

Осуществлена верификация предложенного метода идентификации параметров нелинейной схемы замещения ЭАК, которая показала, что при полиномиальной аппроксимации третьей степени нелинейной проводимости кожи для заданного диапазона изменения ЛИНК ЭАК погрешность расчета параметра  $g_0$  составляет менее 0,2 %;  $g_1$  – менее 0,065 %;  $g_2$  – менее 0,14 %;  $g_3$  – менее 4 %;  $C$  – менее 0,1 %.

Список литературы:

1. Electrical bioimpedance methods: applications to medicine and biotechnology / Edt. by Pere J. Riu, Javier Rosell, Romon Bragos, Oscar Casas. – The New York Academy of Science. New York, 1999.
2. Beetner D.G., Kapoor S., Manjunath S., Xiangyang Z., Stoecker W.V. Differentiation among basal cell carcinoma, benign lesions, and normal skin using electric impedance // IEEE Trans. on Biomed. Engin. 2003. Vol. 50. № 8. P. 1020-1025.
3. Zimlichman E., Kanevsky A., Shoenfeld Y. Diagnosing diseases by measurement of electrical skin resistance: A novel technique // ICEBI. 2007. IFMBE Proceedings. 17. P. 172-176.
4. Johnsen G.K., Martinsen O.G., Grimnes S. Water gradient and calibration of stratum corneum hydratin measurements // ICEBI. 2007. IFMBE Proceedings. 17. P. 158-160.
5. Kim Min Soo, Kwon In Su, Kim Hag Dong, Lim Geunbae. Characteristics of skin impedance for biological active points using dry electrode measurement system // ICEBI. 2007. IFMBE Proceedings. 17. P. 177-180.
6. Зарницин В.Г., Праузиц, М.Р., Чизмаджев Ю.А. Физические методы переноса нуклеиновых кислот в ткани и клетки // Биологические мембраны. 2004. Т. 21. № 5. С. 355-373.
7. Motoyama H. How to Measure and Diagnose the Functions of Meridians and Corresponding Internal Organs. – Japans, Tokyo, 1975. 195 p.
8. Всеволожский Л.А. Физико-технические аспекты рефлексотерапии / В кн.: Теория и практика рефлексотерапии. – Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1981. 272 с.
9. Min M., Pliquett U., Nacke T., Barthel A., Annus P., Land R. Signals in bioimpedance measurement: Different waveforms for different tasks // ICEBI. 2007. IFMBE Proceedings. 17. P. 181-184.
10. Хацаев Б.Д. Импеданс кожи и аналоговые мостовые устройства для его измерения // Медицинская техника. 1995. № 2. С. 20-23.
11. Шпунт В.Х. Динамические электрические свойства кожи человека // Медицинская техника. 1997. № 4. С. 38-47.
12. Инденбом В.А. Активация проводимости рогового слоя кожи под действием ионофоретического тока клетки // Биологические мембраны. 2002. Т. 19. № 3. С. 202-208.
13. Алдерсонс А.А. Механизмы электродермальных реакций. – Рига: Зинатне, 1985. 130 с.

Валерий Анатольевич Карпунин,  
канд. техн. наук, доцент,  
Артём Евгеньевич Косоруков,  
ассистент,  
кафедра «Биомедицинские  
технические системы»,  
факультет «Биомедицинская техника»,  
Московский государственный  
технический университет им. Н.Э. Баумана,  
г. Москва, e-mail: vak@bmstu.ru

Д.А. Рогаткин, А.В. Дунаев, Л.Г. Лапаева

## МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДОВ И ПРИБОРОВ НЕИНВАЗИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

### Аннотация

В статье предприняты первые шаги по систематизации и анализу наиболее существенных и специфичных метрологических терминов, понятий и определений, применимых к практике неинвазивной медицинской спектрофотометрии (НМС). Предложено использовать операциональный подход в метрологии для задачи разработки и создания полноценного метрологического обеспечения в НМС. С этих позиций рассмотрены некоторые ключевые особенности и аспекты оптических *in vivo* измерений в НМС, обосновано создание имитационных рабочих мер и введение в теорию и практику НМС понятия диагностического объема биоткани.

### Введение

Предметом исследования неинвазивной медицинской спектрофотометрии (НМС) являются прижизненные уровни накопления различных биохимических веществ в толще ткани, а также их динамика во времени [1]. Среди наиболее достоверно определяемых компонентов крови и клеточных биологических тканей сегодня в НМС рассматриваются: общий гемоглобин крови микроциркуляторного русла ( $Hb_t$ ), часто именуемый тканевым или транскутанным гематокритом ( $Ht_t$ ); его аналог – объемное кровенаполнение ( $V_b$ ) в зоне обследования; перфузия тканей кровью – индекс микроцир-

куляции, определяемый доплеровским методом ( $I_m$ ); процентное функциональное содержание (сатурация –  $SO_2$ ) оксигенированной фракции гемоглобина ( $HbO_2$ ) в артериальной (артериальная сатурация –  $S_aO_2$ ) или смешанной крови микроциркуляторного русла (тканевая, транскутанная сатурация –  $S_tO_2$ ); меланин кожи; билирубин; жир; вода и ряд других молекул и веществ [2]-[4]. Строго говоря, в соответствии с [5] такие диагностические приборы должны относиться к средствам измерений медицинского назначения (СИМН), поэтому помимо разработки общих инженерных основ функционирования и проектирования таких систем [6]-[8] в НМС необходимо создание полноценной систе-

мы метрологического обеспечения как приборов, так и методик измерений в целом [9], [10].

Как известно, источниками, на которых базируется система единства измерений, являются: строгая и однозначная терминология, стандартизация методов и средств измерений, единая система мероприятий по калибровке и поверке средств измерений [11]-[13]. Если не принимать во внимание исторически самую первую диагностическую технологию в НМС – пульсоксиметрию, а также соответствующий ГОСТ [14], то применительно к другим методам и приборам метрологические аспекты измерений начали активно обсуждать в литературе только в последние 3-5 лет. Одной из первых публикаций в этом направлении можно считать работу [15]. Более широко ряд вопросов метрологии в НМС рассматривался в [16]. За рубежом в последнее время часто можно встретить публикации по исследованию точности и разброса результатов измерений в оптической тканевой оксиметрии (ОТО) [17], [18], а также статьи, посвященные созданию модельных имитационных сред (фантомов биотканей) для настройки и поверки приборов НМС [2], [19]. Но ни в этих, ни в других публикациях на данную тему пока не затрагивались системно общие теоретические основы метрологического обеспечения разных методов и приборов в НМС, вопросы их метрологической специфики, классификации, наиболее значимых метрологических характеристик и т. п.

Возможно в нашей стране это связано с тем, что сегодня методы и приборы НМС относят при государственной регистрации не к СИМН, а к так называемым приборам *индикаторного типа* [9], для которых не создано пока аттестованных первичных и вторичных средств измерений (мер, эталонов, шкал) и к которым соответственно не предъявляются никакие жесткие метрологические требования<sup>1</sup>. Тем не менее многие вопросы точности, разброса, достоверности и сходимости результатов разных методов и приборов в НМС суть вопросы метрологические. Без их решения ожидать в НМС устойчиво воспроизводимых и клинически значимых диагностических результатов в широком смысле этого слова весьма сложно. Поэтому в данной статье предприняты первые шаги по систематизации и анализу применимых к НМС, наиболее существенных и специфичных в НМС метрологических терминов, понятий и определений, а также рассмотрены некоторые ключевые аспекты оптических *in vivo* измерений применительно к проблеме разработки для НМС полноценного и научно обо-

снованного метрологического обеспечения.

### Операциональный подход и классификация измерений

Одним из ключевых вопросов в теоретической метрологии является однозначность терминологии и классификации измерений в том или ином измерительном процессе [12]. Но здесь надо сразу оговориться, что даже без привязки к конкретным типам приборов и методам измерений сегодня у профессионалов в этой области ввиду незаконченного переходного периода, связанного с внедрением в нашей стране международной системы стандартизации, еще нет полного единства позиций по целому ряду основополагающих терминов и определений и в первую очередь по оценке характеристик точности измерений. В настоящее время существуют два равноправных подхода к этой оценке. Один основан на международных понятиях и терминах, используемых в [20], а другой – на понятиях и терминах, применявшихся ранее в основополагающих государственных нормативных документах [21]. Одним из принципиальных отличий этих двух подходов является описание точности измерений. Для выражения точности в новом подходе отсутствует понятие *погрешности измерений*. Вместо него используется понятие *неопределенности измерений*, под которым понимают неполное знание значений измеряемой величины [22]. Таким образом, для достижения смысловой однозначности приходится теперь с самого начала в любой метрологической задаче обосновывать свой выбор в пользу того или иного варианта. В этом плане наиболее обоснованным нам представляется так называемый *операциональный подход* [23], при котором смысловое определение каждого понятия в метрологии следует ставить в зависимость от тех операций, которые осуществляются с данным понятием при измерениях. Многие понятия в метрологии суть понятия эмпирические. Они относятся к объективно наблюдаемым и измеряемым величинам. Часто нельзя точно определить значение какого-либо параметра или критерия в метрологии, пока однозначно не определена вся последовательность операций по его применению и/или измерению (оценке) в данной конкретной ситуации.

Рассмотрим с этой операциональной точки зрения, опираясь на данные работ [6]-[10], обобщенную схему (*рис. 1*) и процесс измерений в НМС на примере наиболее часто используемых измерений в «отраженном»<sup>2</sup> свете [2]. В диагностическом приборе излучение с длиной волны  $\lambda$  мощностью  $P_{изл}(\lambda)$

<sup>1</sup> Приборы индикаторного типа – диагностические приборы, позволяющие оценивать относительные уровни регистрируемых показателей и общие тенденции в динамике измеряемых показателей во времени без строгой привязки к их абсолютным и размерным значениям.

<sup>2</sup> Термин «отражение» в физике обычно применяется для обозначения процесса на границе раздела сред. В подавляющем же большинстве диагностических схем НМС регистрируется не отраженное, а обратно рассеянное излучение [16]. Поэтому более грамотно было бы говорить об измерениях в обратно рассеянном свете. Тем не менее в российской литературе по НМС по непонятным для авторов причинам чаще используется именно термин «отражение».

от источника излучения 1 доставляется посредством оптической системы освещения 2, например посредством оптоволокну, к обследуемому биологическому объекту (БО) 3. Внутри БО попадающее туда излучение претерпевает многократные рассеяния (переотражения) на границах неоднородностей анатомической и клеточной структур и частично поглощается составляющими БО веществами: водой, меланином, гемоглобином крови и т. д. Часть ослабленного за счет поглощения и рассеяния излучения, вследствие многократных актов рассеяния, снова выходит на поверхность БО, составляя так называемый поток обратно рассеянного излучения  $F_{BS}$ . С помощью системы сбора и транспортировки излучения 4 часть  $F_{BS}$  от БО мощностью  $P_{пр}(\lambda) < P_{изл}(\lambda)$  доставляется в блок регистрации диагностического прибора и в общем упрощенном случае направляется на фотоприемник 5 – первичный измерительный преобразователь (ПИП). Он осуществляет преобразование оптического сигнала  $P_{пр}(\lambda)$  в напряжение  $U(\lambda)$ . Далее электрический полезный сигнал  $U(\lambda)$  проходит аналоговую обработку (усиление, фильтрацию) в электронном блоке 6, оцифровывается и передается в компьютер 7 для последующей математической обработки. В ряде случаев, как, например, в пульсоксиметрии, источники излучения и фотоприемник могут располагаться непосредственно на поверхности БО, т. е. могут отсутствовать системы транспортировки излучения 2 и 4, но это не меняет общности приведенных выше рассуждений для спектрофотометрии в «отраженном» свете.

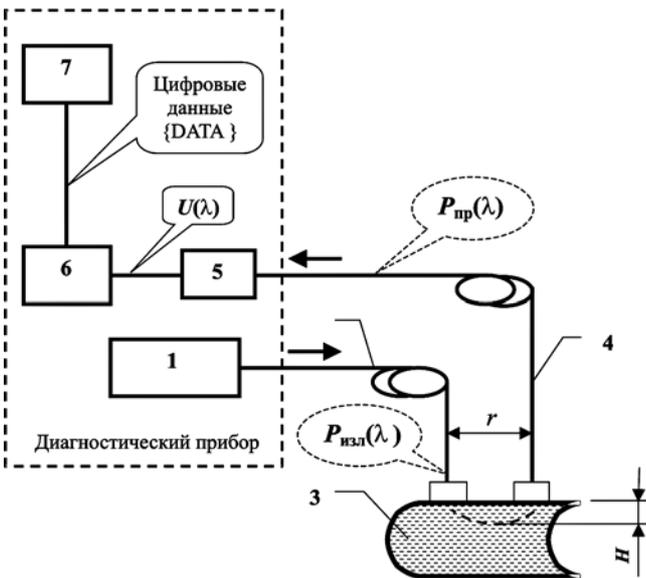


Рис. 1. Обобщенная схема измерений «на отражение» в НМС

Методика измерений и основные манипуляции с прибором для врача сводятся к закреплению датчиков 2 и 4 на теле пациента и записи диагностических показателей в течение необходимого интервала времени (обычно 2...3 мин). После этого датчики перемещают на другую анатомо-топографическую область на теле пациента, например, на

соседнюю здоровую (интактную) ткань, и вся процедура записи повторяется еще раз для последующего *сравнительного* анализа. После проведения пациенту какой-либо лечебной процедуры, спустя сутки, неделю, месяц или через другой интервал времени, все измерения повторяются по другим показаниям для регистрации динамики показателей в процессе курса лечения (курса наблюдения за пациентом).

Как показывают результаты последних исследований [6], тестируемый БО, с точки зрения структурно-функциональной модели диагностического процесса, может быть представлен в этой схеме спектрально-нелинейным оптическим фильтром, который преобразует падающую на него мощность  $P_{изл}(\lambda)$  в мощность вторичного излучения  $P_{пр}(\lambda)$ , что математически равнозначно умножению исходного оптического сигнала на некоторую безразмерную функцию кодирования  $B(\lambda)$ , зависящую от оптико-физических и медико-биологических параметров (МБП) БО, а также от условий освещения и приема излучения. В качестве примера  $B(\lambda)$  можно привести известное выражение, полученное на основе диффузионного приближения для полубесконечной среды [2]:

$$B(\lambda) = \frac{z_0 A}{2\pi} \cdot \left[ \frac{\mu_d}{r^2 + z_0^2} + \frac{1}{(r^2 + z_0^2)^{3/2}} \right] \times \exp[-\mu_d (r^2 + z_0^2)^{1/2}], \quad (1)$$

где  $z_0 = 1 / \mu'_s$  – эффективная длина;  $A$  – площадь детектора;  $r$  – расстояние между источником и приемником (так называемая *база измерений*);  $\mu_d = [3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)]^{1/2}$ ;  $\mu'_s = (1 - g)\mu_s$ ;  $g = g(\lambda)$  – фактор анизотропии;  $\mu_s = \mu_s(\lambda)$  и  $\mu_a = \mu_a(\lambda)$  – транспортные коэффициенты рассеяния и поглощения соответственно. Зависимость  $g$ ,  $\mu_s$  и  $\mu_a$  от МБП позволяет определять  $B(\lambda)$  на разных длинах волн, оценивать разные МБП у испытуемого. Такая оценка может выполняться и по результатам динамических наблюдений  $B(\lambda)$  при изменении МБП, скажем, в про-

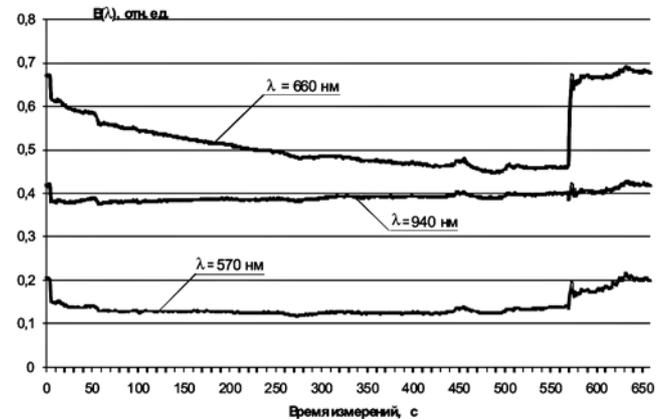


Рис. 2. Пример экспериментально регистрируемых  $B(\lambda)$  оптическим оксиметром «Спектротест» в процессе окклюзионной пробы на пальце руки испытуемого: начало окклюзии – 5-я секунда; конец – 570-я секунда

цессе выполнения функциональных нагрузочных тестов и проб. Пример регистрации динамики  $V(\lambda)$  на разных длинах волн в ОТО в эксперименте с окклюзией представлен на рис. 2.

Таким образом, согласно строгому операциональному подходу, в схеме измерений, представленной на рис. 1, соответствующей классической схеме электрических измерений неэлектрических величин [12], непосредственно измеряемой прибором первичной физической величиной является безразмерная функция кодирования сигнала  $V(\lambda)$ . Ее измерение (в отн. ед.) обычно выполняется методом сравнения  $P_{np}(\lambda)$  с аналогичным потоком, регистрируемым с «эталонной» светорассеивающей меры с известной  $V(\lambda)$ . Косвенно измеряемой исходной физической величиной может считаться и поток  $P_{np}(\lambda)$ , если в приборе производится вычисление, документирование и хранение размерной величины  $P_{np}(\lambda)$ . Измеряемой вторичной измерительной схемой внутри диагностического прибора, вторичной физической величиной, является напряжение  $U(\lambda)$  – выходной сигнал ПИП. Полученному массиву  $U(\lambda)$  в памяти компьютера соответствует массив размерных цифровых данных {DATA}, а все конечные МБП БО определяются на заключительном этапе измерений по {DATA} уже исключительно расчетным путем с использованием вычислительных и интерпретирующих алгоритмов, реализуемых программно [7]. То есть в НМС, по способу получения конечного диагностического результата, мы имеем дело с классическими косвенными совокупными или совместными измерениями, которым из-за сложности их реализации (операционально!) всегда присущи достаточно большие погрешности.

По характеру изменения во времени измеряемых величин в данном случае мы имеем дело, безусловно, с динамическими измерениями, т. е. измеряются в НМС меняющиеся во времени  $V(\lambda)$ ,  $P_{np}(\lambda)$  и соответствующие им массивы напряжений  $U(\lambda)$ . Например, даже если не принимать во внимание суточную или более длительную динамику показателей пациента, то большинство измеряемых МБП в НМС так или иначе связаны с параметрами микроциркуляции крови. Регуляция гемодинамики у человека осуществляется различными активными и пассивными механизмами и факторами [4], поэтому все параметры микрогемодинамики у здорового человека являются изменчивыми и квазиритмичными на отрезках времени от сотен до долей секунд и менее. Именно сильная вариабельность большинства показателей любого живого БО – специфический и отличительный признак всех биомедицинских измерений [13]. Он существенно усложняет, а иногда и делает невозможным проведение повторных контрольных измерений на одной и той же области обследования с одного и того же БО, как это обычно принято в физике и технике, что приводит к очень большим трудностям в оценке погрешностей и ошибок диагностики в НМС.

По способу представления результатов сегодня в НМС приходится сталкиваться в основном с условно абсолютными измерениями, когда результат

измерений выражается в некоторых условных, часто безразмерных, но абсолютных единицах. Это обусловлено как отсутствием в НМС эталонов единиц измеряемых величин, так и сложностью пересчета косвенно измеренных *in vivo* МБП в единицы прямых размерных величин. Например, пересчет  $Hb_t$  в параметр обычной концентрации гемоглобина с размерностью  $[г/м^3]$  или  $[мг/л]$  встретит определенную сложность при попытке вычислить тот объем биоткани (эффективный диагностический объем – ЭДО, см. ниже), с которого регистрировался в эксперименте параметр  $Hb_t$ . Аналогичные сложности возникают в лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Индицируемый в ЛДФ уровень перфузии тканью кровью пропорционален скорости движения по сосудам эритроцитов крови и их объемному содержанию в зоне обследования, т. е. мог бы измеряться в размерных единицах расхода  $Ht_t$ . Однако в объем обследования при ЛДФ попадает большое число сосудов разной иерархии – капилляры, артериолы, вены [4]. Скорость движения и количество эритроцитов в них разное, ЭДО, опять-таки, точно не известен, поэтому практически единственным выходом из положения для наблюдаемой величины  $I_m$  является использование условных «размерных» перфузионных единиц.

Однако ряд измерений, по способу представления результата в НМС, может быть сегодня сразу причислен и к классическим относительным измерениям. Это касается прежде всего оценки параметров транспорта кислорода в системе микроциркуляции. Само смысловое содержание, например, понятия фракционной сатурации ( $SO_2$ )  $HbO_2$  означает определение процентного (относительного) содержания  $HbO_2$  по сравнению с общим количеством гемоглобина в крови, т. е. с суммой всех его фракций [14]. Более того, относительность измерений вообще в целом типична для многих медицинских приложений. Большинство клиничко-лабораторных данных, скажем, всегда при анализе сравниваются (соотносятся) с данными нормы. Для НМС же важной отличительной особенностью является еще и возможность при локальных заболеваниях органов человека сразу находить на его теле симметричную здоровую область или близлежащий к патологии участок интактных тканей и проводить сравнительные, т. е. относительные, диагностические обследования. Соответственно относительность измерений в медицине в целом и в НМС в частности, возможно, носит и более фундаментальный характер [13], но это уже выходит за рамки данной статьи.

### Проблемы оценки и повышения точности измерений

Основная задача любого метрологического обеспечения – минимизация ошибок и погрешностей измерений [12] и соответственно уменьшение неопределенности в их конечных результатах. Поэтому в НМС правомерна постановка следующих вопросов. Какие узлы и блоки схемы рис. 1 в наибольшей степени определяют точность и достовер-

ность получаемого конечного результата? На метрологические характеристики (МХ) каких элементов конструкции прибора должно быть обращено основное внимание разработчиков при проработке вопросов точности измерений? Например, в нашей схеме, представленной на рис. 1, точность измерений  $U(\lambda)$  полностью определяется МХ электронных блоков 5 и 6. Эти блоки выполняются сегодня в большинстве случаев на основе серийно выпускаемых фотодиодов и аналогово-цифровых преобразователей с полностью нормируемыми, достаточно высокими и надежными МХ. Таким образом, очевидно, что не точностью измерений  $U(\lambda)$  ограничивается сегодня точность оцениваемых МБП в НМС. Более того, после блока 6 все последующие системные и программные средства (блок 7) в полной мере можно рассматривать здесь просто как средства обработки цифрового сигнала, вносящие лишь методические погрешности в конечный диагностический результат и требующие в общем случае уже не метрологической, а цифровой аттестации и поверки<sup>3</sup> [24]. Поэтому, с точки зрения снижения погрешностей в НМС, в рассматриваемой схеме измерений в первую очередь внимание надо обращать на МХ первичных элементов схемы (блоки 1-5), а также на их взаимодействие с объектом измерений.

Для многих биомедицинских измерений составляющие инструментальной погрешности, обусловленные взаимодействием средства измерения и БО, в результате чего происходит изменение свойств БО, являются определяющими. Примером таких изменений во время НМС могут служить нагрев тканей зондирующим излучением и температурный дрейф их оптических свойств или изменение функционального состояния той же системы микроциркуляции за счет действия оптического датчика на биоткань. Эта составляющая инструментальной погрешности, которую далее мы будем называть *интерактивной составляющей погрешности*, пока еще мало изучена, но ее вклад в общую погрешность измерений в НМС может оказаться достаточно весомым.

Основная же проблема заключается в том, что, за исключением очень редких случаев, в НМС точ-

но количественно оценить присущую тому или иному методу погрешность измерений чрезвычайно трудно. Как известно, по способу выражения погрешности делятся на абсолютные, относительные и приведенные [12]. *Абсолютная погрешность*, выражаемая в размерных единицах измеряемой величины, представляет собой разность между *измеренным* ( $X_{изм}$ ) и *действительным* ( $X_d$ ) значениями измеряемой величины. *Относительная погрешность* представляется отношением (в процентах) абсолютной погрешности к  $X_d$  или  $X_{изм}$  и т. д. Во всех этих определениях присутствует величина  $X_d$ , которая должна быть известна либо из теории, либо из эксперимента с использованием других методов и приборов, работающих на других принципах<sup>4</sup>. Теоретический расчет индивидуальных параметров пациента находится за гранью возможного. А никаких других методов и приборов, позволяющих сегодня более точно оценивать те же самые параметры, что регистрируются в НМС, для большинства оцениваемых в НМС параметров пока не создано.

В качестве примера интересно рассмотреть проблему оценки погрешности измерений для параметра  $S_tO_2$ . Казалось бы, настольные лабораторные оксиметры позволяют путем забора пробы крови более точно измерить  $SO_2$  у испытуемого. Однако, во-первых, при заборе крови меняются такие параметры, как давление и температура окружающей среды, а кровь начинает контактировать с воздухом, что влияет на ее насыщение кислородом; во-вторых, забор крови производится из какого-то одного конкретного сосуда (вены, артерии) в течение периода времени порядка 20...30 с с сильной стрессовой нагрузкой на сосуд, а параметр  $S_tO_2$  оценивается в НМС *in vivo* в нормальных физиологических условиях как средний по всему артериовенозному руслу в зоне обследования. Произвести без стресса забор всей и именно той крови, что находилась в зоне «досягаемости» оптического оксиметра, с соблюдением точного соотношения между ее артериальной и венозной компонентами, очень трудно. Поэтому говорить о знании действительных значений  $S_tO_2$  можно только с большой долей натяжки.

<sup>3</sup> Имеется в виду, что расчетные алгоритмы, в зависимости от выбранной физико-математической модели явления, вносят в результат измерений ту или иную систематическую погрешность. Снижение этой погрешности возможно лишь по мере создания более совершенных и точных моделей и алгоритмов. То есть требование достижения заданной точности измерений в НМС применительно к программным средствам равнозначно требованию использования тех или иных конкретных вычислительных моделей. На каждом этапе развития приборной базы измерений, особенно в такой молодой области как НМС, должны для этой цели существовать простые соглашения, какие модели и алгоритмы допустимы, а какие – нет. Цифровая аттестация и есть способ проверки, какие же модели и алгоритмы имеются в данном конкретном приборе.

<sup>4</sup> Иногда в публикациях  $X_d$  определяют как истинное значение измеряемой величины. Однако в большинстве практических задач истинное значение измеряемой величины неизвестно (иначе, зачем измерять?). Его, согласно [20], следует применять только в теоретических исследованиях. На практике же предлагается использовать некое действующее значение – значение, полученное каким-либо другим экспериментальным путем и настолько близкое к истинному значению, что в поставленной измерительной задаче оно может быть использовано вместо него. Но как его получить в отсутствие альтернативных методов измерений в [20] не сказано ни слова.

Выходом из сложившейся ситуации является использование теоретических представлений о величине ряда МБП в норме, а также об их относительной динамике при проведении различных нагрузочных тестов и проб. Например, в ОТО и ЛДФ можно использовать тесты с дыханием обедненной кислородом смесью, тест с артериальной окклюзией, с нагреванием, охлаждением [4]. Для каждого из этих тестов в теоретической физиологии примерно известны диапазоны изменения параметров микрогемодинамики [4], [25], что позволяет проводить калибровку приборов НМС в относительных единицах изменения МБП. Но, опять же, проблема точной количественной оценки погрешности измерений в этом случае так и остается нерешенной. А поскольку включение в любую техническую документацию методов испытаний с использованием человеческого материала недопустимо [14], все это еще более усложняет процедуры проведения приемо-сдаточных и квалификационных испытаний приборов НМС.

### Имитационные меры для градуировки и калибровки приборов

Альтернативой использованию человеческого материала могут служить имитаторы биотканей, моделирующие их оптические свойства. В смысле физики формирования регистрируемых сигналов, в НМС нет никакой разницы, обладает ли некоторой функцией кодирования  $B(\lambda)$  живой БО или ею обладает некий неживой объект, в том числе и не биологический, если сам вид функции  $B(\lambda)$  будет одним и тем же [27]. Эти соображения лежат в основе построения в НМС так называемых *оптических фантомов биотканей* [2], [19], которые представляют собой физические (не биологические) среды и устройства, моделирующие разные  $B(\lambda)$  в разных клинических ситуациях. По сути же, в смысле стандартной метрологической терминологии, такие фантомы есть не что иное, как *рабочие имитационные меры* (РИМ), предназначенные для хранения, воспроизведения и передачи физической величины функции  $B(\lambda)$ , соответствующей разным МБП БО в разных ситуациях нормы или патологии [26], [27]. Хотя термин «имитационные» и не является общепринятым в классической метрологии, нам представляется оправданным его введение в теорию. Он может служить для отличия таких не биологических РИМ от натуральных мер, которые могут быть изготовлены на основе реальных образцов биотканей.

Каждой отдельной РИМ теоретически можно присвоить номинальные значения моделируемых ею функций  $B(\lambda)$ . В этом случае открывается возможность создания унифицированной методики калибровки приборов НМС, количественной оценки по отношению к номинальным значениям  $B(\lambda)$  методических и инструментальных погрешностей измерений в НМС (за исключением, быть может, интерактивной составляющей погрешности), проверки воспроизводимости результатов с течением времени, в разных лабораториях (межлаборатор-

ная сходимость), клиниках и т. д. Более того, в дальнейшем такие меры могут пройти государственную аттестацию в качестве стандартизованных средств измерений, что не только полностью снимет проблему использования человеческого материала в технологическом процессе, но и откроет стандартный путь к созданию государственных эталонов измеряемых в НМС МБП.

Примером уже используемых РИМ в НМС могут служить меры для оксиметра «Спектротест», представленные на *рис. 3* [27]. Основу мер составляет доступный и легко обрабатываемый механически светорассеивающий материал – фторопласт ФТ-4 по ГОСТ 14906-77. Он не поглощает воду, химически стоек ко всем щелочам и кислотам, обладает высокой теплостойкостью и т. д., что делает его удобным в изготовлении стабильных во времени РИМ. Дополнительные светорассеивающие и поглощающие свойства БО, а также слоистая структура тканей БО моделируются в этих мерах набором оптических полимерных пленок с разными спектральными оптическими свойствами по поглощению, рассеянию и флуоресценции, что позволяет компоновать из них, по типу слоеного пирога, различные варианты имитационных мер для фактически любых приложений в НМС.

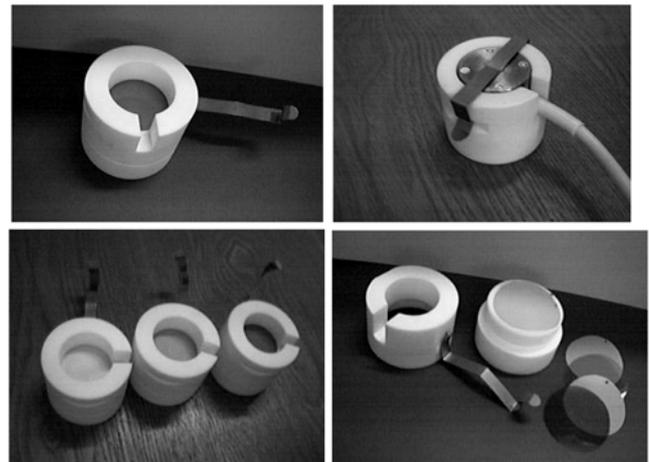


Рис. 3. Внешний вид и конструкция рабочих имитационных мер для градуировки и калибровки неинвазивного тканевого оксиметра «Спектротест»

### Эффективный диагностический объем

Если же говорить о точной количественной регистрации объемной концентрации различных биохимических веществ в толще ткани, то у врача должна быть возможность при каждом измерении точно оценивать тот *эффективный диагностический объем* (ЭДО) БО, из которого приходит в систему регистрации основной полезный сигнал  $P_{np}(\lambda)$ . При развитии в тканях любых нарушений, вызванных заболеванием, их ЭДО будет меняться вследствие изменений в кровенаполнении в области обследования, изменений оптических свойств крови и т. п. В общем случае ЭДО будет разным для области патологии и интактных (реперных) тканей, поэтому максимально точная оценка ЭДО в практике НМС является исключительно важной.

Сегодня понятие ЭДО не является еще строго определенным и общепринятым в литературе. В [9] ЭДО определяется как *эффективный объем биологической ткани в зоне обследования, который вносит в регистрируемый полезный оптический сигнал вклад по мощности излучения не менее  $P_{min}$ , где  $P_{min}$  оценивается по уровню 75...95 % общей мощности регистрируемого от биоткани излучения* (оценка сигнала по уровню 0,75 ( $P_{0,75}$ ), уровню 0,95 ( $P_{0,95}$ ) и т. д.). Это определение потенциально позволяет численно оценивать достигаемый в эксперименте ЭДО. В качестве иллюстрации рассмотрим простейшую задачу одномерного распространения излучения в светорассеивающей биоткани. Формулировка задачи (рис. 1) такова: найти такую эффективную глубину  $H$  среды распространения излучения с заданными погонными оптическими свойствами  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $\mu_p$  (соответственно поглощение, рассеяние и средняя транспортная плотность неоднородностей в среде [8]), с которой обратно рассеянное излучение  $P_{BSmin}(H)$ , регистрируемое прибором НМС, составляет по мощности долю  $\gamma = 0,9 \dots 0,95$  от общей мощности  $F_{BS}(\infty)$  обратно рассеянного излучения полубесконечной средой. То есть

$$P_{BSmin}(H) = \gamma \cdot F_{BS}(\infty), \quad (2)$$

где  $F_{BS}(\infty)$  – мощность обратно рассеянного излучения полубесконечной средой.

В простейшем случае отсутствия поглощения в среде ( $\mu_a = 0$ ) при единичном потоке внешнего освещения ( $F_0 = 1$ ) можно воспользоваться известными формулами [16]

$$F_{BS}(\infty) = F_0 = 1; \quad \mu_s = R\mu_p / (1 - R), \quad (3)$$

где  $R$  – коэффициент отражения излучения на границе неоднородностей внутри БО. Тогда регистрируемая прибором мощность  $P_{BSmin}(H)$  запишется в виде

$$P_{BSmin}(H) = F_0 \mu_s H / (1 + \mu_s H). \quad (4)$$

Откуда, объединяя уравнения (2), (3) и (4), легко получить

$$H = \gamma / \mu_s (1 - \gamma). \quad (5)$$

При типовых значениях  $R = 0,02 \dots 0,05$ ;  $\mu_p = 50 \dots 1000 \text{ см}^{-1}$  и соответственно  $\mu_s \approx 1 \dots 55 \text{ см}^{-1}$  эффективные значения  $H$  будут лежать в диапазоне 0,16...19,0 см. Необходимо особо подчеркнуть, что параметр  $\mu_s$ , как правило, является функцией длины волны излучения  $\lambda$ , поэтому в общем случае проведения диагностики на разных длинах волн для каждой отдельно взятой  $\lambda$  следует выделять и оценивать свой ЭДО.

Наличие поглощения излучения в среде существенно уменьшает величину ЭДО. Если воспользоваться точными аналитическими выкладками работы [8], то, опуская громоздкие промежуточные вычисления, конечные точные соотношения для

величины  $H$  (ЭДО в одномерной задаче) можно выразить в следующем виде:

$$H = \frac{1}{2\alpha} \cdot \ln \left[ \frac{\alpha(1 + \gamma) / (1 - \gamma) + \beta_1}{\alpha + \beta_1} \right], \quad (6)$$

где

$$\alpha = \sqrt{\beta_1^2 - \beta_2^2};$$

$$\beta_1 = \omega \cdot \frac{\mu_a - \mu_p \ln(1 - R) + \mu_p \ln(1 - \omega + \sqrt{\omega^2 - R^2} e^{-2\mu_a/\mu_p})}{\sqrt{\omega^2 - R^2} e^{-2\mu_a/\mu_p}};$$

$$\beta_2 = R \cdot e^{-\mu_a/\mu_p} \times$$

$$\times \frac{\mu_a - \mu_p \ln(1 - R) + \mu_p \ln(1 - \omega + \sqrt{\omega^2 - R^2} e^{-2\mu_a/\mu_p})}{\sqrt{\omega^2 - R^2} e^{-2\mu_a/\mu_p}};$$

$$\omega = \frac{1 - (1 - 2R) \cdot e^{-2\mu_a/\mu_p}}{2}.$$

Как видно, численная оценка ЭДО в этом случае несколько усложняется, однако современными вычислительными средствами она может быть также выполнена достаточно легко. Графики рис. 4 иллюстрируют фрагмент изменения величины  $H$  по уравнению (6) в зависимости от соотношений и значений параметров  $R$ ,  $\mu_a$  и  $\mu_p$  при  $\gamma = 0,95$ . Типовые значения  $H$  лежат здесь уже в диапазоне 1...8 мм, причем чем слабее регистрируемый сигнал (чем больше поглощение и меньше рассеяние света в БО), тем меньший ЭДО тестируется в эксперименте. Необходимо также учитывать, что для пространственных задач (не одномерных) значение ЭДО будет существенно зависеть и от так называемой *базы измерений*  $r$  по соотношению (1) (см. также рис. 1), которая становится одной из важнейших МХ любого диагностического прибора НМС.

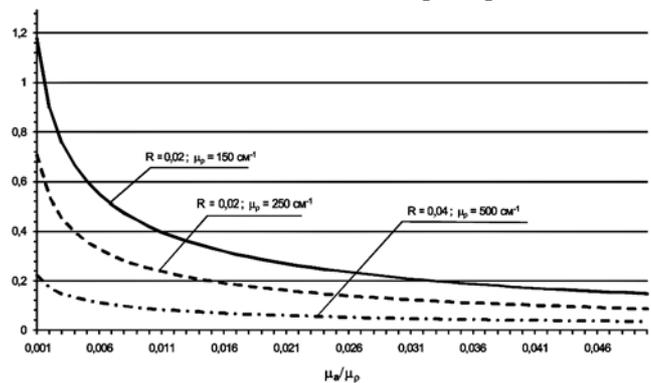


Рис. 4. Оценка величины  $H$  в одномерной задаче с многократным рассеянием и поглощением в зависимости от оптических свойств БО

### Заключение

Основу метрологического обеспечения методов и приборов НМС должны составить мероприятия, которые можно условно разбить на 4 больших группы. Первая группа мероприятий связана с созданием воспроизводимых по своим оптическим свойствам и стандартизованных эталонных мер, пригодных для проведения настройки, калибровки и по-

верки приборов НМС по унифицированным методикам без использования человеческого материала. Вторая группа мероприятий связана с исследованием уровней и источников возникновения инструментальных и методических погрешностей диагностики для разных методов и приборов НМС, а также с поиском путей их единого учета и минимизации. Третья группа мероприятий (задач) ориентирована на изучение феномена ЭДО в НМС и поиск путей теоретической и экспериментальной оценки степени его влияния на метрологические характеристики методов и приборов НМС. И четвертая группа задач касается вопросов разработки и создания унифицированных практических методик диагностики, которым могли бы следовать практикующие врачи в реальных ситуациях обследования пациентов в клиниках с различными нозологическими формами заболеваний или с подозрением на их наличие. Сюда же можно отнести и задачу стандартизации методов медицинской интерпретации совокупной диагностической информации, получаемой на основе сочетанного использования разных методов НМС, а также создание алгоритмов формирования интегрального диагностического заключения по результатам совокупных измерений. Только при решении в комплексе всех этих задач можно надеяться на развитие НМС до уровня стандартизированной диагностической технологии, удовлетворяющей всем требованиям современного здравоохранения.

**Представленная работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 08-02-00769а. Авторы также выражают свою признательность проф. С.Ф. Кондорфу за полезные замечания, уточнения и дополнения к первоначальному варианту статьи.**

#### Список литературы:

1. Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г. // Мед. техника. 2003. № 4. С. 31-36.
2. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2-х т. / Пер. с англ. под. ред. В.В. Тучина. – М.: Физматлит, 2007.
3. Laufer J et. al. // Phys. Med. Biol. 2007. Vol. 52. P. 141-168.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под. ред. А.И. Крупаткина и В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005.
5. ГОСТ Р 15.013-94: Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия.
6. Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г. // Биомед. радиоэлектрон. 2008. № 8-9. С. 89-97.
7. Рогаткин Д.А. // Мед. техника. 2004. № 2. С. 8-13.
8. Рогаткин Д.А. // Мед. техника. 2007. № 2. С. 10-16.
9. Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г., Быченков О.А. Вопросы метрологического обеспечения неинвазивных медицинских спектрофотометрических приборов и систем // Материалы VII Междун. научно-практ. конф. «Измерение, контроль, информатизация» (ИКИ-2006). – Барнаул: АГТУ им. И.И.Ползунова, 2006. С. 119-122.
10. Лапаева Л.Г., Рогаткин Д.А., Быченков О.А. Разработка системы метрологического обеспечения неинвазивной медицинской спектрофотометрии: основные задачи и этапы // В сб.: Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии. Доклады VIII Межд. научн.-техн. конф. «ФРЭМЭ-2008», кн. 2. – Владимир: Собор, 2008. С. 83-86.
11. ГОСТ 16263-70 Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Термины и определения.
12. Раннев Г.Г., Тарасенко А.П. Методы и средства измерений / Уч. для вузов. – М.: Академия, 2003.
13. Опалев А.А., Эмануэль В.Л. Основы медицинской метрологии. – СПб: СИГМУ им. И.П. Павлова, 1999. 96 с.
14. ГОСТ Р ИСО 9919-99 Оксиметры пульсовые медицинские. Технические требования и методы испытаний.
15. Рогаткин Д.А., Приснякова О.А. и др. // Измерит. техника. 1998. № 7. С. 58-61.
16. Рогаткин Д.А. Аппаратное, программное и методическое обеспечение неинвазивной спектрофотометрической диагностики / Дисс. ... д.т.н. – М.: МОНИКИ, 2004. 405 с.
17. Nelson L.A. et. al. // J. of Biomed. Opt. 2006. (064022). 11(6).
18. Zhou C., Choe R. et. al. // J. of Biomed. Opt. 2007 (051903). 12(5).
19. Pogue B.W., Patterson M.S. // J. of Biomed. Opt. 2006 (041102). 11(4).
20. РМГ 29-99 Метрология. Основные термины и определения. – М.: ВНИИМС им. Д.И. Менделеева, 2000 (с изменениями 2005 г.).
21. ГОСТ 8.381-80 Государственная система обеспечения единства измерений. Эталоны. Способы выражения погрешностей.
22. РМГ 43-2001 Государственная система обеспечения единства измерений. Применение «Руководства по выражению неопределенности измерений». – М.: ВНИИМС им. Д.И. Менделеева, 2001.
23. Колосницын Н.И., Кононогов С.А. // Измерит. техника. 2006. № 8. С. 3-5.
24. Гуровцев А. // Современные технологии автоматизации. 2008. № 1. С. 25-28.
25. Физиология человека. В 3-х т. / Пер. с англ. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996.
26. Мосягин Г.М., Немтинов В.Б., Лебедев Е.Н. Общая теория оптико-электронных систем. – М.: Машиностроение, 1990.
27. Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г. Простые рабочие эталоны для калибровки и поверки приборов в неинвазивной медицинской спектрофотометрии: теория и пример реализации // Материалы IX Междун. научно-практ. конф. «Измерение, контроль, информатизация» (ИКИ-2008). – Барнаул: АГТУ им. И.И.Ползунова, 2008. С. 145-149.

Дмитрий Алексеевич Рогаткин,  
д-р техн. наук, зав. лабораторией  
медико-физических исследований,  
ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва,  
Андрей Валерьевич Дунаев,  
канд. техн. наук, доцент,  
кафедра «Приборостроение,  
метрология и сертификация»,  
ГОУ ВПО ОрелГТУ, г. Орел,  
Людмила Геннадьевна Лапаева,  
канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,  
ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, e-mail: medphys@monikiweb.ru