

УДК 615.47:616-073

В.П. КОЖЕМ'ЯКО ^a, Н.І. ЗАБОЛОТНА ^a, Б.П. ОЛІЙНИЧЕНКО ^b

ОПТИЧНІ ТОМОГРАФИ : ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В МАМОЛОГІЇ

^a *Вінницький національний технічний університет,
21021, Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, Україна,
E-mail: Zabolotna@vstu.edu.ua*

^b *НВП ТОВ «Медівін»,
21018, Пирогова, 10, м.Вінниця, Україна,
E-mail: Oliynichenkobp@mail.ru*

Анотація. Стаття присвячена аналізу апаратних неінвазивних методів діагностики патології молочних залоз з детальним розглядом перспектив застосування оптичного томографічного синтезу для покращення точності, швидкості роботи томографів та зменшення негативного впливу випромінювання на організм.

Аннотация. Статья посвящена анализу аппаратных неинвазивных методов диагностики патологии молочных желез с детальным рассмотрением перспектив использования оптического томографического синтеза для улучшения точности, скорости работы томографов и снижения отрицательного воздействия излучения на организм.

Abstract. The article is dedicated to analysis of noninvasive methods of diagnostics of mammary gland pathologies. It includes detailed consideration of perspectives of optical tomographic synthesis applications aiming to increase accuracy and operating speed of tomographs and to decrease the negative effect of radiation on human body.

Ключові слова: оптична томографія, діагностування патології молочних залоз, дифузійні хвилі оптичного діапазону, просторова роздільна здатність.

ВСТУП

Перше місце в структурі захворюваності і смертності від злоякісних пухлин у жінок займає рак молочної залози (МЗ) в Україні та в більшості країн світу. Більшість випадків виявлення раку молочної залози відбувається на пізніх (3-4) стадіях розвитку, що становить близько 60%. Загальне 5-річне виживання при даних формах пухлини складає менше 50%. [1]. Покращення даних показників можливе лише за умови діагностування та лікування раку на ранніх стадіях.

Виявлення на так званих доклінічних стадіях раку МЗ неможливе без застосування апаратних методів діагностування. Деякі з них застосовуються як скринінгові (рентгенологічна мамографія та ультразвукове дослідження МЗ) та широко використовуються в медичній практиці в Україні. [1-3] Мультиспіральна комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія із застосуванням контрастних методик є високоточними методиками діагностування, але на даний час не набули широкого вжитку. В зазначених методах та засобах відсутні кардинальні відмінності у схемах отримання інформації про структуру об'єкта, які засновані на серії послідовних вимірювань відбитого чи пропущеного зондуючого випромінювання при різних положеннях джерела та детектора [2-7]. Вищеназваним методам та засобам поряд з притаманним їм перевагам властиві недоліки (шкідливі для здоров'я види випромінювання, довготривалість обстеження, обмежені функціональні можливості, обумовлені малою шириною поля сканування, зокрема для УЗД [7]), що спонукає до удосконалення існуючих систем та розроблення та створення апаратів, які функціонують за принципово новими схемами.

Одним із варіантів реалізації нових підходів в зазначеній області є методика оптичного томографічного синтезу, яка об'єднує в собі сукупність оптичних методів візуалізації структури біотканин, що використовують різні ефекти взаємодії світла з розсіювальними середовищами [8-11]. До

основних переваг метода можна віднести можливість створення безпечних засобів дослідження біотканин; потенційну можливість отримання зображення досліджуваних структур з просторовою роздільною здатністю, співвимірною з довжиною хвилі зондуючого випромінювання.

Мета роботи – порівняльний аналіз апаратних неінвазивних методів діагностики патології МЗ з перспективою застосування переваг оптичного томографічного синтезу для покращення точності, швидкості та зменшення негативного впливу на організм.

АНАЛІЗ ТРАДИЦІЙНИХ АПАРАТНИХ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Рентгенологічні методи діагностування захворювань МЗ.

Рентгенологічна мамографія (проекційний інтроскопічний метод) в теперішній час отримала широке розповсюдження як перший з найкращих, в деяких випадках єдиний, метод для виявлення захворювань молочної залози (МЗ), а саме раку, в тому числі й доклінічних форм. Разом з тим мамографія є основним профілактичним (скринінговим) методом обстеження жінок. Американське онкологічне товариство рекомендує виконувати першу мамографію у віці 35-40 років, наступні 10 років з інтервалом 1-2 роки, а після 50 років – щорічно. В деяких регіонах - з інтервалом в 3 роки. Вважається, що ефективніше і вигідніше обстежувати в 2 рази більше жінок з частотою раз на два роки, ніж щорічно в два рази меншу кількість особин. Важливими перевагами мамографії є [1]: виявлення мікрокальцинатів при відсутності солідного компонента, виявлення внутрішньопротокових утворень, зокрема при застосуванні контрастних методик (дуктографія). Чутливість метода при цьому коливається від 46,2%-76,9%, а специфічність і точність- 37%-56% [1]. В даний час у світі широко впроваджено використання цифрової рентгенологічної мамографії, яка при меншому рентгенологічному навантаженні на 20-40% має ряд переваг, обумовлених використанням комп'ютерних технологій (застосування систем післяінформаційної обробки зображення). В той же час даному методу властиві такі недоліки [1-3]:

- мала ефективність при вираженій дифузній мастопатії або при обстеженні жінок з щільним фоном залозистої тканини;
- важкість вивчення ретромамарного простору;
- низька інформативність у виявленні вузлових утворень на фоні інфільтративних та рубцевих змін;
- часта необхідність додаткових діагностичних процедур (ультразвукове дослідження, різні види біопсій);
- значна кількість хибнопозитивних та хибнонегативних заключень.

У жінок молодого віку за допомогою мамографії не вдається виявити від 10% до 40% раку МЗ, що пальпується [1].

Рентгенологічне опромінення, що використовується під час дослідження, хоча і не створює особливої загрози для здоров'я жінки, проте і не є безпечним. Суттєвим негативним наслідком скринінгової мамографії є довільне збільшення захворюваності на рак МЗ у контингентах, охоплених відповідними обстеженнями.

Рентгенівська мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) МЗ.

МСКТ з'явилась в 1999 році та встановила новий більш високий стандарт технологій комп'ютерної томографії (КТ) . Основною рисою є наявність кількох (2-64) паралельних рядів детекторів. Наприклад, 4-детекторна система дозволяє отримати одночасно 8 зрізів з товщиною шару від 0,5 мм за один оберт рентгенівської трубки і періодом обертання 0,5 с [1,4]. Система багаторядового детектора зі змінною товщиною зріза використовується для забезпечення високошвидкісного сканування з високою роздільною здатністю та отримання більш чітких мультипланарних та 3-D зображень. Продуктивність МСКТ в 4-20 разів вища за звичайні комп'ютерні томографи. Перевагою МСКТ є не тільки покращення роздільної здатності зображень, але і підвищення ефективності використання рентгенівського опромінювання, зменшення артефактів.

Для виявлення мікрокальцинатів МЗ виконують МСКТ – мамографію без внутрішньовенного контрастування із застосуванням тонких зрізів більше 1 мм та аналізом зображення в кістковому вікні. Чутливість та специфічність методу у виявленні мікрокальцинатів складає 98,3 та 98% відповідно [1].

Завдяки отримання пошарового зображення з внутрішньовенним контрастуванням створюється можливість реконструкції його в необхідній проекції, а також можливість виявлення злоякісних новоутворень, як ділянок з посиленням контрастуванням у венозну фазу. До переваг також відноситься висока здатність до передачі низькоконтрастних об'єктів, набагато більше ніж у інших методів побудови рентгенівського зображення, що важливо для такого м'якотканинного органа як МЗ.

Основними недоліками даного методу є: застосування рентгенівського випромінювання як

зонduючого, що має негативний вплив на біологічні об'єкти; висока вартість апаратури, необхідність використання захисних бар'єрів згідно стандартів та медичного персоналу з високооплатними спеціальностями; необхідність анестезіологічного забезпечення при застосуванні контрастних методик у разі виникнення побічних ефектів при їх застосуванні (анафілактичні реакції різних форм); окрім цього якісні контрасти мають високу вартість, що в загальному збільшує вартість дослідження.

Інфрачервона термографія МЗ.

Термографія – методика реєстрування інфрачервоного випромінювання, що поширюється від поверхні тіла людини, і використовується з діагностичною метою. Під час термографії визначають кількісні та якісні показники. До кількісних показників належить вимірювання градієнтів температур (визначення різниці між температурами досліджуваної та симетричної ділянок тіла, а також між температурами ділянки патологічного вогнища і тканин, що його оточують). До якісних показників належать поява аномальних зон гіпер- або гіпотермії й порушення нормальної топографії судинного малюнка.

Використовують два різновиди цього метода: безконтактну та контактну термографію [2].

Безконтактна (дистанційна) термографія полягає в тому, що інфрачервоне випромінювання уловлюється системою дзеркал, які спрямовують промені до детектора. Детектор являє собою невеликий кристал (розміром від 0,3 x 0,3 мм до 0,5 x 0,5 мм), у якому під впливом інфрачервоних променів виникають електричні сигнали, які після підсилення відтворюються на екрані електронно-променевої трубки або на електрохімічному папері. Детектор протягом будь-якого терміну «бачить» невеличку точку шкіри, тому для отримання зображення невеликої ділянки використовують принцип сканування.

Контактна рідкокристалічна термографія проводиться за допомогою рідкокристалічних термоіндикаторів (РКТ). РКТ – це багатокомпонентні суміші складних ефірів та інших похідних холестерину (пеларгонат, валерат і олеат (текон-20) холестерину), які здатні змінювати свій колір залежно від величини температури. Нанесення кристалів на шкіру може бути безпосереднє, за допомогою мастила, а також використовують плівкові РКТ. Плівковий РКТ – це дисперсна суміш рідких кристалів у полівініловому спирті, нанесена на чорну підкладку.

Кожна з методик має свої переваги, для дистанційної термографії це [2]: простота використання; для контактної – низька вартість (через відсутність апаратного забезпечення), спільними позитивними моментами є безпечність метода, можливість багаторазового застосування.

Недоліками даного методу є: низька точність, низька специфічність, велика кількість хибно-позитивних та хибно-негативних результатів, відносно тривала підготовка до обстеження, при контактній термографії існують протипоказання – шкірні захворювання.

Магнітно-резонансна томографія МЗ.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) - томографічний метод дослідження внутрішніх органів та тканин з використанням фізичного явища ядерного магнітного резонансу - метод оснований на зміні електромагнітного відгуку ядер атомів водню на збудження їх певною комбінацією електромагнітних хвиль в постійному магнітному полі високої напруженості [1,2,6].

Метод МРТ дозволяє вивчати організм людини на основі насиченості тканин воднем і особливостей їх магнітних властивостей, пов'язаних з розміщенням поряд різних атомів та молекул. Ядро водню складається з одного протона, який має магнітний момент (спін) та змінює свою просторову орієнтацію у потужному магнітному полі, а також під впливом додаткових полів, що називаються градієнтними, і зовнішніх радіочастотних імпульсів, які подаються на специфічній для протона при даному магнітному полі резонансній частоті. На основі параметрів протона (спінів) та їх векторного направлення, які можуть знаходитись лише у двох протилежних фазах, а також їх прив'язаності до магнітного моменту протона можна встановити, у яких саме тканинах знаходиться той чи інший атом водню. Якщо помістити протон в зовнішнє магнітне поле, то його магнітний момент буде або однаково направлений, або протилежно направлений магнітному моменту поля, причому в другому випадку його енергія буде вища. При дії на досліджувану область електромагнітним випромінюванням певної частоти, частина протонів змінить свій магнітний момент на протилежний, а потім повернуться в початкове положення. При цьому системою збору даних томографа реєструється виділення енергії під час «розслаблення», або релаксації заздалегідь збуджених протонів. Для визначення розташування сигналу в просторі, крім постійного магніта в МР-томографі, яким може бути електромагніт, або постійний магніт, використовуються градієнтні котушки, що додають до загального однорідного магнітного поля градієнтне магнітне обурення. Це забезпечує локалізацію сигналу ядерного магнітного резонансу і точне співвідношення досліджуваної області і отриманих даних. Дія градієнта, що забезпечує вибір зрізу, забезпечує селективне збудження протонів саме в потрібній області. Потужність і швидкість дії градієнтних підсилювачів відноситься до одних з найбільш важливих показників магнітно-резонансного томографа. Від них багато в чому залежить швидкодія, просторова здатність і

співвідношення сигнал/шум.

У складних для діагностики випадках, застосовують штучне контрастування магнетиками, до складу яких входить парамагнітний йон з металу гадолінія, вводять їх внутрішньовенно, накопичуються вони у місцях запалення та пухлинах. Контрастна методика не лише більш точна у порівнянні із рентгенологічними методами та УЗД, але й дозволяє виявляти утворення, які не діагностуються за допомогою традиційних методів дослідження.

До сьогодні МРТ не отримала широкого застосування в клінічній практиці, оскільки не дивлячись на всі переваги, немає стандартної методики обстеження при контрастуванні. Виходячи з фізичних основ метода, не можна виявити мікрокальцинати; при лікуванні естрогенами чи гіперестрогенних станах існує можливість дифузного захвату гадолінія, що може маскувати рак чи симулювати мультифокальне враження. МРТ не використовується для диференційної діагностики між злоякісним та запальним процесом. Існують також абсолютні та відносні протипокази для проведення МРТ, пов'язані з наявністю імплантів із феромагнетиків.

Ультразвукова діагностика МЗ.

Відношення до УЗД як до методу, що доповнює дані мамографії у виявленні раку МЗ, з кінця 80 – их років стало змінюватись. УЗД стає обов'язковим доповненням до мамографії і клінічного огляду. В даний час УЗД є основним неінвазивним методом діагностування кіст МЗ, при цьому чутливість методу у цих випадках сягає 93-100%. Окрім того, метод нешкідливий, атравматичний, дозволяє проводити багаторазове динамічне дослідження [1, 7].

За даними різних авторів інформативність та специфічність методу для різних захворювань коливаються у межах від 40-78% та 68-100% відповідно [1].

Принцип роботи УЗД - апаратів базується на використанні звукових хвиль, які мають властивість проникати та взаємодіяти з біотканиною. Інформація про структуру тіла закодована у випромінюванні, що пройшло та розсіялось, і завдання системи візуалізації полягає у розшифруванні цієї інформації. На відміну від рентгеновських променів ультразвукові хвилі, подібно до світла, заломлюються та відбиваються на границях розділу середовищ з різними акустичними показниками заломлення. Для формування ультразвукового зображення важливе значення мають поглинання, розсіювання, згасання і особливо відбиття ультразвуку.

В основі утворення і реєстрації ультразвукових хвиль лежить зворотній і прямий п'єзоелектричний ефект. Суть зворотного п'єзоелектричного ефекту полягає в тому, що під час утворення електричних зарядів на поверхні граней п'єзокристалу останній починає стискуватись і розтягуватись, це сприяє виникненню коливань, частота яких залежить від частоти зміни електричного потенціалу на гранях кристалу, таким чином генерується УЗ поле. Детектування відбитих сигналів базується на прямому п'єзоелектричному ефекті, який отримують у тому разі, коли під час деформації п'єзокристалу УЗ сигналом на його гранях утворюють електричні потенціали, які можуть бути зареєстровані. У такому разі п'єзоелектричний елемент функціонує як УЗ датчик. УЗ перетворювач посилає УЗ-хвилі у вигляді пучка, для фокусування яких використовують акустичні лінзи.

Для УЗД використовують перетворювачі з частотою від 1 до 20 МГц. Чим менша частота УЗ, тим більша глибина його проникнення у тіло пацієнта, але водночас менша роздільна здатність. Посилення потужності ехосигнала у часі застосовується для того, щоб збільшити амплітуду його відгуку

Разом з тим, УЗД має певні обмеження [1]:

- суб'єктивність інтерпретації отриманого зображення, яка залежить від положення трансдюсера;
- відсутність можливості візуалізувати широкий зріз МЗ, що дає лише прицільне зображення;
- низька інформативність при жировій інволюції (слабка ультразвукова контрастність між пухлинною і жировою тканинами);
- неможливість використання для скринінга раку МЗ (високий відсоток хибнонегативних заключень, відсутність візуалізації раку безсолідного компонента у вигляді скопичень мікрокальцинатів – у силу фізичних особливостей метода);
- не завжди вдається виявити об'ємне утворення, менше 1,5 см розміром (обумовлено використанням недосконалої апаратури, а саме датчиків з частотою менше 7,5 МГц або глибоке залягання пухлини).

ОПТИЧНА ТОМОГРАФІЯ ЯК МЕТОД ДІАГНОСТУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Оптична томографія виникла як альтернатива рентгеновській томографії і з самого початку розвивалась як неінвазивний метод діагностики патології стану біотканин, зокрема, для діагностики

пухлин МЗ [11]. В порівнянні з рентгенівським оптичний метод має перспективи стати чутливим діагностичним і скринінговим методом діагностики захворювань МЗ без ризику іонізуючої радіації, оскільки в ньому застосовується практично безпечно для людини малопотужне (порядку десятків мВт) випромінювання інфрачервоного та видимого діапазону довжин хвилі [10 -13], здатне здійснювати зондування оптично товстої (8-10 см) тканини в так званому терапевтичному вікні прозорості.

В методах оптичної томографії досліджуваній об'єкт (зокрема МЗ) багаторазово (для різних положень випромінювача та приймача, пронумерованих індексами i та j) «просвічуються» вхідним випромінюванням зазначеного діапазону з відомими характеристиками. Роль останніх відіграє потужність або енергія вхідного імпульсу (неперервний чи імпульсний випромінювач), тривалість і момент «входження» імпульсу в об'єкт і т.п. Для всіх i, j вимірюються характеристики вихідного випромінювання: потужність або енергія вихідного імпульсу, форма останнього і його затримка відносно імпульсу на вході в об'єкт і т.п.

Вимірювання для різних i, j проводиться або послідовно («сканування»), або паралельно (використання багатоканальних фотоприймачів і / або випромінювачів). В результаті визначається двовимірна або чотирирівнірна матриця вихідних даних, яка дискретно за однією (x_i, y_j) або за двома $(x_i, y_i; i, x_j, y_j)$ незалежними координатами x, y на поверхні об'єкта описує характеристики вихідного випромінювання. Повне число елементів цієї матриці (N^2 чи N^4) визначається повним числом використаних положень випромінювача і приймача $i, j = 0, 1, \dots, N-1$. Далі за матрицею вихідних даних відновлюється внутрішня структура об'єкта, тобто вирішується так звана обернена задача.

В системах оптичної томографії первинною вимірювальною величиною є інтенсивність світла, яке пройшло через об'єкт. Роль фізичних параметрів, просторовий розподіл яких визначається («відновлюється») на цьому етапі відіграють коефіцієнт поглинання (що дає інформацію про хімічний склад тканин) та коефіцієнт розсіювання (який визначається особливостями клітинного складу) МЗ. В перспективі, можливо, до двох названих характеристик можна буде додати й третю – показник заломлення середовища. Останній в м'яких тканинах змінюється незначно, що з одного боку, дозволяє вважати його постійним для спрощення задачі, як це роблять зараз, проте можливий й інший підхід, з урахуванням просторової неоднорідності показника заломлення, що ще більше підвищить інформативність оптичної томографії.

Отже, послаблення інтенсивності світла, яке пройшло через об'єкт, відбувається внаслідок розсіювання та поглинання і сильно залежить не лише від наявності поглинаючих компонентів, але й від форми і внутрішньої будови вимірювального об'єкта. Тому методи, засновані лише на вимірюванні оптичної щільності погано підходять для ранньої діагностики, оскільки погіршують контраст отриманого зображення.

Основними поглинальними компонентами в біотканинах МЗ є кров (гемоглобін і оксигемоглобін), ліпіди (жирова тканина) і вода. В терапевтичному вікні прозорості (600...1100 нм) існують спектральні ділянки, на яких поглинання одним із компонентів є домінуючим. У зв'язку з цим, використовуючи вимірювання на декількох довжинах хвиль, переходять від розподілу інтенсивностей до розподілу концентрації окремих компонентів, основується на модельних уявленнях про розповсюдження світла у сильно розсіювальних середовищах, якими є біотканина, зокрема МЗ.

Проте зв'язок між вмістом в біотканині основних поглинальних компонентів і наявністю в ній злоякісних утворень носить лише статистичний характер. Існує деякий природний розподіл складу цих компонентів в нормальній біотканині, так що зміни складу тканин, викликаних патологією, можуть бути нерозрізнені на фоні їх природних флуктуацій. Тому при оптичних вимірюваннях неможна назвати однозначно ознаку, яка абсолютно точно свідчила б про наявності патологічних ділянок в біотканині на ранніх стадіях онкологічних захворювань.

Найкращим кандидатом на роль такої ознаки є тканинна оксигенація, яка характеризує рівень клітинного метаболізму [14]. Для ракових клітин швидкість метаболічних процесів підвищена в порівнянні з нормальними клітинами, що відображається на величині тканинної оксигенації [14]. Оксигенація визначається відношенням концентрації гемоглобіна і оксигемоглобіна.

Іншою ознакою для діагностики злоякісних новоутворень є підвищена васкуляризація тканини і пов'язана з ним більш висока локальна концентрація гемоглобіну в ракових тканинах. Оскільки цей показник має значні варіації навіть для різних ділянок здорової тканини одного й того ж пацієнта [14], то вимірювання локальної концентрації гемоглобіну відіграє додаткову роль в ранній діагностиці. На більш пізніх стадіях хвороби роль цієї ознаки зростає. Власне на цьому заснований оптичний метод діагностики раку МЗ, реалізований спочатку в діафанографії.

Отже, застосування видимого та ІЧ- випромінювання, яке добре поглинається гемоглобіном в оксита дезокси-станах (на різних довжинах хвиль) дозволяє отримувати просторовий розподіл ступеня оксигенації тканин, що неможливо за іншими методиками. Застосування випромінювання зі специфічними довжинами хвиль дозволяє також визначити просторовий розподіл концентрації води та жиру в МЗ [15].

Таким чином, оптична томографія МЗ дозволяє отримати суттєво більше інформації, яка має важливе діагностичне значення, тобто підвищує інформативність діагностування.

Проте наукова складність поставленої проблеми полягає в тому, що оптична томографія не є «продовженням» томографії рентгенівської, а крім того, досліджуваний об'єкт - молочна залоза – має специфіку, яка полягає в тому, що промені ближнього ІЧ-діапазону проходять через тканини МЗ майже без поглинання, за виключенням локального поглинання в ущільненнях, утворених доброякісними або злоякісними пухлинами.

Розповсюдження лазерного випромінювання в МЗ, суттєво відрізняється від розповсюдження рентгенівських променів. Якщо в останньому випадку спостерігається тільки поглинання випромінювання (точніше, розсіювання є настільки незначним, що ним нехтують), то при проходженні оптичного випромінювання через МЗ розсіювання починає відігравати основну роль. Ввійшовши в біологічне середовище типу МЗ лазерний промінь «розмивається», траєкторії фотонів стають криволінійними. Це не дозволяє використовувати математичний апарат рентгенівської томографії, яка базується на представленні про прямолінійне розповсюдження випромінювання в середовищі.

В умовах багаторазового розсіювання (середнє число актів розсіювання для фотонів, які пройшли через об'єкт з розмірами 120-150 мм, може досягати 1000 і більше) розв'язати обернену томографічну задачу занадто важко. Проте, якщо розсіювання є «малокутовим», то серед зареєстрованих фотонів є такі, які розповсюджуються від точки j до точки i по «майже» прямолінійним траєкторіям [16]. Для таких фотонів алгоритм розв'язання оберненої задачі оптичної томографії можна звести до добре відпрацьованих алгоритмів розв'язання оберненої задачі проекційної рентгенівської томографії [4,5].

Для цього необхідно з повного потоку зареєстрованих фотонів за певними критеріями виділити (селектувати) лише невелику частину фотонів, які пройшли через об'єкт по траєкторіям певного типу (наприклад, найкоротшої довжини). Різні методи оптичної томографії розрізняють саме за методами такої селекції. Сьогодні відомо три основних способи виділення фотонів [16], які пройшли через об'єкт за траєкторіями заданої довжини, які реалізуються в методах вимірювань з реєстрацією часових розподілів піко- чи фемтосекундних імпульсів, які пройшли через досліджуваний об'єкт (time-domain tomography), в когерентній томографії і в модуляційній (frequency-domain) оптичній томографії з вимірюванням зсуву фази зондуючого випромінювання з високочастотною модуляцією.

Доцільно відмітити, що використання лише малої частини повного потоку фотонів, які пройшли через об'єкт, веде до різкого зменшення корисного сигналу і росту похибки. Це пов'язує мінімальну необхідну потужність вхідного лазерного випромінювання, максимально можливий розмір діагностичного об'єкта, мінімальний час вимірювань і граничну просторову роздільну здатність.

На разі найчастіше застосовується дифузійна модель переносу випромінювання, на основі якої розвивається так звана дифузійна оптична томографія [10,15-17], яка часто витісняє більш широке поняття трансмісійної оптичної томографії. В дифузійній оптичній томографії реєструється весь потік фотонів, що пройшли через об'єкт, що створює можливість спростити і здешевити апаратурну частину томографічного комплексу. Збільшення вихідного сигналу призводить до різкого зменшення часу вимірювання і зростання максимально допустимих розмірів діагностичних об'єктів. Проте основне «навантаження» по відновленню інформації про внутрішню структуру об'єкта при цьому лягає на алгоритми розв'язання оберненої задачі, які спроможні працювати в умовах багаторазового розсіювання.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ОПТИЧНИХ ТОМОГРАФІВ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Роботи по створенню методів і систем оптичної томографії для діагностування патології МЗ ведуться в світі уже близько 20 років. Провідним виробником систем оптичної комп'ютерної томографії є фірма Imaging Diagnostic Systems (IDSИ, США). Розроблена фірмою в 1989 році перша система цього типу містила напівпровідниковий лазер потужністю 100мВт і твердотільний детектор випромінювання [10]. Практичному впровадженню системи перешкодило достатньо тривале формування зображення (1 хв/зріз) і низька роздільна здатність (біля 1 см) за рахунок того, що лазер не міг працювати в режимі синхронізації мод.

В апаратурі наступного покоління за джерело випромінювання було обрано лазер на сапфірі з титаном з накачкою аргоновим лазером фірми Coherent Laser, а приймач було виконано на основі матриці із 600 лавинних фотодіодів фірми Texas Optoelectronics [10]. Проте із-за невисокого відношення сигнал/шум якість зображення була низькою.

В системі третього покоління, яка з'явилась в січні 1996 року, в якості джерела накачки лазера на сапфірі з титаном використовувався пристрій на склі з неодимом з напівпровідниковою накачкою фірми Spectra-Physics Lasers. Заміна газового джерела збудження твердотільним покращила шумові і просторові

характеристики лазерного випромінювання, а також дозволила відмовитись від джерела трьохфазного струму і громіздкої системи водяного охолодження. Для покращення якості зображення лавинні діоди було замінено фотодіодами з більшою активною площею фірми Centronic. Для отримання томограми розташовані по різні боки від досліджуваного об'єкта (МЗ) вихідний отвір оптоволокна, яке передавало лазерне випромінювання, і приймальна матриця, виконана у вигляді дуги кола, обертались по колу на 360 градусів. Час зчитування сигналу кожного фотодіода – від декількох мікросекунд до декількох мілісекунд. При товщині досліджуваного зрізу 5 мм і скануванні до 20 зрізів на одну МЗ час обстеження складав 7 годин. Тому основна увага розробників в подальших дослідженнях була приділена зростанню швидкодії системи.

Слід відзначити, що фірмами IDS (США) і Philips (Голандія) в 1995-1996 роках були виготовлені промислові зразки імпульсно-модуляційних систем для діагностики раку МЗ [10], реалізовані на описаних вище засадах. В процесі клінічних досліджень даної системи були виявлені технічні проблеми, у зв'язку з якими фірма Philips перестала випускати свій томограф. Проте є дані про успішні клінічні застосування імпульсно-модуляційних систем для діагностики раку МЗ [18]. Перспективи розвитку цього напрямку пов'язують із удосконаленням елементної бази (появою надійних та недорогих швидкодіючих випромінювачів і приймачів, збільшення швидкості оброблення даних), а також із створенням мультифункціональних систем для багатofакторного біохімічного аналізу біотканин в реальному часі.

Інший метод частотно-модуляційної оптичної томографії, заснований на використанні надвисокочастотного зонduючого випромінювання і аналізі амплітудно-фазових характеристик розсіяного випромінювання для різних положень випромінювача і приймача відносно об'єкта, реалізовано схемою оптичного томографа фірми Siemens AG для діагностики раку МЗ (рис. 1) [10]. В якості випромінювачів використовують чотири лазерних діода з довжинами хвиль 690 нм (частота модуляції 69,5 МГц), 750 нм (69,80 МГц), 788 нм (70,20 МГц) і 856 нм (70,45 МГц). Доставка випромінювання до об'єкта і прийом розсіяного випромінювання здійснюється за допомогою хвилеводів. Синхронне механічне сканування об'єкта передавальними і приймальними хвилеводами дозволяє отримати двовимірні проекції внутрішньої структури МЗ. Час сканування, необхідний для отримання одного двовимірного зображення, складав 2 хв. Порівняння рентгенівських і оптичних томограм одного і того ж об'єкта дозволяє зробити висновок про те, що при достатньо високому контрасті останніх, який дозволяє з впевненістю діагностувати наявність новоутворень, вони характеризуються меншою просторовою роздільною здатністю, що обумовлено дифузійним характером розповсюдження світла в об'єкті.

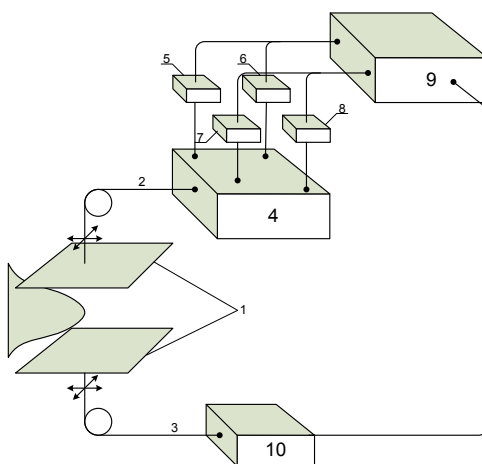


Рис. 1. Схема оптичного маммографа фірми Siemens AG: 1 – пристрій фіксації об'єкта; 2 – хвилевод для передачі випромінювання до об'єкта; 3 – хвилевод для прийому розсіяного випромінювання; 4 - волоконно-оптичний мультиплексор 4 x 1; 5 – 8 - набір лазерних діодів; 9 – блок керування і оброблення; 10 – детектор

Не дивлячись на це, уже в 1996 році було дозволено клінічні випробування установки DYNOT (Dynamic Infrared Optical Tomography), яка розроблена в NIRx Medical Technologies (США) разом із дослідниками із Медичного центру Downstate при Медичному університеті Нью-Йорка під керівництвом доктора Барбур, і сьогодні є фактично єдиною системою, яка «продається». Зараз в США проходить клінічне дослідження система CTLM (Computer Tomography for Laser Mammography), розроблена фірмою IDS. В країнах ЄС, Китаї, Канаді та ін. країнах Близького Сходу ця система уже дозволена до продажу.

Сьогодні роботи по створенню методів та систем для оптичної дифузійної томографії, в тому

числі й для дослідження захворювань МЗ, активно проводяться в Росії: в лабораторії нелінійної спектроскопії надшвидких процесів в конденсованих середовищах МНЛЦ МДУ (керівник д.ф.-м.н. Шувалов В.В.), в Інституті оптики і біофотоніки СДУ (керівник д.ф.-м.н. Тучин В.В.), в НДІ лазерної фізики Державного Оптичного Інституту (керівник д.ф.-м.н. Любимов В.В.).

Так, наприклад, в лабораторії к.т.н. Каменського В.А. Інституту прикладної фізики РАН [19] створено макет оптичного дифузійного томографа для діагностики раку МЗ, який сканує досліджуваний об'єкт на трьох довжинах хвиль (684 нм, 790 нм, 850 нм) і потім визначає компонентний склад тканин (рис. 2). Середня потужність в кожному каналі томографа складала 10 mW , амплітудна модуляція на частоті 140 МНz, чутливість по каналам: 2×10^{-8} mW, 4×10^{-7} mW, 8×10^{-7} mW, область сканування становить 15x15 см.

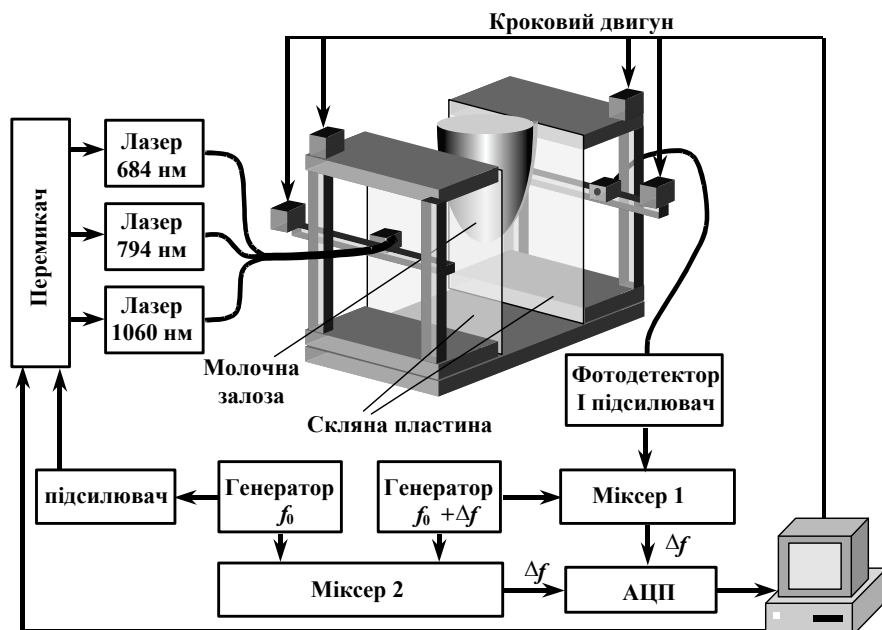


Рис. 2. Функціональна схема оптичного дифузійного томографа

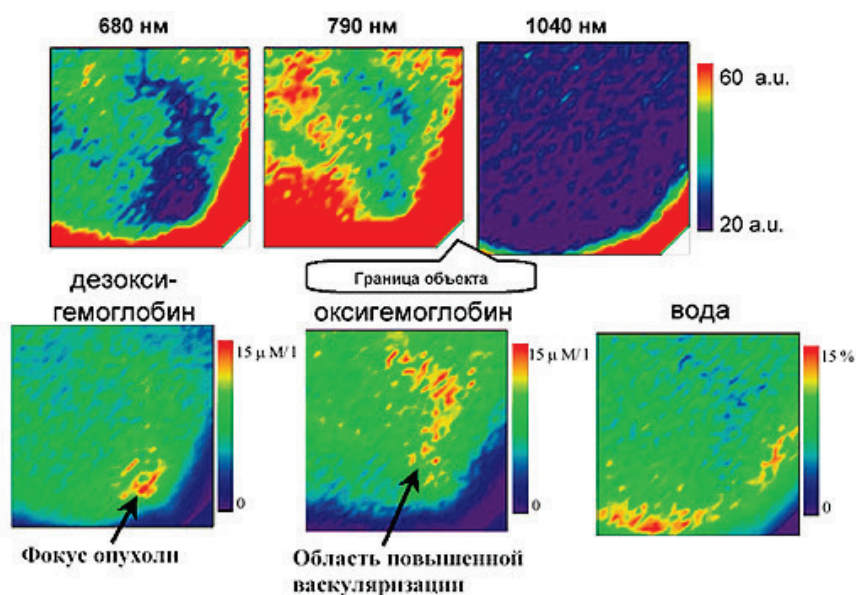


Рис. 3. Зображення пухлини МЗ in vivo, отримані за допомогою оптичного дифузійного томографа. Зверху – розподіл амплітуди детектованого сигналу (область сканування 70 x70 мм, товщина шару – 60 мм). Знизу – відновлення розподілу компонентів біотканини

Таким чином, дифузійні хвилі оптичної щільності дозволяють досліджувати оптичні неоднорідності МЗ, проте їх просторова роздільна здатність, як правило, не перевищує 1 см у зв'язку з дифузійним характером розповсюдження світла в тканинах. Крім того, сильне розсіювання зменшує реєстрований світловий потік і час накопичення сигналу для отримання достатнього співвідношення сигнал-шум не дозволяє проводити дослідження в реальному часі без застосування спеціальних швидких алгоритмів розв'язання оберненої задачі.

Так, в роботі [17] описано макет модуляційного оптичного томографа (діодний лазер потужністю 15-30 мВт, частота модуляції 100 МГц) для зондування протяжних розсіювальних об'єктів з поперечним розміром порядку 15 см, в якому застосовується високочутлива система реєстрації з часодозволеною лічбою фотонів, а також швидкий проєкційний алгоритм розв'язання оберненої задачі. Описаний в роботі [17] метод розв'язання оберненої задачі, реалізований в спеціальному програмному забезпеченні, дозволив відновити зображення «фантома» (спеціальне поглинальне включення у вигляді циліндрів діаметром 10-23 мм) за матрицею розмірністю 64 x 64 біля 5 хвилин.

В іншій роботі [16] описані швидкі (спроможні працювати в режимі реального часу) наближені нелінійні статистичні алгоритми розв'язання прямої та оберненої задачі дифузійної оптичної томографії. Вони апробовані на прикладі відновлення порівняно складної (до трьох сильно поглинальних включень з розмірами не менше 5 мм) внутрішньої структури сильно розсіювальних і мало поглинальних модельних об'єктів великого (до 140мм) розміру. В експериментальних реалізаціях застосовано неперервне випромінювання малопотужних напівпровідникових лазерів ближнього ІЧ (довжини хвиль 770-820 нм) діапазону. Отже, відомі швидкі алгоритми розв'язання оберненої задачі оптичної томографії дозволяють забезпечити роботу оптичних томографів в реальному часі.

В роботі [15] чисельно досліджена ефективність нової реалізації методів середньостатистичних траєкторій фотонів - наближеного метода дифузійної оптичної томографії, для випадку реконструкції поглинальних макронеоднорідностей, моделюючих пухлину, на фоні випадково-неоднорідного розсіювального середовища, яким є здорова біотканина МЗ, яка містить жирову і паренхіматозну компоненти. Реалізація містить однократне обернення системи лінійних алгебраїчних рівнянь, яке описує дискретну модель реконструкції, за допомогою модифікованого мультиплікативного алгебраїчного алгоритму, а також післяоброблення із застосуванням просторово-варіативної реставрації і методів формування нелінійних кольорових палітр. Показано, що запропонований підхід дозволяє отримувати просторову здатність на рівні 0,6 см при значній економії часу обчислень в порівнянні з багатокроковими алгоритмами реконструкції. Час реконструкції і післяоброблення одного зображення на персональному комп'ютері Intel PC з процесором 1,7 GHz Pentium 4 і 256-MB RAM в середовищі MATLAB складає менше 1 хв: 15-20 с витрачається на реконструкцію і 30-40 с – на післяоброблення. Порівняльний аналіз швидкостей обчислень, наведений в роботі [15], свідчить про те, що на відновлення томограм з використанням відомого програмного пакета TOAST (Temporal Optical Absorbption and Scattering Tomography) йде в декілька разів більше часу.

Серед українських розробок в області оптичних мамографів доцільно відзначити запропонований закарпатським винахідником Бобоничем П.П. оптичний інфрачервоний томограф [20], захищений 20-річним патентом України, ліцензію на який продано в Росію. Запропонований пристрій, що складається із опромінювача об'єкта, детекторів і електрично зв'язаних з ними систем обробки сигналів та відновлення відображення об'єкта, відрізняється від відомих тим, що детектори виконані із фотоприймачів структури p-n-p-n- типу з інверсією знака електрорушійної сили, а опромінювачем служить інфрачервоне джерело світла. Пропонуються також різні варіанти виконання детекторів та опромінювачів, які забезпечують різний рівень паралелізму вимірювальної частини приладу. Так, запропоновано виконання детекторів у вигляді: матриці фотоприймачів структури p-n-p-n- типу з інверсією знака електрорушійної сили; лінійки фотоприймачів структури p-n-p-n- типу з інверсією знака електрорушійної сили, рух якої перпендикулярний до довжини лінійки; запропоновано виконання опромінювачів: у вигляді матриці інфрачервоних світлодіодів; у вигляді широкоформатного інфрачервоного випромінювача; у вигляді джерела інфрачервоного світла та циліндричної лінзи, що перетворює світловий промінь у лінію, який сканується по поверхні біологічного об'єкта.

Заявлений оптичний томограф, як відзначено в патенті, збільшує інформативність отримання достовірного стану біологічного об'єкта з одночасним спрощенням апаратної реалізації. Це досягається за допомогою застосування в схемі томографа детекторів, виконаних із фотоприймачів структури p-n-p-n- типу з інверсією знаку електрорушійної сили [20], особливість яких полягає в тому, що в них в залежності від оптичної густини об'єкта, інтенсивність світла, яке пройшло через об'єкт, викликає зміну знаку електрорушійної сили на виході фотоприймачів. В фотоприймачах виникає струм із знаком «-» або струм із знаком «+», причому знак залежить від значення інтенсивності світла, яке пройшло через об'єкт. Реєстрація

значення інтенсивності світла на виході зазначених фотоприймачів не потребує ні механічного, ні електричного перемикачів в системі оброблення сигналів та відновлення відображення об'єкту.

Проте на відміну від інших розглянутих вище технічних рішень інфрачервоного оптичного томографа в роботі [20] проводяться дослідження лише на одній довжині хвилі, що зменшує достовірність отриманої інформації, крім того відсутні будь-які дані щодо лабораторних досліджень даної розробки, відсутні дані про глибину сканування та роздільну здатність системи.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз патентної і науково-технічної літератури показав, що можна виділити групу методів оптичної томографії для діагностики патології МЗ як перспективний напрямок досліджень, який дозволяє: проводити безпечно для здоров'я обстеження; підвищити інформативність за рахунок обрахування декількох показників (розсіювання, поглинання, заломлення), на кількох довжинах хвиль; визначити компонентний склад тканин МЗ; спростити апаратну реалізацію, що здешевлює метод; проводити дослідження в реальному часі. Проте існують труднощі практичної реалізації розглянутих підходів, пов'язані, перш за все, з недостатньою просторовою роздільною здатністю оптичної томографічної системи для діагностики патології МЗ, що потребує подальшого удосконалення математичного апарата та розроблення нових технічних засобів для його реалізації. Важливо зазначити також, що конструкція оптичного томографа для МЗ суттєво простіше і дешевше конструкції систем, які застосовуються в комп'ютерній томографії чи в МРТ. Це дозволить ширше застосовувати оптичні томографи в медичній практиці, а також в майбутньому створювати портативні томографічні оптичні системи для діагностики захворювань МЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Терновой С. К. Лучевая маммография / С.К. Терновой, А.Б. Абдураимов. – М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2007. – 128 с.
2. Променева діагностика: в 2 т. / [упоряд. Г.Ю. Коваль, Т.П. Сиваченко, М.М. Загородська та ін.; ред. Г.Ю. Коваль] – [2-ге вид., виправл.] – К.: Телеоптик, 2003. – Т.1. – 527 с.
3. Променева діагностика: в 2 т. / [упоряд. Г.Ю. Коваль, Т.П. Сиваченко, Д.С. Мечів та ін.; ред. Г.Ю. Коваль]. – К.: Орбис, 2002. – Т.2. – 640 с.
4. Календер В. Компьютерная томография. Основы, техника, качество изображений и области клинического использования / Календер В.– М.: Техносфера, 2006. – 344с.
5. Бутаков Е.А. Обработка изображений на ЭВМ / Бутаков Е.А., Островский В.И., Фадеев И.Л. – М.: Радио и связь, 1987. – 240с.
6. Физика визуализации изображений в медицине: в 2 т. Т.1/[ред. Уэбб С.; пер. с англ. Л.В. Бабин, А.П. Сарвазян] – М.:Мир, 1991 - 399 с.
7. Физика визуализации изображений в медицине: в 2-х томах. Т.2 / [ред. Уэбб С.; пер. с англ. Л.В. Бабин, А.П. Сарвазян]. – М.:Мир, 1991. - 408 с.
8. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния / В.В. Тучин // Успехи физических наук. – 1997. – Т.167, №5. –С. 517-539.
9. Приезжаев А.В. Лазерная диагностика в биологии и медицине/ Приезжаев А.В., Тучин В.В., Шубочки Л.П. – М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1989. – 240 с.
10. Зимняков Д.А. Оптическая томография тканей / Д.А. Зимняков, В.В. Тучин // Квантовая электроника. – 2002. –Т.32, №10. – С. 849-856.
11. Key Y. New approaches to transillumination imaging / Key Y., Jackson P.C. and Wells P.N.T. – Journal of Biomedical Eng.- 1998- V.10/ - P. 113-118.
12. Ang Li. Tomographic optical breast imaging guided by three-dimensional mammography / Ang Li, Eric L. Miller, Misha E. Kilmer [et al] // Appl. Opt.- 2003- V.42. – P. 5181-5190.
13. V.Pogue. Diffuse optical tomography for breast cancer imaging: optimal clinical design for sensitivity and imaged accuracy / V.Pogue., T. McBride, U.L.Osterberg and K.D. Paulsen// Biomedical Optical spectroscopy and Diagnostics,/ T. Li ed.- Vol. 38 of OSA Trends in Optics and Photonics (optical Society of America, 2000): paper TuE6.
14. Лигер В.В. Улучшение контраста в оптической томографии/ В.В. Лигер // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. - №1. – С. 10 -20.
15. Зимняков Д.А. Алгебраическая реконструкция и постобработка в одношаговой диффузионной оптической томографии / Д.А. Зимняков, В.В. Власов, Д.В. Могиленских, О.В. Кравченко, В.В. Любимов // Квантовая электроника. - Т.38. – 2008. - №6. –С.588-596.

16. Третьяков Е.В. Быстрые приближенные статистические нелинейные алгоритмы для решения задач диффузионной оптической томографии объектов со сложной внутренней структурой/ Е.В. Третьяков, В.В. Шувалов, И.В. Шутов // Квантовая электроника.- Т.31. – 2001. - №12. – С. 1095-1100.
17. Чурсин Д.А. Оптический томограф с счетом фотонов и проекционное восстановление параметров поглощающих "фантомов" в протяженных рассеивающих средах / Д.А. Чурсин , В.В. Шувалов, И.В. Шутов // Квантовая электроника.- Т.29. – 1999. - №1. – С. 83-88.
18. Rodriguez J. at all.//Handbook of optical medical diagnostics. Ed.by Tuchin V.V. – Bellingham, Washington, USA: SPIE Press. – 2002. – P.357.
19. Сергеев А. От петаваттных лазеров до нейроимиджинга [Электронный ресурс]:/ ??? – Режим доступа до ресурсу : [http:// http://www.ipfran.ru/publication/st/laz.html](http://www.ipfran.ru/publication/st/laz.html)
20. Патент 71811В Україна, А61В8/13, А61В6/00. Оптичний інфрачервоний томограф Бобонича П.П. / Бобонич П.П.; власник патенту Бобонич П.П - №20031212622; заявл. 26.12.2003; опубл. 15.12.2004, Бюл. №12. – 3 с.: іл.

Надійшла до редакції 17.05.2009р.

КОЖЕМ'ЯКО В.П. – засл. діяч науки і техніки України, д.т.н., професор, завідувач кафедри лазерної та оптоелектронної техніки, Вінницький національний технічний університет, Вінниця, Україна.

ЗАБОЛОТНА Н.І. – к.т.н., доцент, декан факультету функціональної електроніки та лазерної техніки, Вінницький національний технічний університет, Вінниця, Україна.

ОЛІЙНИЧЕНКО Б.П. – лікар медичного центру НВП ТОВ «Медівін», Вінниця, Україна.