

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ОПТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ

© 2023 г. М.М. Гузенко*, #, М.С. Мазинг*, А.Ю. Зайцева*

*Институт аналитического приборостроения РАН, ул. Ивана Черных, 31-33, Санкт-Петербург, 198095, Россия

#E-mail: maria51m@mail.ru

Поступила в редакцию 26.04.2022 г.

После доработки 22.10.2022 г.

Принята к публикации 24.10.2022 г.

Разработана и испытана интеллектуальная оптическая система медицинской экспресс-диагностики. Продемонстрирован способ визуализации кислородного статуса биологических тканей в виде «цифровых образов», описывающих общее функциональное состояние организма человека. Показана возможность применения метода главных компонент и иерархической кластеризации в купе с оптическими методами детектирования форм гемоглобина в биологических тканях для неинвазивного контроля и экспресс-диагностики кислородного статуса организма человека. Результаты исследования говорят о возможности дифференциации испытуемых на группы риска по показаниям оптических измерений. В отличие от пульсоксиметрии, применение которой распространено для определения уровня оксигенации крови, представленный метод способен оценить периферический кислородный статус, благодаря этому можно вовремя заметить тромбозы и ишемии конечностей.

Ключевые слова: сенсорная система, оптические сенсоры, машинное обучение, метод главных компонент, кислородный статус тканей.

DOI: 10.31857/S0006302923020199, EDN: CDEUXP

В последнее время особенно остро стоит проблема оценки функционального состояния человека в ходе реабилитации после перенесенного заболевания. Для наблюдения за восстановлением в динамике критически важно обращать внимание на качество доставки кислорода к биологическим тканям [1, 2].

Транспорт кислорода в тканях регулируется изменением сродства гемоглобина к кислороду, при гипоксии происходит образование метаболитов гемопротеидов (цитохромов), при патологических процессах в тканях повышается уровень порфиринов, с возрастом накапливаются липофусцин и протопорфирин IX [3]. Кислородный статус тканей человека определяется по содержанию основных фракций гемоглобина, его степени насыщения кислородом.

Отслеживание качества доставки, потребления и снабжения тканей кислородом давно стало одним из основополагающих методов оценки состояния организма человека в клинической практике. В наше время для измерения содержания кислорода и качества его переноса к тканям ис-

пользуются инвазивные методы (их золотым стандартом можно считать метод BGA — анализ газового состава крови), такие методы достаточно точные, однако не отслеживают процессы в динамике [4–6].

Также возможно использование неинвазивных методов, самым популярным из них считается пульсоксиметрия. В основе метода лежит спектрофотометрический способ определения насыщения крови кислородом. Данный метод, хоть и удобен, но слишком чувствителен к внешним факторам, таким как движение и яркий свет, красители (даже лак на ногтях), неправильное расположение датчика. Кроме того, было замечено, что сердечные аритмии могут нарушать восприятие пульсоксиметром сигнала [7, 8]. Также пульсоксиметр может дать характеристику только локальной оксигенации, тогда как необходимо следить за всем периферическим кислородным статусом, ведь частыми осложнениями после заболеваний являются тромбозы и ишемии конечностей [9–12].

Для решения проблемы доступной диагностики и мониторинга кислородного статуса тканей была разработана и испытана неинвазивная оп-

Сокращение: ЧСС — частота сердечных сокращений.

тическая система видимого и ближнего ИК-диапазонов длин волн. Такая система проста в использовании и подходит для эксплуатации вне медицинского учреждения.

Для качественной обработки данных и удобства их восприятия были использованы методы машинного обучения, визуализации и распознавания «цифровых образов» состояния биологических тканей. Информационно-вычислительный модуль системы использовал статистические алгоритмы и методы математического моделирования для анализа и визуализации массива данных в виде «цифровых образов», представленных радиальными диаграммами. Обработка данных происходила с использованием метода главных компонент и иерархической кластеризации [13–16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработанная оптическая система для неинвазивного контроля и экспресс-диагностики кислородного статуса организма человека состоит из двух модулей — оптико-электронного и вычислительно-информационного. Принцип работы системы основан на процессах поглощения и рассеяния света, направленного на ткани, а также на зависимости количества обратно рассеянного излучения от глубины проникновения квантов света и максимального поглощения их составляющими тканями (спектрофотометрия в обратно рассеянном свете). В основе метода лежит способность фотоприемника регистрировать спектральные интенсивности части света, измененных после прохождения через биологические ткани: в зависимости от присутствия определенных веществ в исследуемых тканях оптические свойства изменяются по-разному [17, 18].

Оптико-электронный модуль системы представляет собой 18-канальный сенсорный интегральный оптический анализатор спектров видимого и ближнего инфракрасного диапазонов, который основан на отладочной плате AS7256x производства компании AMS AG (Австрия). Плата AS7256x объединяет в себе 18 фоточувствительных элементов, работающих в оптическом диапазоне на длинах волн от 410 до 940 нм, а также 16-битные встроенные АЦП, предназначенные для преобразования детектируемых оптических аналоговых сигналов в цифровые. Для обеспечения устройства источниками оптического излучения авторами были осуществлены подбор и ручная поверхностная установка трех SMD светодиодов типоразмера 3216: белого (Kingbright, KP-3216QWF-D), красного (Kingbright, KP-3216SRC-PRV) и инфракрасного света (Kingbright, KP-3216F3C). Таким образом, в качестве

источника излучения белого света был выбран белый люминофорный SMD светодиод на основе гетероструктур нитрида галлия GaN. Несмотря на то, что спектр излучения белого SMD светодиода не является широкополосным излучением (например, как спектр у солнца или галогеновых ламп), все же спектр переизлучения светодиодов в такой конфигурации захватывает достаточно широкую область видимого диапазона от красного до синего цвета с определенным провалом в области сине-зеленого цвета.

Информационно-вычислительный модуль осуществляет управление и отображение полученных значений, он представлен математической моделью статистических алгоритмов обработки и анализа многомерных данных. Математическая модель статистических алгоритмов представлена целым набором математических методов машинного обучения, классически используемых для разведывательного интеллектуального анализа данных, а также для распознавания и визуализации образов. В работе было предложено использовать такие методы как метод главных компонент, наиболее популярные иерархические (методы одиночной, средней и полной связи) и неиерархические методы кластеризации (методы *k*-means и PAM). Обучение системы заключается в создании «образа эталона» исследуемой биологической ткани [11]. Далее исследуемый «образ объекта» распознается и визуализируется. Для реализации всех предложенных методов машинного обучения с целью комплексного анализа данных в ходе работы авторами был разработан программный модуль, который осуществляет загрузку подлежащих анализу двумерных числовых таблиц в программу и применяет к ним различные алгоритмы машинного обучения с последующей визуализацией полученных результатов анализа в удобной форме. Программный модуль был написан на языке R в графическом интерфейсе R Studio.

Помимо этого, разработанная оптическая система представлена не одним сенсором, а целым набором (массивом) оптических датчиков, регистрирующих обратно-рассеянный в тканях свет на разных длинах волн (мультисенсорная система). Стандартно в исследованиях с использованием мультисенсорных систем «цифровые отпечатки» могут быть представлены в виде многогранников (радиальных диаграмм) с числом вершин, совпадающим с числом используемых сенсоров. Таким образом, в работе после первичной обработки полученных данных (стандартизации данных) отклики 18 оптических сенсоров представлялись в виде лепестковых диаграмм с 18 вершинами.

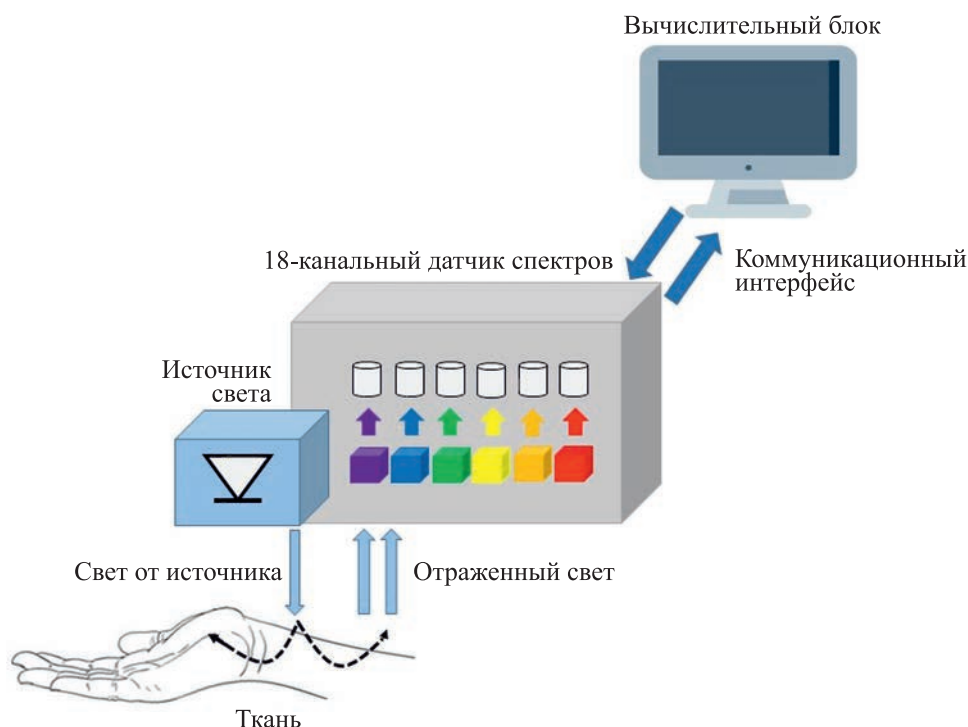


Рис. 1. Блок-схема диагностической сенсорной системы анализа кислородного статуса тканей человека.

В процессе обучения системы предъявляется матрица известных «образов эталонов», для которых вычисляются и запоминаются средние значения осей многогранника и их средние квадратичные отклонения. Статистические параметры матрицы «образов эталонов» заносятся в базу данных.

Распознавание образов включает в себя формирование «образа объекта» за несколько циклов предъявления исследуемого образца, вычисление и запоминание его статистических параметров, а также их сравнение с значениями матрицы «образа эталона» того же типа.

В процессе исследования был разработан макет корпуса прибора, ограничивающий поступление дневного света к датчикам при проведении измерений. Схема неинвазивной оптической системы для диагностики кислородного статуса тканей человека изображена на рис. 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель экспериментальных исследований заключалась в получении результатов измерений с помощью оптической диагностической системы в виде матрицы значений восемнадцати оптических сенсоров. В экспериментальных исследованиях приняли участие семь испытуемых мужского пола в возрасте от 18 до 23 лет. В результате

комплексного медицинского осмотра наличие серьезных медицинских отклонений или патологий у испытуемых выявлено не было.

Физическая нагрузка организма человека, которой подвергались испытуемые, представляла собой выполнение пробы Штанге, существенно влияющей на физиологические изменения в функционировании организма, а также отражающей устойчивость организма к состоянию гипоксии — пониженному содержанию кислорода в крови, тканях и органах [19].

При проведении экспериментальной оценки физической нагрузки организма оптическую экспресс-систему помещали на предплечье левой руки. Также был использован секундомер для фиксирования времени от момента начала физических упражнений (приседаний) до их окончания. Оптическая система проводила измерения в непрерывном режиме каждые 3 с до физической нагрузки организма испытуемого, в течение и после нее. Данные измерения позволили получить массив данных, отражающих изменение уровня оксигенации крови испытуемых в условных единицах. Состояние измерительной системы в режиме сбора данных до физической нагрузки длилось 60 с, после нагрузки — 240 с. Параллельно с экспериментальным исследованием было проведено независимое медико-биологическое исследование под наблюдением медицинского персонала.

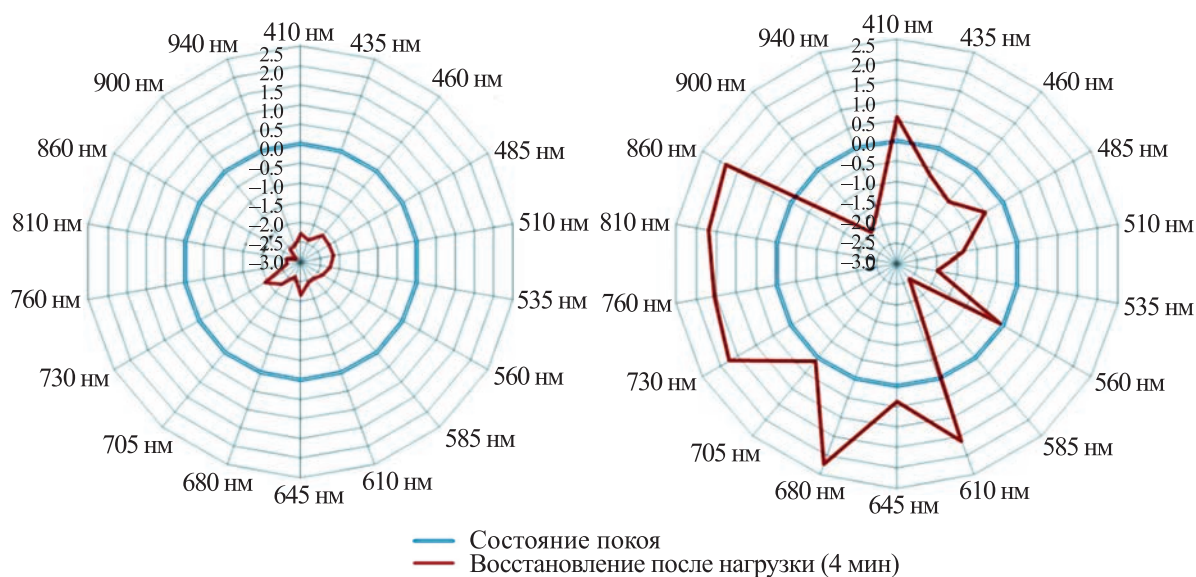


Рис. 2. «Цифровые образы» испытуемых с различными уровнями адаптированности к изменению уровня оксигенации. Красный график отражает показания датчиков спустя 4 мин после физической нагрузки, нормированные по показаниям датчиков в состоянии покоя.

Исследование также представляло собой проведение классической пробы Штанге, только при этом оценивались продолжительность задержки дыхания на вдохе (проба Штанге) и показатель реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) [20, 21]. Последний параметр отражает изменение ЧСС при проведении эксперимента и равен отношению ЧСС через 30 с после окончания физической нагрузки к ЧСС за 30 с до физической нагрузки. При отклонении показателя реакции от значения 1.2 в большую сторону можно говорить о недостаточной компенсаторно-адаптационной реакции сердечно-сосудистой системы организма испытуемого при недостатке кислорода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе обработки и визуализации экспериментальных данных были построены индивидуальные радиальные диаграммы для каждого испытуемого. Они представляли собой восемнадцатигранные, на осях которых отложены стандартизированные показания, считанные с 18 датчиков. Стандартизация данных осуществлялась для приведения всех показаний датчиков к одному диапазону. В ходе работы авторами было предложено применение оптимальной методики стандартизации данных, которая представляла собой использование базового метода Z-оценки при котором расчет стандартизированной величины z производится по формуле (1):

$$Z = \frac{x - \bar{X}}{S_x}, \quad (1)$$

где x – исходная величина, $\bar{X}$ – среднее значение всей выборки, S_x – стандартное отклонение всей выборки.

Однако при расчетах вместо среднего значения всей выборки в формулу подставляли среднее значение показаний датчиков до начала нагрузки. Таким образом, все показания оптических датчиков были стандартизированы относительно состояния покоя, что впоследствии повысило информативность анализа. Полученные диаграммы отражают индивидуальный кислородный статус, уникальный для каждого испытуемого, они представляют собой «цифровые образы», описывающие общее функциональное состояние организма. Примеры полученных «цифровых образов» до и после физической нагрузки приведены на рис. 2.

Как видно из графиков, у испытуемых наблюдаются разные уровни адаптированности к изменению уровня оксигенации. При этом, согласно независимому медико-биологическому исследованию, испытуемые с уровнем адаптированности как на рис. 2 (слева) имеют наилучшие результаты в пробе Штанге (показатель реакции меньше 1, большая длительность задержки), тогда как испытуемые с тенденцией как на рис. 2 (справа), наоборот, показали неудовлетворительные результаты в дыхательной пробе (показатель реакции больше или равен 1.2), что говорит о неблагопри-

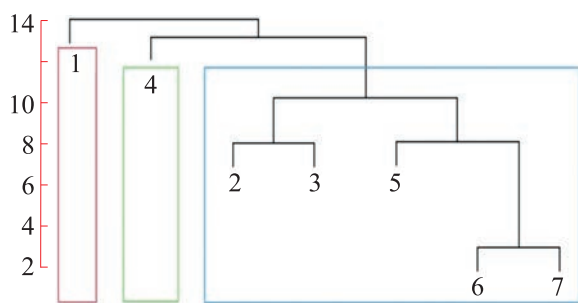


Рис. 3. Результат кластеризации методом одиночной связи. Семь пациентов распределяются по трем кластерам, расстояние между кластерами определяется расстоянием между ближайшими объектами в различных кластерах.

ятной реакции сердечно-сосудистой системы на недостаток кислорода. Таким образом, с точки зрения здоровья испытуемого хорошим результатом является представленный на рис. 2 (слева), когда через 4 мин после задержки дыхания показатели или восстанавливаются до показателей, зарегистрированных в состоянии покоя, или наблюдается снижение уровня показателей относительно показателей, зарегистрированных в состоянии до проведения функциональной нагрузки, как отображено на рис. 2 (слева).

Возможность наблюдения таких динамических изменений уровня интенсивности обратного рассеяния света в тканях с помощью оптических методов связано с изменением количественных соотношений оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в крови и в тканях при гипоксическом воздействии. Помимо этого, под нагрузкой может происходить расширение капиллярных сосудов (реакция сосудов на функциональную нагрузку), что приводит к изменению величин рассеивающих и поглощающих площадей.

После построения образов показания каждого из 18 сенсоров после физической нагрузки испытуемых в виде многомерных данных были использованы для кластерного анализа с применением метода иерархической кластеризации и метода главных компонент.

Визуализация кластеризации многомерных данных методом одиночной связи представлена на рис. 3, на нем изображена дендрограмма, листья которой представляют собой номера испытуемых. В этом методе расстояние между двумя кластерами определяется расстоянием между двумя наиболее близкими объектами (ближайшими соседями) в различных кластерах.

В ходе кластеризации данным методом испытуемые разделились на три группы. Оптимальное количество кластеров (равное трем) было оцене-

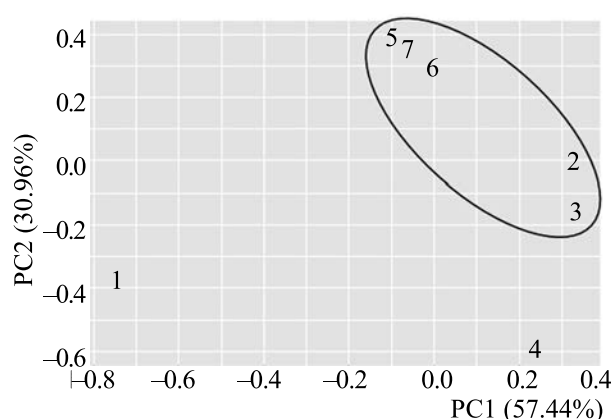


Рис. 4. Результат кластеризации с помощью метода главных компонент в пространстве первых двух главных компонент по 18 переменным для семи испытуемых.

но с помощью известного эмпирического статистического алгоритма машинного обучения — методом локтя (Elbow method). При этом в группу 1 согласно независимому медико-биологическому исследованию попал испытуемый с неудовлетворительной реакцией на нагрузку, в группу 2 — испытуемый с нормальной реакцией, а в группе 3 были объединены испытуемые с хорошей реакцией на дыхательную пробу.

Кроме того, была проведена оценка экспериментальных данных методом главных компонент для уменьшения размерности многомерных данных и поиска статистических взаимосвязей между ними. Метод главных компонент представляет собой ортогональное линейное преобразование, которое отображает данные из исходного пространства признаков в новое пространство меньшей размерности [22, 23]. Испытуемые были разделены на три группы, они изображены на рис. 4.

Таким образом, полученные распределения успешно соотносятся с реальными медицинскими показаниями о компенсаторно-адаптационных реакциях испытуемых, снятых независимо от проведения эксперимента. Полученные результаты независимого медико-биологического исследования подтвердило сходство и различия испытуемых по реакции на гипоксическую пробу и подтвердило возможность разбиения испытуемых на три условных группы с разным уровнем адаптированности и устойчивости к гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментальных исследований и последующей математической обработки был получен набор «цифровых обра-

зов», которые отражают компенсаторно-адаптационную реакцию испытуемого на нагрузку, по которым можно судить об уровне и динамике отклонений кислородного статуса испытуемых от эталонных значений. Проведена кластеризация групп испытуемых с различными уровнями оксигенации крови. Показана возможность выявления различимости испытуемых между собой по оптическим измерениям.

Таким образом, данное исследование демонстрирует эффективность применения математических методов обработки больших массивов информации вкупе с оптическими методами неинвазивного контроля для экспресс-диагностики кислородного статуса биологических тканей при оценке функционального статуса организма человека, а также для микроциркуляторного мониторинга тканей. Было показано, что использование предложенного метода позволяет выявлять скрытые закономерности в оптических данных, а полученные результаты отражают реальную компенсаторно-адаптационную реакцию человека на функциональную нагрузку. В дальнейшем требуется проведение исследований для оценки тенденции изменения показаний системы у различных групп испытуемых и увеличение общего набора статистических данных для проведения более глубокого факторного анализа. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанную неинвазивную оптическую сенсорную систему в качестве аппаратно-программного комплекса поддержки принятия врачебных решений, а также как автоматизированную систему экспресс-диагностики кислородного обеспечения тканей человека и оценки нарушений тканевой микрогемодинамики.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в рамках Государственного задания № 075-00280-21-00 по теме «Новые подходы к разработке аналитических систем на основе генетических, физико-химических и иммунных методов исследования» СУ НИР 0074-2019-0013.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было проведено без риска для здоровья людей с соблюдением всех принципов гуманности и этических норм (Хельсинкская декларация WMA, 2013 г.). От всех участников экс-

периментов было получено информированное согласие на проведение исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. П. Кислякова, А. Л. Буляница, Ю. Я. Кисляков и В. И. Гуляев, Научное приборостроение, **26** (2), 37 (2016).
2. Yu. Ya. Kislyakov, S. A. Avduchenko, L. P. Kislyakova, and A. Yu. Zaitceva, J. Comput. Theor. Nanosci., **16**, 4502 (2019).
3. А. В. Абрамцова и В. Ю. Куликов, Медицина и образование в Сибири, **2**, 8 (2011).
4. M. T. Ganter, U. Schneider, M. Heinzelmann, et al., J. Clin. Anesth., **19**, 569 (2007).
5. J. Kofstad, Scand. J. Clin. Lab. Inv., **41** (4), 409 (1981).
6. I. Hennessey and A. Japp, *Arterial blood gases made easy* (CBS, Churchill Livingstone, 2007).
7. R. Beasley, A. McNaughton, and G. Robinson, Lancet, **367**, 1124 (2006).
8. D. P. Davis, J. Q. Hwang, and J. V. Dunford, Prehosp. Emerg. Care, **12**, 46 (2008).
9. K. Warrior, P. A. Chung, N. Ahmed, et al., Crit. Care Explor., **2** (6), 140 (2020).
10. M. Javid, T. R. Magee, and R. B. Galland, Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., **35** (1), 84 (2008).
11. H. Obara, K. Matsubara, and Yu. Kitagawa, Ann. Vasc. Diseases, **11** (4), 443 (2018).
12. S. Nitecki, B. Brenner, A. Hoffman, et al., Eur. J. Vasc. Surg., **7** (4), 414 (1993).
13. J. Yang, D. Zhang, A. F. Frangi, and J. Yang, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., **26** (1), 131 (2004).
14. A. Daffertshofer, C. J. C. Lamoth, O. G. Meijer, and P. J. Beek, Clin. Biomech. **19** (4), 1 (2004).
15. F. Murtagh and P. Contreras, WIREs: Data Mining and Knowledge Discovery, **7** (3), 1219 (2017).
16. S. C. Johnson, Psychometrika, **32**, 241 (1967).
17. A. Yu. Zaitceva, L. P. Kislyakova, Yu. Ya. Kislyakov, and S. A. Avduchenko, J. Phys.: Conf. Ser. **1400** (3), 3022 (2019).
18. Yu. Ya. Kislyakov, S. A. Avduchenko, L. P. Kislyakova, and A. Yu. Zaitceva, J. Comput. Theor. Nanosci. **16**, 4502 (2019).
19. Д. О. Кирсанов, Дисс. ... д-ра хим. наук (СПбГУ, СПб., 2014).
20. G. E. P. Box and N. R. Draper, *Empirical Model-Building and Response Surface* (Wiley, N.-Y., 1987).
21. Р. М. Воронин, Актуальные проблемы медицины, **14** (10), 173 (2011).
22. K. H. Esbensen, *Multivariate Data Analysis — in practice. An introduction to multivariate data analysis and experimental design* (CAMO AS, Oslo, 2001).
23. I. T. Jolliffe, *Principal component analysis* (Springer Science & Business Media, N.-Y., 2002).

Application of Optical Analysis Methods for Non-Invasive Monitoring of Blood Oxygen Saturation Level

M.M. Guzenko*, M.S. Mazing*, and A.Yu. Zaitseva*

**Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences,
ul. Ivana Chernykh 31-33, St. Petersburg, 198095 Russia*

An intelligent optical system for medical express diagnostics has been developed and tested. A method for visualizing the oxygen status of biological tissues in the form of "digital images" describing the general functional state of the human body is demonstrated. It has been shown that the method of principal components and hierarchical clustering can be used in combination with optical methods for detecting hemoglobin forms in biological tissues to perform non-invasive monitoring and express diagnostics of the oxygen status of the human body. The results obtained show that it is possible to stratify the subjects into risk groups based on optical sensor readings. In comparison with pulse oximetry, the use of which is common for determining the oxygen saturation level of blood, the described method can be employed to estimate peripheral oxygen saturation, and thus thrombosis and ischemia of the extremities can be detected in time.

Keywords: sensory system, optical sensors, machine learning, principal component method, oxygenation status in tissues