

# Оптимизация спектральных и энергетических параметров лазерной терапии неонатальной желтухи

С. А. Лысенко, М. М. Кутейко

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь; e-mail: lisenko@bsu.

Предложен неинвазивный метод контроля эффективности фотохимических процессов, протекающих в коже новорожденного во время фототерапии желтухи, позволяющий оценивать эффективность лечения с использованием конкретной терапевтической установки и оптимизировать освещенность кожи пациента. Метод основан на измерениях спектров диффузного отражения кожи пациента до начала и в процессе лечения, сверхбыстрых алгоритмах расчета потоков многократно рассеянного кожей излучения и аналитической модели процесса фотоизомеризации билирубина (с учетом ZZ-билирубина, ZE-билирубина и люмирубина). Показано, что для достижения максимальной эффективности фототерапии следует использовать светодиодные источники с максимумом излучения в диапазоне 484—496 нм.

**Ключевые слова:** неонатальная желтуха, лазерная терапия, кожа, оптические параметры, спектр диффузного отражения.

## Введение

Желтуха развивается у новорожденных в результате накопления в крови и, как следствие, в тканях кожного покрова избыточного количества молекул ZZ-билирубина — токсичного пигмента, образующегося из гемоглобина в результате разрушения эритроцитов. Наиболее распространенный метод лечения гипербилирубинемии — фототерапия, в ходе которой происходит изомеризация находящихся в ней ZZ-молекул с образованием малотоксичных фотоизомеров — ZE, EZ и LR (люмирубин). EZ-билирубин, поглощая квант излучения, впоследствии также трансформируется в LR. Молекулы LR существенно более гидрофильны по сравнению с молекулами ZZ-билирубина и его конфигурационными изомерами, поэтому он хорошо растворяется в воде и легко выводится из организма.

В настоящее время в медицинской практике отсутствует стандартизированный метод проведения фототерапии желтухи. Установки для фототерапии разнообразны, как и используемые в них источники излучения. В ряде случаев современная фототерапия характеризуется низкой эффективностью и сопряжена с вредными побочными эффектами передозировки. Это обуславливает актуальность разработки методов мониторинга эффективности фототерапии желтухи, позволяющих выбирать оптимальные для пациента спектральные и энергетические параметры излучения.

## 1. Метод определения скорости изомеризации билирубина

Предлагаемый метод определения скорости фотоизомеризации билирубина включает в себя нахождение спектральной характеристики источника излучения  $D(\lambda)$ ; измерение спектра диффузного отражения (ДО) света от кожи пациента; определение оптических и геометрических параметров кожи, влияющих на перенос в ней излучения, путем минимизации невязки между спектрами ДО кожи, измеренным и рассчитанным в рамках модели переноса излучения в коже; вычисление распределения плотности излучения  $\Phi(z, \lambda)$  по глубине кожи  $z$  в спектральном диапазоне фототерапевтического излучения  $[\lambda_1, \lambda_2]$  при единичной освещенности поверхности кожи в соответствии с ее найденными оптическими и геометрическими параметрами; определение скорости трансформации токсичного ZZ-билирубина в нетоксичный и водорастворимый фотоизомер LR на основе выражения:

$$M_{LR} = \frac{C_{TB}\lambda}{L_d N_\mu h c} \frac{\int_{z_1}^{z_2} dz \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \Phi(z, \lambda) D(\lambda) \varepsilon_{ZZ}(\lambda) \varphi_{LR}(\lambda) d\lambda}{1 + \int_{z_1}^{z_2} dz \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \Phi(z, \lambda) D(\lambda) \varepsilon_{ZZ}(\lambda) \varphi_{ZE}(\lambda) d\lambda \left/ \int_{z_1}^{z_2} dz \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \Phi(z, \lambda) D(\lambda) \varepsilon_{ZE}(\lambda) \varphi_{ZZ}(\lambda) d\lambda \right.}, \quad (1)$$

где  $\varepsilon_{ZZ}$  и  $\varepsilon_{ZE}$  — молярные коэффициенты поглощения фотоизомеров билирубина ZZ и ZE ( $\text{см}^{-1}/\text{мкМ}$ );  $\varphi_{ZE}$ ,  $\varphi_{ZZ}$ ,  $\varphi_{LR}$  — квантовые выходы процессов фотоизомеризации  $ZZ \rightarrow ZE$ ,  $ZE \rightarrow ZZ$  и  $ZZ \rightarrow LR$  соответственно;  $h = 6.63 \cdot 10^{-34}$  Дж · с — постоянная планка;  $c = 3 \cdot 10^{10}$  см/с — ско-

рость света;  $N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$  моль<sup>-1</sup> — число Авогадро;  $L_e$  и  $L_d$  — геометрические толщины эпидермиса и дермы;  $z_1 = L_e$ ;  $z_2 = L_e + L_d$ .

Концентрацию билирубина в ткани  $C_{TB}$  можно определять неинвазивно на основе измерений спектральных или спектрально-пространственных характеристик ДО ткани [1]. Предложенные решения соответствующих прямых и обратных задач, позволяют выполнять обработку данных измерений в реальном времени и с высокой точностью. Для быстрого расчета плотности излучения в коже  $\Phi(z, \lambda)$  может с успехом использоваться полуаналитический метод, предложенный в работе [2]. Точность такого расчета сравнима с точностью метода Монте-Карло, однако вычислительные затраты методов отличаются на несколько порядков.

Аналитическая модель спектра отражательной способности кожи, измеряемой при наличии базы между источником и приемником излучения, предложена в [3]. Модельными параметрами являются показатель преломления кожи; транспортный коэффициент рассеяния соединительной ткани при  $\lambda = 400$  нм; доля рассеяния  $M_i$  в общем рассеянии ткани при  $\lambda = 400$  нм; параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния  $M_i$ ; толщина эпидермиса; объемная концентрации меланина в эпидермисе; объемная концентрация капилляров в дерме; средний диаметр капилляров; молярная концентрация общего гемоглобина в крови; степень оксигенации крови, концентрации ZZ- и ZE-билирубина в кровеносных сосудах дермы. Отношение концентраций общего билирубина в крови и в окружающей ткани положим равным 5. В общем случае это отношение зависит от скорости фотоизомеризации билирубина и скорости диффузии билирубина через стенки кровеносных сосудов, однако, учитывая малость влияния билирубина в крови на световое поле в коже по сравнению с билирубином в тканях дермы, для этого параметра можно использовать фиксированное значение.

## 2. Анализ эффективности метода

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

Результаты, представленные на рис. 1, б, демонстрируют существенную зависимость эффективности фототерапии от параметров светорассеяния и пигментации кожи новорожденного. Экранирующее влияние меланина и гемоглобина проявляется в уширении спектра  $M_{LR}(\lambda)$  и снижении скорости изомеризации билирубина. Влияние рассеяния не приводит к существенному изменению формы спектра  $M_{LR}(\lambda)$ , однако вызывает изменение абсолютных значений  $M_{LR}(\lambda)$ . Интересно отметить, что все представленные спектры  $M_{LR}(\lambda)$  имеют максимум вблизи  $\lambda = 490 \pm 6$  нм и его положение слабо зависит от структурно-морфологических параметров кожи. В связи с этим для достижения максимальной эффективности фототерапии неонатальной желтухи можно рекомендовать использовать полупроводниковые лазеры из этого спектрально-

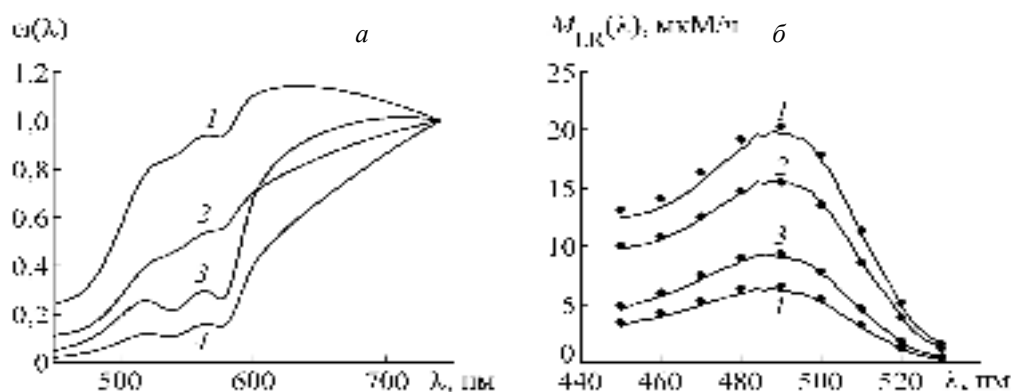


Рис. 1. Примеры восстановления спектральной зависимости скорости фотоизомеризации билирубина ( $\omega(\lambda)$ ) по спектру ДО кожи ( $a$ ); кривые — результаты численных расчетов  $\omega(\lambda)$  и  $M_{LR}(\lambda)$  методом Монте-Карло при различных параметрах кожи, точки — результатам восстановления  $M_{LR}(\lambda)$ .

го диапазона, поскольку весь излучаемый ими свет обеспечивает изомеризацию билирубина, тогда как часть спектра излучения флуоресцентных и галогенных ламп лежит вне зоны поглощения билирубина. При этом интенсивность излучения должна выбираться индивидуально для каждого новорожденного.

Следует отметить, что неинвазивные измерения  $C_{TB}$ , проводимые через некоторые временные промежутки в течении фототерапии, не дают адекватной информации о скорости снижения концентрации ZZ-билирубина в ткани и крови, поскольку  $C_{TB}$  может изменяться как за счет процесса фотоизомеризации билирубина в ткани, так и за счет поступления билирубина из кровеносных сосудов в окружающую ткань. Разделение влияние этих факторов на измеряемые значения  $C_{TB}$  не представляется возможным.

### Заключение

Предлагаемый метод позволяет определять скорость снижения ZZ-билирубина в ткани, обусловленную непосредственно процессом его фотоизомеризации, причем измерения этой скорости могут выполняться еще до начала фототерапии, что позволяет выбирать оптимальную освещенность кожи конкретного пациента с учетом ее структурно-морфологических особенностей. Длительность фототерапии, по нашему мнению, должна выбираться исходя из концентрации общего билирубина в ткани и скорости его фотоизомеризации. Однако для этого необходимо проведение клинических исследований по установлению связи между скоростью фотоизомеризации билирубина и относительным изменением содержания билирубина в крови новорожденных за время фототерапии и скоростью нарастания билирубина в ткани до начала фототерапии.

### Литература

1. С. А. Лысенко. Методы оптической диагностики биологических объектов. Минск, БГУ. 2014.
2. С. А. Лысенко, М. М. Кугейко. Метод расчета характеристик световых полей в задачах оптической диагностики и персонализированной терапии биологических тканей. Журн. прикл. спектр. 2013. Т. 80, № 2. С. 273—280.
3. С. А. Лысенко, М. М. Кугейко, В. А. Фираго, А. Н. Собчук. Аналитическая модель спектра диффузного отражения кожной ткани. Квант. электроника. 2014. Т. 44, № 1. С. 69—75.

# Optimization of Spectral and Energy Parameters of Laser Therapy of Neonatal Jaundice

S. A. Lisenko, M. M. Kugeiko

*Belarusian State University, Minsk, Belarus; e-mail: lisenko@bsu.by*

A non-invasive method for monitoring the effectiveness of photochemical processes occurring in the skin of newborn jaundice during phototherapy has been developed, which make it possible to evaluate the effectiveness of treatment with the use of specific therapeutic setting and to optimize the illumination of the skin of the patient. The method is based on measurements of the diffuse reflectance spectra of the skin of the patient prior to and during treatment, ultra-fast algorithm for calculating of multiply scattered flows inside and outside the skin, and the analytical model of the process of photoisomerization of bilirubin (subject to ZZ-bilirubin, ZE-bilirubin and lyumirubina). It is shown that in order to achieve maximum effectiveness of phototherapy, the light from the spectral range of 484—496 nm must be used.

**Keywords:** newborn jaundice, laser therapy, skin, optical parameters, diffuse reflectance spectrum.