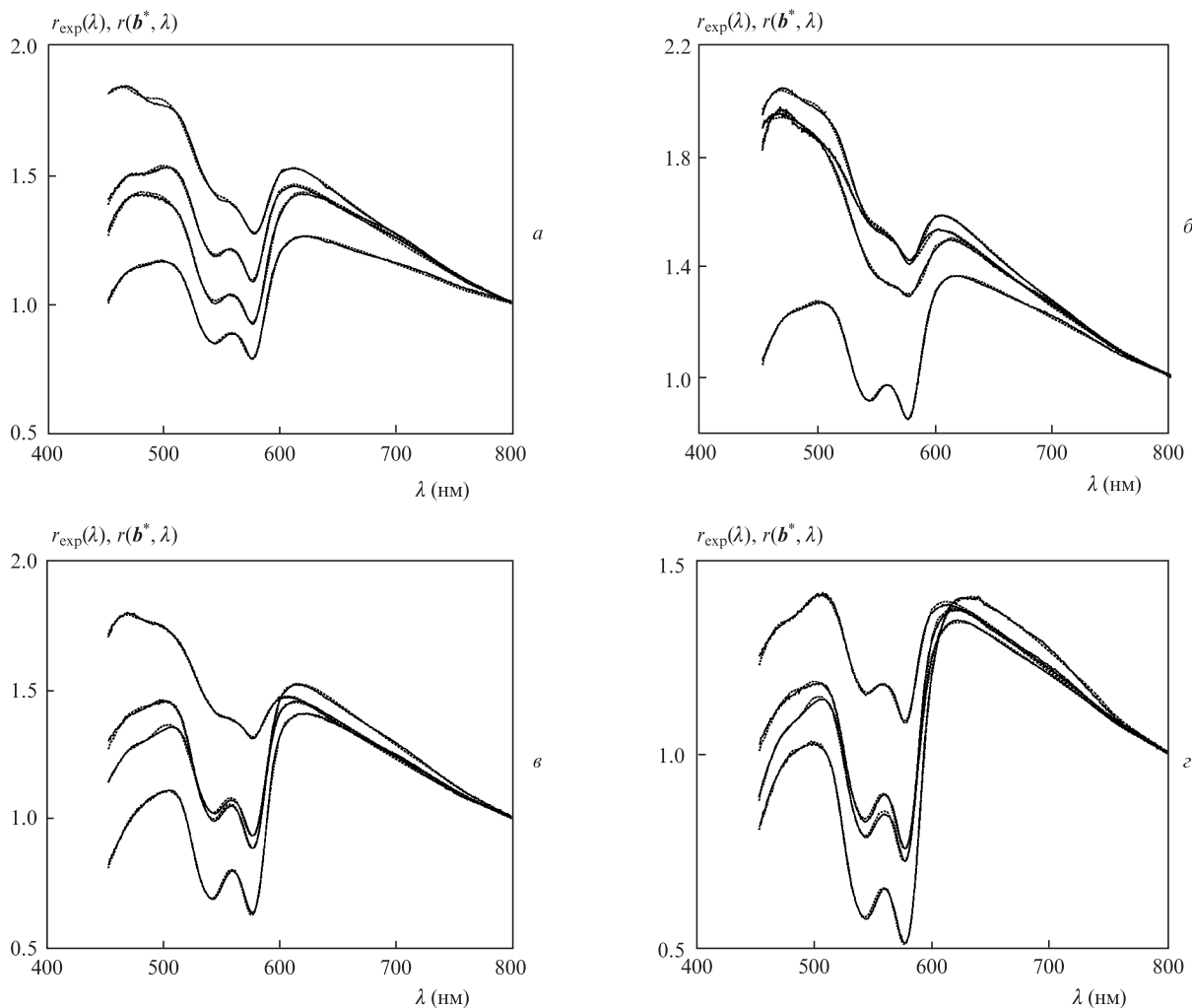


Рис.3. Экспериментальные (сплошные кривые) и теоретические (пунктир) спектральные зависимости ОС безымянного пальца (а), ладони (б), мочки уха (в) и переносицы (г) четырех добровольцев (1–4).

150 г/л – средняя плотность гемоглобина в крови. Диапазон вариаций f_{Hb} , полученный по результатам анализа 120 спектров отражения кожи (30 добровольцев и 4 анатомических участка) составляет 0.2%–5.1%, что находится в полном соответствии с результатами независимых исследований [14–16]. Найденные значения сатурации венозно-артериального гемоглобина также имеют разумные значения и согласуются с литературными данными [17, 18].

Наиболее надежные данные по параметру ν получены в работах [19, 20] методом фотометрии с использованием интегрирующих сфер. Согласно этим данным $\nu = 1.21$ и 1.27 соответственно, что достаточно близко к значениям ν , указанным в табл.2. Таким образом, разработанная аналитическая модель спектра диффузного отражения кожи позволяет получать вполне корректные оценки ее БФП, причем в реальном масштабе времени.

Следует отметить, что рассматриваемые измерения, проводимые для участков кожи с пульсирующим изменением объема кровеносных сосудов (вследствие сердечных сокращений), позволяют также определять сатурацию артериального гемоглобина. Кардиоритм кровотока в артериях модулирует детектируемые сигналы, поэтому, измеряя спектры отражения света в различные моменты времени t , можно отслеживать динамику параметров $F_{\text{тHb}}(t)$ и $S(t)$ в исследуемой ткани. Параметр S можно

представить в виде линейной комбинации сатураций венозного (S_v) и артериального (S_a) гемоглобина:

$$S(t) = \frac{S_v F_{\text{тHb}}^v + S_a(t) F_{\text{тHb}}^a(t)}{F_{\text{тHb}}^v + F_{\text{тHb}}^a(t)}, \quad (11)$$

где $F_{\text{тHb}}^v$ и $F_{\text{тHb}}^a$ – концентрация венозного и артериального гемоглобина в ткани. Из уравнения (11) для моментов времени t_0 и t_i получаем

$$\Delta(SF_{\text{тHb}})_i = S_a \Delta(F_{\text{тHb}})_i, \quad (12)$$

где $\Delta(F_{\text{тHb}})_i = F_{\text{тHb}}(t_i) - F_{\text{тHb}}(t_0)$; $\Delta(SF_{\text{тHb}})_i = S(t_i)F_{\text{тHb}}(t_i) - S(t_0)F_{\text{тHb}}(t_0)$. В целях повышения устойчивости метода определения S_a к погрешностям оптических измерений и влиянию контакта волоконно-оптического катетера с исследуемой тканью измерения параметров $F_{\text{тHb}}$ и S предпочтительнее выполнять для $N > 2$ моментов времени t_i . В этом случае для решения переопределенной системы уравнений (12) используется метод наименьших квадратов:

$$S_a = \frac{\sum_{i=1}^N \Delta(F_{\text{тHb}})_i \Delta(SF_{\text{тHb}})_i}{\sum_{i=1}^N \Delta(F_{\text{тHb}})_i^2}. \quad (13)$$

При практической реализации предлагаемого метода спектры отражения кожи снимались с временным разре-

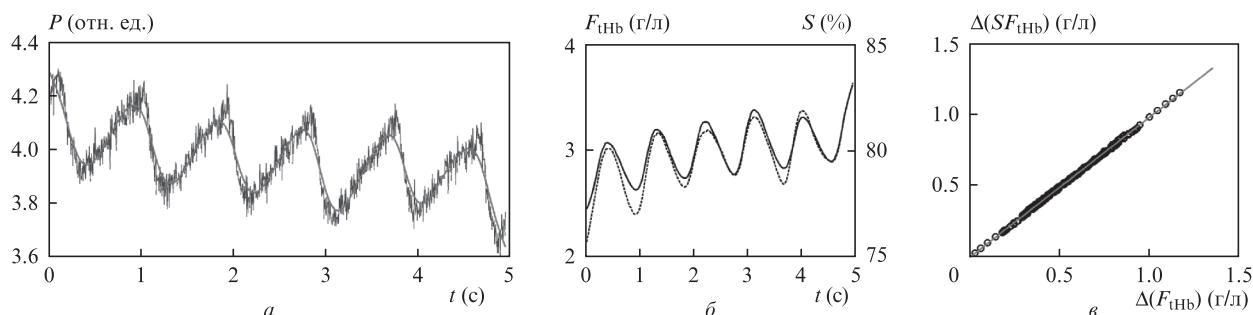


Рис.4. Результаты эксперимента по определению степени оксигенации артериальной крови – временная развертка сигнала диффузного отражения кожи на $\lambda = 577$ нм и его аппроксимация кубическими сплайнами (а), зависимости восстановленных параметров $F_{\text{тнб}}$ (сплошная кривая) и S (пунктир) от времени (б) и аппроксимация совокупности экспериментальных точек ($\Delta(F_{\text{тнб}})$, $\Delta(SF_{\text{тнб}})$) зависимостью (12) (в).

шением 4.5 мс в течение 5 с. Для измерений использовался безымянный палец. Управление работой спектрометра осуществлялось персональным компьютером через USB-интерфейс с помощью специального программного обеспечения. О влиянии артериальных пульсаций на детектируемые оптические сигналы можно судить по рис.4,а, на котором представлена временная развертка сигнала на длине волны максимального различия коэффициентов поглощения окси- и деоксигемоглобина. Наряду с отчетливыми периодическими колебаниями сигнала виден также небольшой систематический сдвиг общего уровня сигнала, обусловленный нажимом измерителя на кожу добровольца. Этот сдвиг является главным источником погрешностей измерения оксигенации артериальной крови, поэтому при проведении измерений необходима фиксация оптоволоконного датчика на исследуемом участке кожи. Другим источником погрешностей являются шумы измерительного устройства. Для ослабления их влияния на результат измерений проводилось сглаживание временных значений сигналов P_i кубическими сплайнами $f(t_i)$, минимизирующими функционал вида

$$\gamma \sum_{i=1}^N |P_i - f(t_i)|^2 + (1 - \gamma) \int_{t_{\min}}^{t_{\max}} \left| \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x^2} \right|^2 dx, \quad (14)$$

где γ – параметр сглаживания ($\gamma = 0-1$); $[t_{\min}, t_{\max}]$ – временной интервал. Первое слагаемое в (14) представляет собой невязку между P_i и $f(t_i)$, второе – отвечает за гладкость функции $f(t)$ в пределах интервала $[t_{\min}, t_{\max}]$. Параметр γ регулирует соотношение между гладкостью искомой функции и невязкой измерений. Выбор γ в общем случае определяется уровнем ошибок измерений. В нашем случае оптимальное сглаживание экспериментальных сигналов, без существенной потери содержащейся в них информации, достигалось при $\gamma = 0.99$.

Процедура сглаживания выполнялась для всех спектральных участков в диапазоне 450–800 нм. Полученные в результате функции $f(\lambda, t)$ позволяют рассчитать спектр ОС кожи в любой момент времени. Параметры $F_{\text{тнб}}$ и S восстанавливались для 200 значений t , равномерно распределенных на интервале 0–5 с. При поиске модельных параметров, обеспечивающих минимум невязки (10), в качестве начального приближения использовалось решение задачи минимизации для предыдущего момента времени, что позволило значительно уменьшить вычислительные затраты и время обработки экспериментальных данных. Восстановленные зависимости $F_{\text{тнб}}(t)$ и $S(t)$ представлены на рис.4,б. Поскольку приток-отток артериальной крови

(с высокой степенью оксигенации) в исследуемый объем ткани приводит к увеличению-уменьшению концентрации гемоглобина и степени оксигенации смешанной (венно-артериальной) крови, то колебания параметров $F_{\text{тнб}}$ и S являются синхронными, что и подтверждают представленные зависимости.

На основе зависимости $F_{\text{тнб}}(t)$ выбирается момент времени t_0 , соответствующий минимальному содержанию гемоглобина в ткани, и относительно него вычисляются приращения $\Delta(F_{\text{тнб}})$ и $\Delta(SF_{\text{тнб}})$. Данные приращения сопоставлены на рис.4,в. Все точки располагаются вблизи прямой (12), соответствующей $S_a = 0.97$. Следует отметить, что, несмотря на значительный разброс параметров $F_{\text{тнб}}$ и S для кожи добровольцев, значения S_a , рассчитанные по зависимостям $F_{\text{тнб}}(t)$ и $S(t)$ для каждого добровольца, лежат в узком диапазоне, соответствующем физиологическим данным здорового человека, – 0.94–0.99. Этот факт еще раз подтверждает корректность оценок параметров БФП кожи с использованием разработанной модели.

5. Заключение

Разработана модель спектра диффузного отражения кожи человека, позволяющая с высокой точностью рассчитывать оптические сигналы, детектируемые вне области облучения кожи, с учетом ее показателя преломления, фактора анизотропии рассеяния и различающихся коэффициентов поглощения эпидермиса и дермы. Данная модель является основой для количественной интерпретации экспериментальных данных, получаемых на основе коммерчески доступных спектрофотометров с фиксированным расстоянием между источником и приемником излучения. По данным таких оптических измерений можно надежно определять концентрации билирубина и основных производных гемоглобина (окси- и деоксигемоглобина) в тканях кожи, а также структурный параметр ткани, характеризующий размер ее эффективных рассеивателей. При этом диагностические возможности рассматриваемых измерений могут быть расширены путем увеличения измерительной базы, т.е. расстояния между облучающим и детектирующим световодами. Это позволит повысить чувствительность детектируемых сигналов к малым вариациям как основных форм гемоглобина, так и дисгемоглобинов (карбоксии-, мет- и сульфгемоглобина), что, в свою очередь, даст возможность выявлять и диагностировать различные патологические состояния организма человека.

1. Zonios G., Perelman L.T., Backman V., Manoharan R., Fitzmaurice M., Dam J.V., Feld M.S. *Appl. Opt.*, **38**, 6628 (1999).

2. Bard M.P.L., Amelink A., Noordhoek Hegt V., Graveland W., Sterenborg H.J.C.M., Hoogsteden H.C., Aerts J.G.J.V. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **171**, 1178 (2005).
3. Zonios G., Dimou A. *Opt. Express*, **14**, 8661 (2006).
4. Bigio I.J., Reif R., A'Amar O. *Detecting optical properties of a turbid medium*. Pat. №US 2010/0042005 A1.
5. Spliethoff J.W., Evers D.J., Klomp H.M., van Sandick J.W., Wouters M.W., Nachabe R., Lucassen G.W., Hendriks B.H.W., Wesseling J., Ruers T.J.M. *Lung Cancer*, **80**, 165 (2013).
6. Stelzle F., Adler W., Zam A., Tangermann-Gerk K., Knipfer C., Douplik A., Schmidt M., Nkenke E. *Surg. Innovation*, **19**, 385 (2012).
7. Hennessy R., Lim S.L., Markey M.K., Tunnell J.W. *J. Biomed. Opt.*, **18**, 037003-1 (2013).
8. Wang L., Jacques S.L., Zheng L. *Computers Methods and Programs in Biomedicine*, **47**, 131 (1995).
9. Лысенко С.А., Кугейко М.М. *Оптика и спектроскопия*, **114**, 276 (2013).
10. Du H., Fuh R.A., Li J., Corkan A., Lindsey J.S. *Photochem. Photobiol.*, **68**, 141 (1998).
11. PrahI S.A. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>.
12. Барун В.В., Иванов А.П. *Оптика и спектроскопия*, **96**, 1019 (2004).
13. PrahI S.A. <http://omlc.ogi.edu/spectra/PhotochemCAD/html/041.html>.
14. Jacques S.L. *Adv. Opt. Imaging Photon Migration*, **2**, 364 (1996).
15. Jacques S.L. <http://omlc.ogi.edu/news/jan98/skinoptics.html>.
16. Randeberg L.L., Bonesrønning J.H., Dalaker M., Nelson J.S., Svaasand L.O. *Lasers Surg. Med.*, **34**, 414 (2004).
17. Bargo P.R., PrahI S.A., Goodell T.T., Slevin R.A., Koval G., Blair G., Jacques S.L. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 034018-1 (2005).
18. Yudovsky D., Pilon L. *J. Biophotonics.*, **4**, 305 (2011).
19. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kochubey V.I., Tuchin V.V. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2543 (2005).
20. Salomatina E., Jiang B., Novak J., Yaroslavsky A.N. *J. Biomed. Opt.*, **11**, 064026-1 (2006).