

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АЭРОКОСМИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени академика С.П. КОРОЛЕВА  
(НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)» (СГАУ)

## ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

*Рекомендовано редакционно-издательским советом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)» в качестве методических указаний (электронный ресурс)*

САМАРА  
Издательство СГАУ  
2015

УДК 621.375.8 (075) + 612 (075)

ББК 22344я7

Составитель ***В.Н. Гришанов***

Рецензент канд. техн. наук, доц. В. Г. Н и к и т и н

**Оптическая когерентная томография в медицинской диагностике [Электронный ресурс]** : электрон. метод. указания / *сост. В.Н. Гришанов.* – Электрон. текстовые и граф. данные (1,24 Мб). – Самара: Изд-во СГАУ, 2015. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

Приведены краткие сведения об оптической когерентной томографии, её применении в медицинской диагностике и других технических приложениях. Основным содержанием указаний является методики экспериментального получения трёхмерных изображений.

Предназначены для использования при проведении лабораторных работ по дисциплинам «Лазерные диагностические системы», «Лазерная медицина», «Лазерные когерентные системы обработки информации», «Волоконная оптика», «Волоконно-оптические преобразователи информации», «Проектирование лазерных систем» со студентами, обучающимися по направлениям 201000.68 и 12.04.04.68 Биотехнические системы и технологии, 200500.62 Лазерная техника и лазерные технологии, курсовом и дипломном проектировании.

Подготовлены на кафедре лазерных и биотехнических систем.

УДК 621.375.8 (075) + 612 (075)

ББК 22344я7

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
1. Краткая теория методов оптической когерентной томографии .....	7
2. Примеры использования оптической когерентной томографии в медицинской диагностике .....	16
3. Техника оптической когерентной томографии .....	22
4. Методика выполнения экспериментов.....	32
Контрольные вопросы.....	33
Задания .....	34
Список библиографических источников .....	35

## **ВВЕДЕНИЕ**

Цель настоящей работы – освоение методов оптической когерентной томографии и её применения в медицинской диагностике, изучение соответствующей аппаратуры.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) с успехом может быть использована для построения высокоточных пространственных изображений исследуемых объектов в реальном времени. Данные работы относятся в основном к медико-биологическим исследованиям, так как точные многомерные изображения биологических тканей способны не только дать исчерпывающую информацию о морфологических особенностях живого организма, но и обеспечить понимание процессов, происходящих на клеточном уровне. Такой точности и скорости построения многомерных изображений при проведении исследований *in vivo* сейчас не способен дать ни один другой метод диагностики, поэтому именно ОКТ заняла особое место в биологических исследованиях живых организмов. Оптическая томография основана на реконструкции трехмерного распределения физических свойств объекта при решении обратной задачи распространения, проникновения оптического излучения со значительным диффузным рассеянием оптического излучения малой длины волны и когерентности в среде, при этом обеспечивается разрешающая способность от единиц до долей микрометра, что недостижимо для других методов томографии (рентгеновской, магнитно-резонансной, ультразвуковой).

Впервые термин «оптическая когерентная томография» появился в 1991 году в работе коллектива американских ученых под руководством J.G. Fujimoto (Massachusetts Institute of Technology), посвященной расширению возмож-

ностей низкокогерентной рефлектометрии для построения изображений внутренней структуры мутных сред. Этот термин, несмотря на не совсем точное соответствие принятому понятию томографии (последнее восстановление изображений путем решения обратной математической задачи), признан сейчас во все мире.

Но реальным толчком для развития ОКТ стала работа той же группы в 1993 г., впервые продемонстрировавшая прижизненные ОКТ-изображения сетчатки глаза. В 1994 г. разработанная технология ОКТ была передана подразделению фирмы «Carl Zeiss, Inc.» (Humphrey Instruments, USA). В 1996 г. создана первая серийная система ОСТ, предназначенная для офтальмологической диагностики патологии сетчатки глаза. Несколько исследовательских коллективов (и прежде всего из Венского университета, Калифорнийского университета в Ирвайне, Института прикладной физики РАН в Нижнем Новгороде) развернули активные исследования по экспериментальному воплощению метода ОКТ.

Одним из современных направлений борьбы с раком является своевременная диагностика и лечение его ранних форм. К перспективным методам ранней диагностики следует отнести эндоскопию с применением метода ОКТ. Ежегодно в мире заболевают раком свыше 9 миллионов человек. По сводным данным, если рак оперировать на ранней стадии, то 5-летняя выживаемость достигает более 90%, а 10-летняя – свыше 80%. До настоящего времени результаты диагностики раннего рака органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как в нашей стране, так и во многих других странах нельзя считать удовлетворительными. В России ранние стадии рака ЖКТ выявляются лишь в 0,5–1%.

Качественная диагностика новообразований осуществляется совокупностью всех клинических, лабораторных и инструментальных методов. Однако выявление ранних форм, для которых характерны бессимптомное течение и минимальные структурные изменения, в большей мере обеспечивается эндоскопическими методами исследования. Методы визуального наблюдения с

применением волоконной эндоскопии и видеоэндоскопии обеспечивают диагностику только поверхности слизистой органа. Вместе с тем эндоскопия не позволяет диагностировать распространенность ракового процесса.

Одно из наиболее актуальных применений ОКТ в области биомедицины – визуализация внутренней структуры поверхностных слоев кожи, которая является решающей при ранней диагностике рака кожи.

# 1. КРАТКАЯ ТЕОРИЯ МЕТОДОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Оптическая когерентная томография (ОКТ) основана на регистрации степени рассеяния зондирующего излучения назад на оптических неоднородностях с измерением соответствующей задержки и построении на этих данных объёмного изображения. Поскольку при исследовании биообъектов желательно иметь пространственное разрешение, в том числе и по глубине, не хуже нескольких микрон, а прямое измерение временных интервалов, соответствующих времени распространения света на расстояния в несколько микрометров технически не реализовано, то приходится использовать косвенные методы измерений столь малых времён. В настоящее время информацию о глубине рассеивающего центра удаётся извлечь, освещая объект низкокогерентным излучением ближнего инфракрасного (ИК) диапазона.

Метод ОКТ обычно используется для исследования внутренней структуры биоткани в ближнем ИК диапазоне длин волн (от 800 до 1300 нм), внутри которого выбирают значение  $\lambda$ . Это так называемое терапевтическое окно прозрачности, в котором ослабление света в биотканях происходит в основном из-за процессов рассеяния при незначительном поглощении. При освещении объекта излучение ближнего ИК диапазона проникает в среду на глубину до нескольких миллиметров (рис. 1.1), однако оптическому наблюдению внутренней структуры препятствует многократное рассеяние света, которое маскирует прямолетящие фотоны. Информация об оптических неоднородностях структуры мутной среды может быть извлечена посредством селекции рассеянного точно назад когерентного компонента излучения на фоне мощной засветки, образуемой неинформативным, сильно рассеянным компонентом сканирующего излучения. Такая селекция эффективно осуществляется посредством оптической интерферометрии при очень большой ширине спектральной полосы используемого источника ИК излучения. Для получения изображения поперечного сечения внутренней микроструктуры исследуемого биологического объекта

необходимо определить степень рассеяния назад по глубине на отдельных оптических неоднородностях внутренней структуры каждого слоя и соответствующую временную задержку.

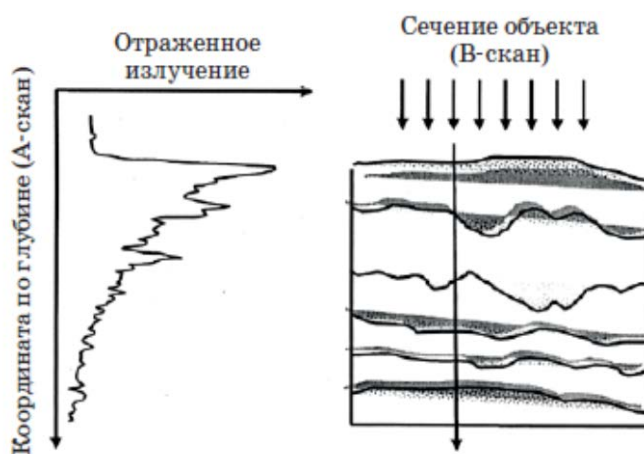


Рис. 1.1. Принцип формирования изображений в ОКТ

Основной частью большинства исследовательских и практических систем ОКТ является двухлучевой интерферометр с источником излучения малой когерентности. В интерферометре (рис. 1.2) излучение разделяется на измерительную волну, освещающую объект, и опорную волну, оптическая длина пути которой может изменяться при управляемом перемещении опорного отражателя.

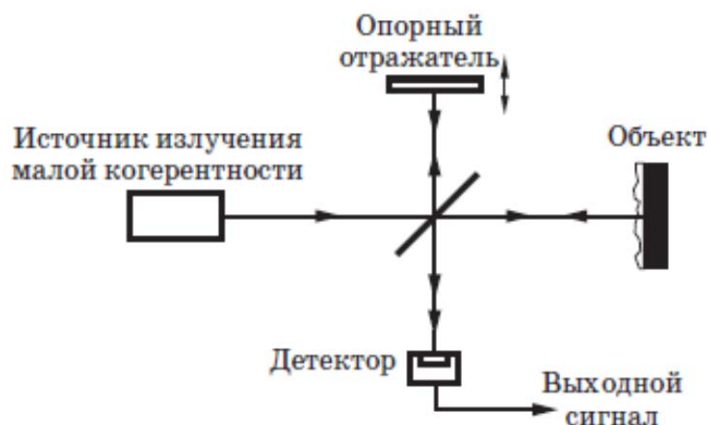


Рис. 1.2. Схема интерферометра ОКТ с модуляцией длины опорного плеча

Интерференционные полосы наблюдаются при равенстве оптических длин пути измерительной и опорной волн в пределах длины когерентности излучения. Положение опорного отражателя, при котором достигается максимум



видности полос, характеризует расстояние до отражающей поверхности или границы внутреннего отражающего слоя среды. При этом оказывается возможным одномерное сканирование объекта по глубине с определением расстояния до отражающего слоя подобно тому, как это осуществляется в технике радаров.

Другой подход к одноракурсному послыльному зондированию основывается на использовании методов спектральной интерферометрии. При отличной от нуля фиксированной оптической разности хода измерительной и опорной волн интенсивность света на выходе интерферометра зависит от значения длины волны, т.е. от числа длин волн, укладывающихся в этой разности. При изменении длины волны в пределах спектрального диапазона излучения наблюдаются полосы равного хроматического порядка, частота которых пропорциональна оптической разности хода. В случае объемного отражения от неоднородной среды спектры для слоев среды суммируются, и результирующий спектр содержит информацию о неоднородности среды, т.е. распределении степени отражения излучения по глубине среды.

На выходе несбалансированного интерферометра малой когерентности помещают спектральный прибор (см. рис. 1.3), который для каждого значения длины волны выделяет узкий спектральный интервал, определяемый разрешающей способностью спектроскопа и регистрирующей системы. При этом селекция отражающих слоев по глубине сводится к частотной селекции периодических составляющих в спектре. Преимуществом техники спектральной интерферометрии является отсутствие необходимости в перемещении опорного отражателя интерферометра.

Представленные на рис. 1.2 и 1.3. схемы интерферометров ОКТ могут быть реализованы в оптоволоконном исполнении. Более того, именно в оптоволоконном исполнении они и получили распространение в биомедицинских исследованиях в силу их компактности, гибкости конструкции и простого сочетания с эндоскопической техникой.

В схеме, представленной на рис. 1.4, используется одномодовое оптическое волокно для ввода излучения в интерферометр и в ветвях интерферометра.

Одномодовое волокно выполняет роль пространственного фильтра, поэтому система подобна конфокальному микроскопу. Дополнительная селекция по глубине среды обеспечивается за счет малой длины когерентности излучения.

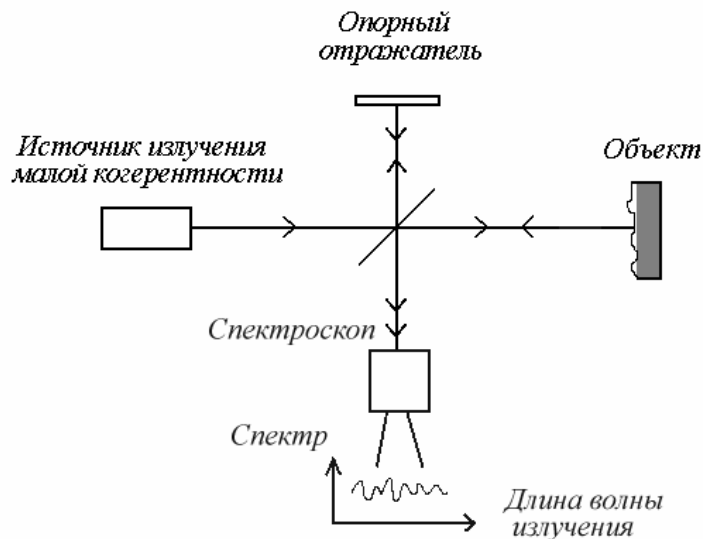


Рис. 1.3. Схема спектрального интерферометра ОКТ

В оптоволоконных ОКТ-интерферометрах опорное плечо представляет собой автоколлимационную схему с прецизионно регулируемым расстоянием между коллиматором и плоским зеркалом. Автоколлимационная схема позволяет выставить начальную точку низкокогерентного интерферометра путём выравнивания оптических длин плеч.

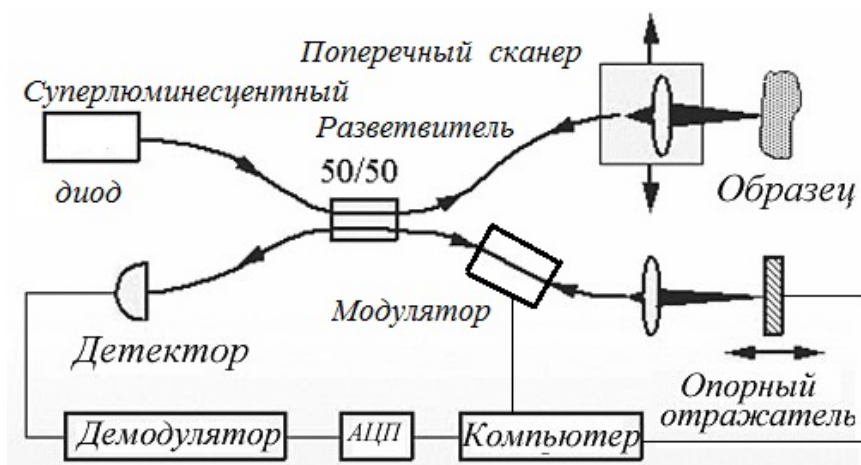


Рис. 1.4. Схема оптоволоконного интерферометра ОКТ с модуляцией длины опорного плеча

Сканирование разности плеч интерферометра можно осуществлять различными способами. Наиболее компактным является способ, основанный на удлинении оптоволокна, намотанного на каркас из пьезоэлектрического материала. При растягивании пьезоэлектрического каркаса с отрезком оптоволокна длиной несколько десятков метров за счёт пьезоэффекта на десятые доли процента реализуются изменения оптического пути на несколько миллиметров со скоростью, равной единицам метров в секунду. При этом появляется соответствующий доплеровский сдвиг оптических частот в плечах интерферометра, который может достигать больших значений. Во-первых, этим обеспечивается быстроедействие в получении ОКТ-скана. Во-вторых, в электрическом сигнале на выходе детектора (рис. 1.4) появляется несущая доплеровская частота  $\omega_d$ :

$$\omega_d = (2v_n / v_r) \omega_o . \quad (1.1)$$

В выражении (1.1)  $v_n$  – скорость изменения разности плеч интерферометра,  $v_r$  – групповая скорость света в оптоволокне,  $\omega_o$  – оптическая частота.

При скорости  $v_n = 0,65$  м/с при длине волны зондирующего излучения 1,3 мкм выражение (1.1) даёт  $(\omega_d / 2\pi) \approx 1$  МГц.

Однако модуляция длины опорного плеча позволяет исследовать лишь статичные объекты. Предположим, что оптическое излучение проникает в исследуемую среду на глубину 1 мм, и требуется обеспечить боковое разрешение в  $500 \times 500$  элементов, что близко к качеству представления изображений в телевизионном стандарте. При использовании оптической схемы со сканированием образца, представленной на рис. 1.4, необходимо обеспечить  $2,5 \times 10^5$  циклов сканирования по глубине образца в различных точках. В этом случае система перемещения должна обеспечить суммарное значение перемещения  $2,5 \times 10^5$  мм = 250 м в течение допустимого временного интервала отображения трехмерной структуры объекта. Если этот интервал составляет, например, 1 с, то скорость перемещения должна быть не менее 250 м/с, что является сложной технологической проблемой. В настоящее время достигнуты скорости, меньшие на порядок. Это означает, что в течение 1 с возможно получить изображе-

ния с разрешением примерно  $150 \times 150$  элементов, т.е. на порядок хуже телевизионного стандарта. Заметим, что динамика многих биологических объектов обуславливает требование к быстродействию в несколько раз более жесткое, чем временной интервал в 1 с.

Определенные преимущества в быстродействии могут быть обеспечены при использовании методов спектральной интерферометрии (рис. 1.5).

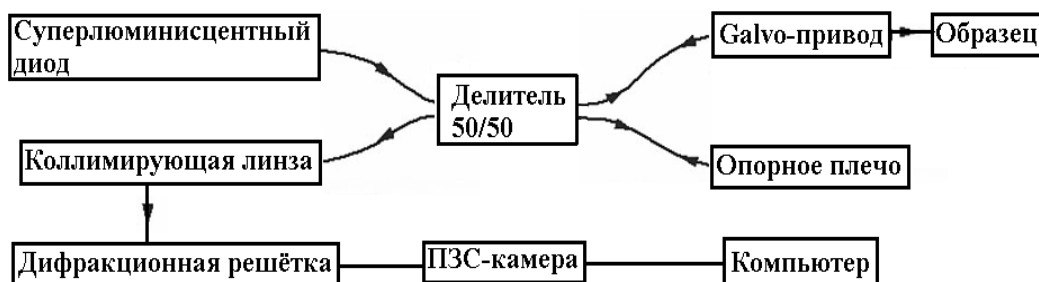


Рис. 1.5. Схема оптоволоконного спектрального интерферометра ОКТ

Особенность метода спектральной интерферометрии состоит в том, что информация о степени отражения излучения по всей глубине среды содержится в результирующем спектре в виде периодических составляющих, частота каждой из которых соответствует глубине расположения слоя в среде. При этом информация о всей глубине объекта регистрируется одновременно, поскольку не требуется операция селекции слоев по глубине за счет перемещения опорного отражателя интерферометра.

На рис. 1.5 коллимирующая линза, дифракционная решётка и ПЗС-камера и образуют спектрометр. Глубина сканирования в оптоволоконном спектральном интерферометре ОКТ равна длине когерентности. Зарегистрированный спектр подвергается Фурье-преобразованию, которое позволяет строить зависимости коэффициента отражения от глубины по аналогии с Фурье-преобразованиями временных функциональных зависимостей в частотные и наоборот.

Подобный принцип исследования позволяет преодолеть ограничивающие факторы, связанные со скоростью и точностью движения механических частей

интерферометра, поскольку опорное плечо остается во время исследования неподвижным. Скорость сканирования спектральных ОКТ зависит от быстроты работы ПЗС-камеры и математического преобразователя, а аксиальная разрешающая способность – от чувствительности спектрометра. Здесь следует учесть, что для реализации спектрального интерферометра ОКТ нужна ПЗС-камера не с матричным, а линейным фотоприёмником, содержащим при исследуемой глубине в 1 мм с разрешением по глубине в 1 мкм всего 2000 – 4000 элементов. Поскольку современные цифровые ПЗС-камеры обеспечивают скорость считывания до 100 МГц и более при высокой чувствительности и малых шумах, то при 2000 элементов получение одного скана по глубине занимает 20 мкс, сканирование поля зрения 500×500 элементов займёт всего 5 с.

С точки зрения повышения быстродействия измерительной системы, в том числе и ОКТ, принципиальным определяющим фактором является мощность источника излучения. При высокой мощности требуемое отношение сигнала к шуму достигается в течение малого интервала времени. Однако в медицинской диагностике, особенно *in vivo*, допустимая мощность излучения ограничена не уровнем лазерной техники, а безопасным для организма человека значением, поэтому важной проблемой в повышении быстродействия ОКТ является эффективность извлечения полезной информации за минимальное время.

В системах ОКТ используются источники с большей мощностью и хорошей пространственной когерентностью (как правило, суперлюминесцентные диоды) и объективы с малой числовой апертурой, что обеспечивает большую глубину фокусировки, в пределах которой селекция слоев осуществляется за счет малой длины когерентности излучения. При фокусировке измерительного пучка локализуется область объекта, показанная на рис. 1.6, а.

Размер этой области в поперечном сечении сфокусированного пучка определяется выражением

$$d_{xy} = 0,9 \lambda_{cp} / (2A), \quad (1.2)$$

тогда как размер локализованной области по глубине фокусировки равен

$$d_z = 1,8 \lambda_{cp} / A^2, \quad (1.3)$$

где  $\lambda_{cp}$  – средняя длина волны излучения,  $A$  – числовая апертура объектива.

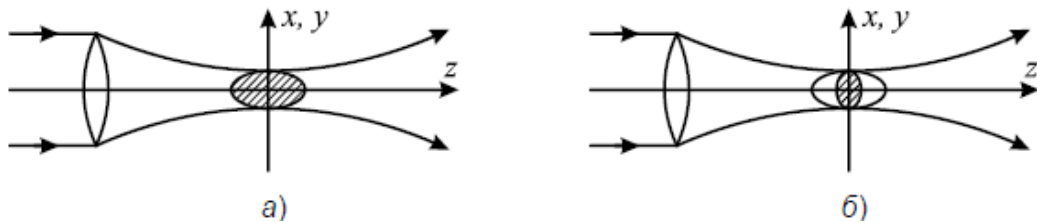


Рис. 1.6. Локализация слоя среды при фокусировке (а) и использовании излучения малой когерентности (б)

При использовании излучения малой когерентности осуществляется дополнительная селекция слоя по глубине среды (см. рис. 1.6, б) в пределах длины когерентности, что даёт разрешение по глубине

$$d_{zOKT} = \frac{2 \cdot \ln 2}{\pi} \cdot \frac{\lambda_{cp}^2}{\Delta\lambda} \approx 0,44 \frac{\lambda_{cp}^2}{\Delta\lambda}, \quad (1.4)$$

где  $\Delta\lambda$  – ширина спектра источника излучения на полувысоте, которая ещё называется полушириной спектра. Для излучения суперлюминесцентных диодов типичное значение  $\Delta\lambda/\lambda_{cp} \approx 0,05$ , при этом повышение разрешающей способности на порядок по глубине исследуемой среды достигается для значений числовой апертуры  $A < 0,15$ . Последнее неравенство следует из отношения:

$$\frac{d_{zOKT}}{d_z} = \frac{0,24 \cdot A^2}{\Delta\lambda/\lambda_{cp}} = \frac{0,24}{0,05} A^2 = 4,9 \cdot A^2. \quad (1.5)$$

Таким образом, как с точки зрения глубины резкости (1.3), так и с учетом разрешающей способности по глубине (1.4) и (1.5) следует выбирать объективы с малой числовой апертурой, что неблагоприятно сказывается на поперечной разрешающей способности (1.2) и светосиле оптической системы ОКТ-установок.

Здесь необходимо учитывать, что расстояния, измеряемые в ОКТ являются оптическими расстояниями и должны быть нормирована на групповой показатель преломления.

Если использовать в качестве источника излучения суперлюминесцентный диод с  $\lambda_{\text{cp}} = 820$  нм и  $\Delta\lambda = 20$  нм, то  $d_{\text{зОТК}}$  составит 15 мкм. Улучшение разрешающей способности ОКТ-систем достигается применением всё более широкополосных источников излучения. В качестве широкополосных источников излучения непрерывные суперлюминесцентные светодиоды или лазеры, работающие в подпороговом режиме, либо импульсные лазеры в режиме периодической генерации ультракоротких импульсов пико- и субпикосекундной длительности.

Имеются публикации о созданных ОКТ-системах с микронным разрешением. В них источником излучения служит титан-сапфировый лазер с  $\Delta\lambda \sim 350$  нм и  $\lambda_{\text{cp}} = 800$  нм. Полуширина функции импульсного отклика равна 1,5 мкм, что обеспечивает визуализацию структуры биотканей с внутриклеточным разрешением. Однако в большинстве случаев речь идёт скорее о демонстрации возможностей метода, т.к. использование их в клинической практике сложно и дорого.

Более перспективным для практических применений является использование дополнительных устройств, включая оптоволоконные эндоскопы и катетеры, а также совмещение ОКТ с комбинационной и флюоресцентной спектроскопией, расширяющие возможности ОКТ в диагностике.

## 2. ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Оптическая когерентная томография широко используется в современной медицине. Это высокоточный метод исследования, с помощью которого стало возможным получать изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo*. ОКТ нашла применение во многих отраслях медицины – в гастроэнтерологии, кардиологии, урологии, дерматологии, стоматологии. Однако наибольшую популярность новая методика завоевала в диагностике заболеваний глаза. Самый известный прибор, реализующий технологию ОКТ в офтальмологии – Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec) на данный момент был продан в количестве, превышающем 6 тыс. экземпляров. В мире насчитывается более тысячи статей и научных трудов, посвященных применению ОКТ в диагностике заболеваний глаза.

Только в России, благодаря активному сотрудничеству Института Прикладной Физики РАН (ИПФ РАН) с врачами Областной больницы им. Семашко, Областного и городских онкологических диспансеров и Нижегородского исследовательского кожно-венерологического института, также с сотрудниками Нижегородской государственной медицинской академии (НГМА) были проведены клинические апробации различных модификаций ОКТ, и был продемонстрирован широкий круг клинических задач для метода ОКТ в различных областях клинической медицины. За период с 1995 года с использованием ОКТ было обследовано более 3000 пациентов.

Так, например, в гастроэнтерологии с помощью метода ОКТ были изучены рубцовые структуры пищевода, воспалительные заболевания пищевода, и рак пищевода. Пример полученных результатов ОКТ и гистологического анализа для нормального состояния пищевода и пораженного раком представлен на рис. 2.1.



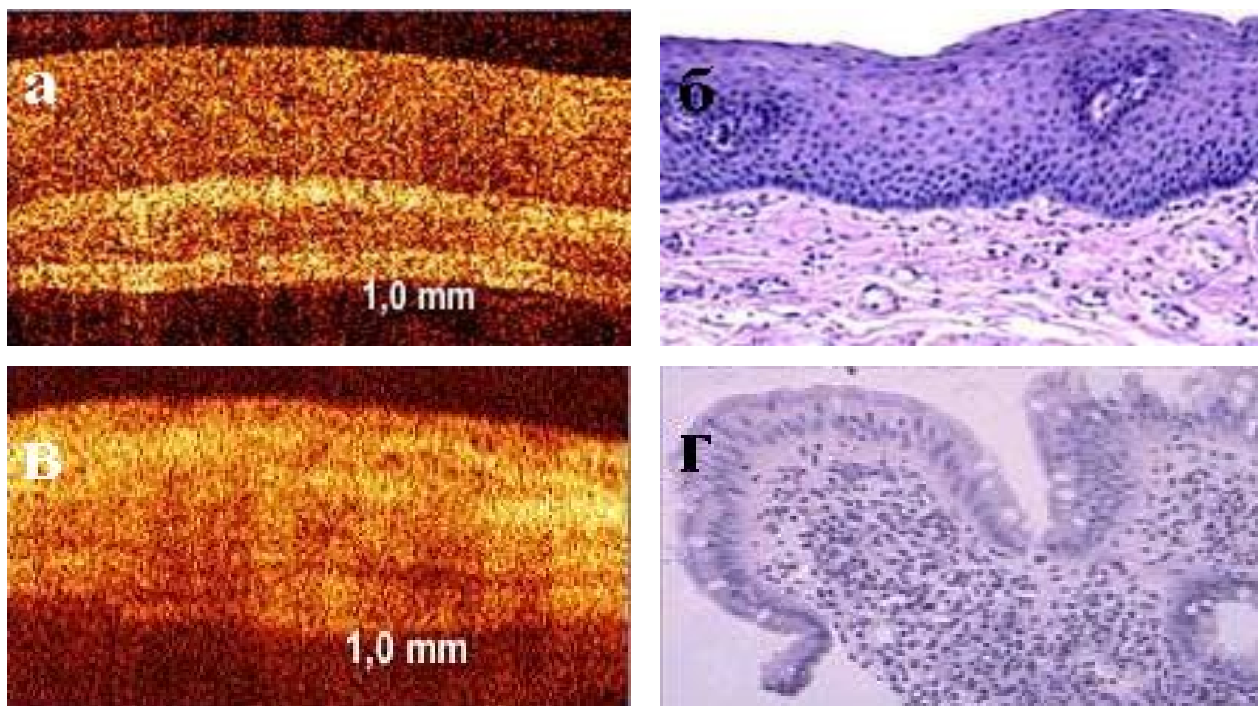


Рис. 2.1. Гастроэнтерологические исследования состояния пищевода с помощью ОКТ и гистологического анализа: *а* – ОКТ изображения нормального состояния среднегрудного отдела пищевода; *б* – гистологический анализ нормального состояния среднегрудного отдела пищевода; *в* – ОКТ изображения рака пищевода (пищевод Барретта); *г* – гистологический анализ рака пищевода (пищевод Барретта)

В офтальмологии были проведены исследования хронического гранулематозного воспаления, дистрофических состояний, папиллом, липодермоида конъюнктивы и злокачественных опухолей. В качестве примера на рис. 2.2 представлены ОКТ изображения нормального и пораженного плоскоклеточным раком состояния конъюнктивы, а также их гистологический анализ. Представленная в качестве примера томограмма участка пораженного инвазивным плоскоклеточным раком отличается отсутствием какой-либо структурности. Определяется один слой. ОКТ-сигнал этого слоя характеризуется равномерной рассеивающей способностью, никаких дополнительных структур в слое выявить не удаётся.

В стоматологии ОКТ активно используется для визуализации пломбирочных материалов и дефектов пломбирования, а также мониторинга пломбирования зубов.

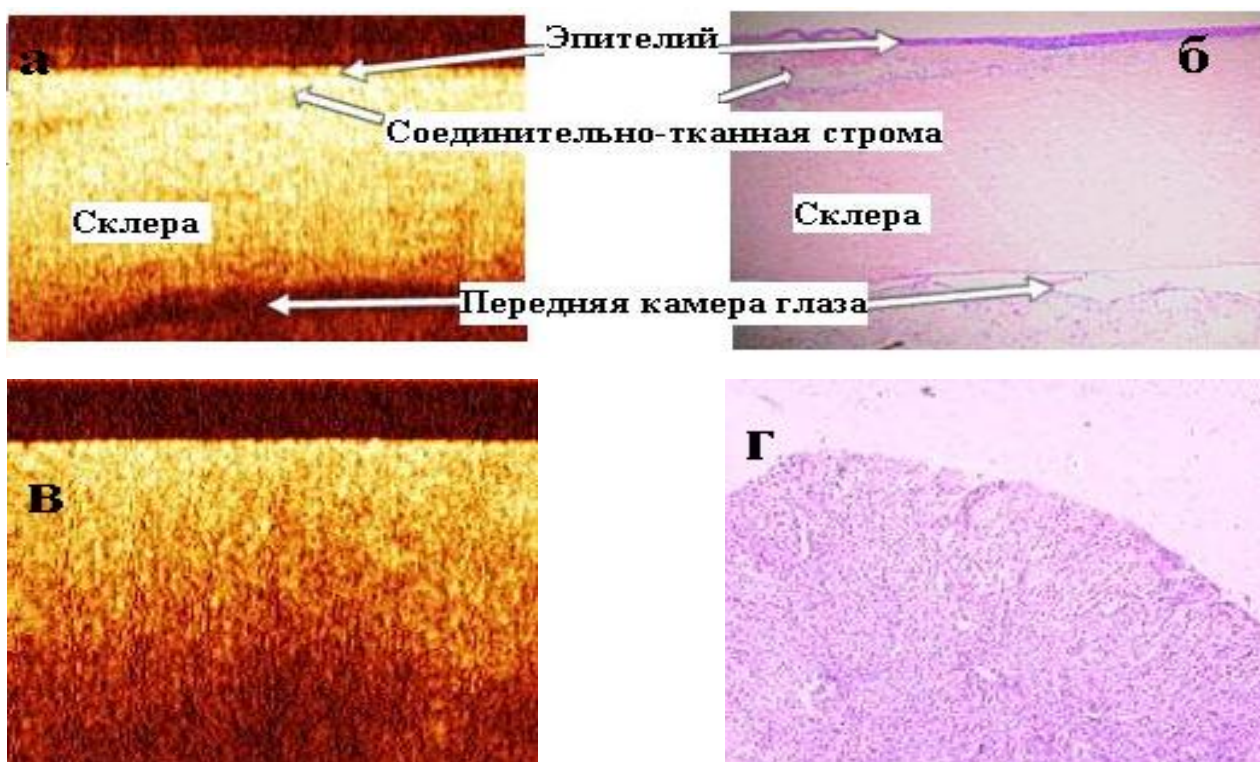


Рис. 2.2. Офтальмологические исследования состояния конъюнктивы с помощью ОКТ и гистологического анализа: *а* – ОКТ изображения нормального состояния конъюнктивы; *б* – гистологический анализ нормального состояния конъюнктивы; *в* – ОКТ изображения инвазивного плоскоклеточного рака конъюнктивы; *г* – гистологический анализ инвазивного плоскоклеточного рака конъюнктивы

Использование ОКТ для контроля пломбирования возможно не только после постановки пломбы, но и непосредственно в момент подготовки полости к пломбированию и на этапах пломбирования. Дефекты поверхности пломб определяются по неровности линии поверхности. Дефекты наружного краевого прилегания пломб определяются по прерыванию линии поверхности. Разрешающая возможности ОКТ позволяет определить дефекты от 40 мкм.

Пример полученных результатов ОКТ здорового зуба и зуба с поверхностным кариесом представлен на рис. 2.3. ОКТ-исследование позволяет выявить наличие очень малых дефектов эмали (от 100 мкм), недоступных для определения другими методами визуализации.

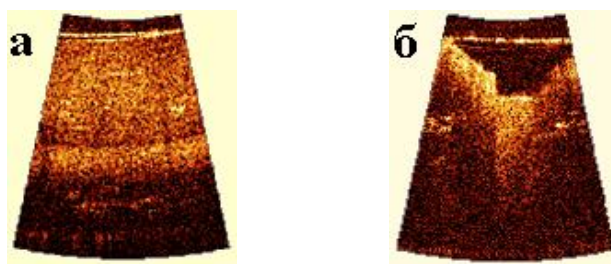


Рис. 2.3. Стоматологические исследования состояния зуба с помощью ОКТ:  
*а* – ОКТ изображения здорового зуба; *б* – ОКТ изображения зуба  
с поверхностным кариесом

В отоларингологии ОКТ применялась для изучения хронических воспалений слизистой оболочки гортани, опухолеподобных образований слизистой оболочки гортани и злокачественных опухолей гортани. В качестве примера на рис. 2.4 представлены ОКТ изображения нормального и пораженного инвазивным раком состояния гортани, а также их гистологический анализ. Томографический сигнал на изображениях нормальной слизистой оболочки, постепенно угасая, сохраняется до конца изображения, что обуславливается рыхлым строением соединительной ткани. Наличие и характер включений зависят от присутствия в подэпителиальном слое кровеносных сосудов, скоплений слизистых желёз и лимфоидных элементов, визуализировавшихся по-разному.

У инвазивного плоскоклеточного рака гортани в ИПФ РАН были выделены такие характерные томографические признаки, как бесструктурность изображения (горизонтально ориентированные зоны на томограмме не визуализируются), быстрое угасание полезного сигнала и оптическая однородность изображения.

Тенденции современной медицины, отдающие предпочтение органосохраняющим методам исследования, а также появившиеся возможности новых технических решений послужили стимулом для развития новых неинвазивных высоко разрешающих методов исследования структуры биотканей, в том числе и кожи.



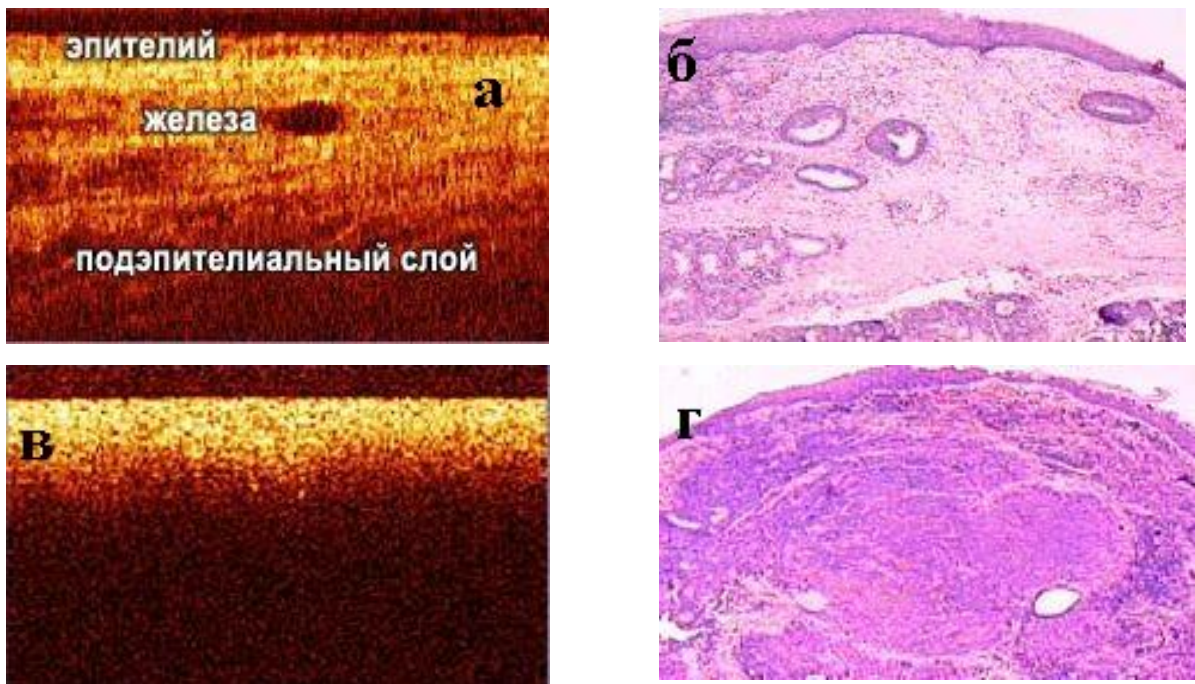


Рис. 2.4. Отоларингологические исследования состояния гортани с помощью ОКТ и гистологического анализа: *а* – ОКТ изображения нормального состояния слизистой оболочки гортани; *б* – гистологический анализ нормального состояния слизистой оболочки гортани; *в* – ОКТ изображения инвазивного рака гортани; *г* – гистологический анализ инвазивного рака гортани

В дерматологии с помощью ОКТ проводились исследования воспалений дермы, экзем, дерматитов, некроза и склероза дермы. Помимо этого рядом наших и зарубежных ученых предлагалось использование метода оптической когерентной томографии для диагностики рака кожи, однако литература по данным исследованиям сильно разрознена и надежной практической реализации подобной установки для диагностики не существует.

Несмотря на общий план строения кожного покрова, кожу принято подразделять на толстую (кожу ладоней и подошв) и тонкую (кожу других участков кожного покрова). Пример ОКТ изображений толстой и тонкой кожи, а также экземы и дерматоза Дюринга представлен на рис. 2.5.

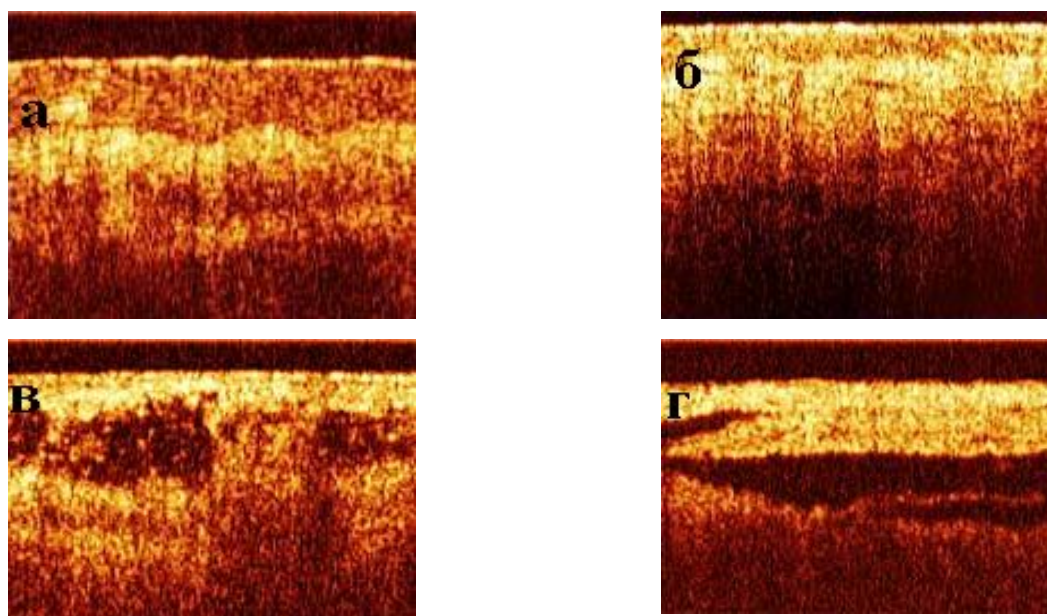


Рис. 2.5. Дерматологические исследования состояния кожи с помощью ОКТ:  
а – ОКТ изображения нормального состояния толстой кожи;  
б – ОКТ изображения нормального состояния тонкой кожи; в – ОКТ изображения экземы;  
г – ОКТ изображения дерматоза Дюринга

Преимуществами ОКТ являются высокое разрешение, хороший контраст изображения и портативность. Достигающая 3 мм глубина зондирования является достаточной для обследования покровных тканей, малодоступных для других высокоразрешающих методов. Метод предоставляет возможность точного измерения толщины рогового и клеточных слоев эпителия.

### 3. ТЕХНИКА ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

На рынке оптических когерентных томографов предоставлен широкий выбор установок для офтальмологии, например, Stratus OCT, Visante OCT, Cirrus HD-OCT (рис. 3.1), RTVue-100, TOPCON 3D OCT-2000. Однако в последнее время появились отечественные и зарубежные томографы и для применения в дерматологии. Примерами таких установок являются портативный волоконно-оптический когерентный томограф для медицинской диагностики со сменными оптоволоконными зондами, разработанный в ИПФ РАН и предлагаемый МНП ООО «ОПТИМЭК», а также разработанный бельгийской компанией Agfa HealthCare оптический когерентный томограф SKINTELL, позволяющий визуализировать морфологию кожи и оценить измерения в слоях кожи.

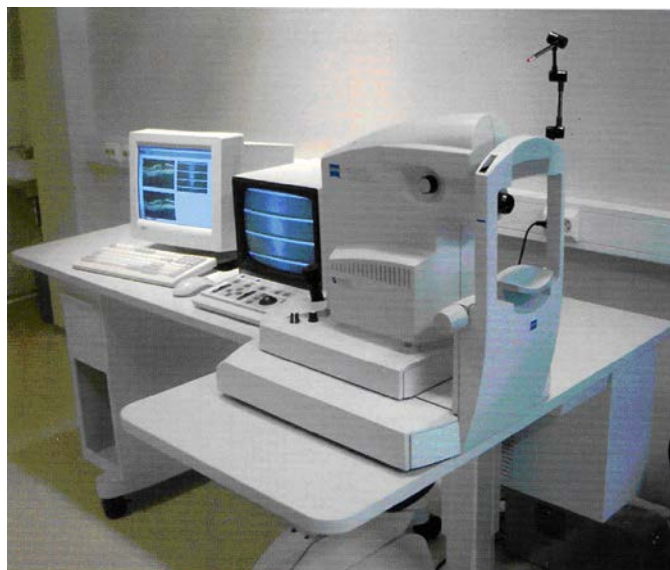


Рис. 3.1. Офтальмологический оптический когерентный томограф ОКТ-2000

Бельгийской компанией Agfa HealthCare разработан оптический когерентный томограф SKINTELL, позволяющий визуализировать морфологию кожи и оценить измерения в слоях кожи глубиной до 1 мм. Внешний вид установки представлен на рис. 3.2.



Рис. 3.2. Дерматологический оптический когерентный томограф SKINTELL

Основными преимуществами установки является подвижность и легкость технологического процесса.

SKINTELL включает подвижную тележку и портативный датчик, держатель зонда, ПК с программным обеспечением обработки изображений и архивирования и ножной выключатель для облегчения технологического процесса. Также в комплект SKINTELL входит оптический гель, улучшающий качество изображения, который легко наносится с помощью дозатора. Внешний вид портативного датчика представлен на рис. 3.3.

Процесс нанесения оптического геля с помощью дозатора представлен на рис. 3.4.



Рис. 3.3. Портативный датчик оптического когерентного томографа SKINTELL



Рис. 3.4. Процесс нанесения оптического геля



Оптический когерентный томограф высокой четкости SKINTELL предназначен для использования в дерматологии, косметической и фармацевтической промышленности для получения изображений кожи человека, и соответствующих близких к поверхности тканей. Прибор предлагает неинвазивный способ визуализации морфологии кожи, а также позволяет измерять размеры слоев кожи. В SKINTELL используется излучение инфракрасного (ИК) диапазона (1300 нм), позволяющее получить информацию, ранее доступную только с помощью биопсии.

Технические характеристики SKINTELL: а) длина волны –1300 нм; б) поперечное разрешение – 3 мкм; в) разрешение по глубине – 3 мкм; г) количество А-сканов в секунду – до 320000; д) поле зрения – 1,8 мм × 1,5 мм; е) глубина проникновения в ткани – до 1 мм; ж) потребляемая мощность – 230 Вт.

Примером отечественного промышленного медицинского оптического когерентного томографа является разработанный В.М. Геликоновым, Г.В. Геликоновым, С.Ю. Ксенофонтовым, А.М. Сергеевым и Н.М.Шаховой в ИПФ РАН портативный эндоскопический волоконно-оптический когерентный томограф для медицинской диагностики со сменными оптоволоконными зондами и предлагаемый МНП ООО «ОПТИМЭК». Внешний вид установки представлен на рис. 3.5.



Рис. 3.5. Эндоскопический оптический когерентный томограф со сменными оптоволоконными зондами



Томограф позволяет неинвазивно, в реальном времени получать оптические изображения поверхностной структуры внутренних биотканей с высоким пространственным разрешением и глубиной проникновения до единиц мм. Прибор удобен в использовании благодаря наличию сменных оптических зондов для исследования различных органов.

Прибор представляет собой единый компактный электронно-оптический блок с выносным гибким оптоволоконным зондом, оптическая сканирующая головка которого представлена на рис. 3.6. Электронно-оптический блок включает в себя оптическую систему; источники питания; систему сканирования; систему усиления и детектирования сигнала. После детектирования сигнала производится ввод информации в компьютер через интерфейсную плату ввода-вывода и построение изображения на экране компьютера.

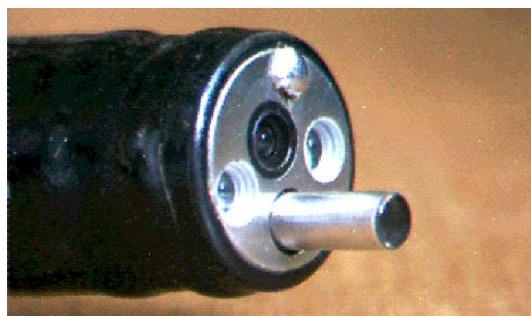


Рис. 3.6. Оптическая сканирующая головка диаметром 10 мм

Оптический когерентный томограф имеет следующие технические характеристики:

- длина волны излучения – 0,82 мкм и (или) 1,3 мкм;
- мощность излучения – 0,75 мВт;
- глубина зондирования – 2,0 мм;
- пространственное разрешение по глубине – 15 мкм;
- пространственное разрешение по поперечной координате – 15 мкм;
- количество элементов разрешения – 200x200;

– поперечный диапазон сканирования – до 2 мм (в эндоскопическом варианте);

– время получения двумерной томограммы – не более 2 сек.

Использование метода ОКТ в эндоскопической технике при исследовании желудочно-кишечного тракта открывает новые возможности, так как эндоскоп позволяет доставлять сканер к обследуемой области через естественное анатомическое отверстие, а оптический когерентный томограф преобразует полученный рассеянный сигнал и создает изображение слизистого слоя толщиной до 1,5 мм, которая не доступна ни для традиционных эндоскопов (видео, волоконных), ни для УЗ эндоскопов. Для исследования возможности применения метода ОКТ в эндоскопии, определения практической значимости и отработки медицинских методик сотрудниками «ЛОМО» (Санкт-Петербург) и ИПФ РАН (Нижний Новгород) был создан действующий экспериментальный образец видеоэндоскопического комплекса с применением метода ОКТ. Следует отметить, что реализация ОКТ-метода в Нижнем Новгороде с самого начала была направлена на создание переносного прибора с гибким зондом, для чего разрабатывалась оптическая схема на анизотропном волокне, позволяющем изгибать зонд при измерении без потери сигнала.

Основная сложность при создании экспериментального образца видеоэндоскопического комплекса с применением с метода ОКТ заключается

- в повышении быстродействия системы ОКТ при сохранении высокой чувствительности и разрешающей способности,

- в совместном применении ОКТ-тракта и видеоэндоскопического тракта, обеспечении их оптимальной укладки внутри вводимой части эндоскопа, имеющей очень малые размеры, с обеспечением нормального функционирования каждой из систем;

- в одновременном получении двух изображений исследуемого участка органа: в обычном диффузно отраженном белом свете в диапазоне 430–700 нм и методом ОКТ в диапазоне  $1,31 \pm 0,02$  мкм.

В совместной разработке сотрудников ИПФ РАН и ОАО «ЛОМО» экспериментального образца видеозендоскопического комплекса с применением метода ОКТ вышеупомянутые сложности были преодолены и получены предварительные результаты исследования желудочно-кишечного тракта.

В клинической практике возможны следующие направления использования прибора: а) ранняя и более точная диагностика заболеваний, в том числе в онкологии; б) интраоперационный контроль при органосохраняющих операциях; в) мониторинг процессов заживления.

Для измерения внутриглазных расстояний возможно применение оптического когерентного томографа с точностью до  $\sim 3$  мкм. Также возможна диагностика и мониторинг заболеваний сетчатки, мониторинг за ходом офтальмологических хирургических вмешательств, неинвазивная диагностика ряда заболеваний кожи, дифференциальная диагностика послеожоговых гипертрофических и келлоидных рубцов, ранняя диагностика пигментных образований кожи и злокачественных меланом, томографирование слизистых органов желудочно-кишечного тракта с ранней диагностикой канцероматозных процессов.

Перспективные области применения прибора: гастроэнтерология, гинекология, урология, оториноларингология, дерматология, ортопедия, стоматология.

Основным отличием разработанного прибора от зарубежных аналогов является малый диаметр зонда – всего 2,7 мм. В зонд вмонтировано полупроводниковое сканирующее устройство и люминесцентный источник света. Обработка и анализ полученного сигнала производится с помощью специально разработанного математического аппарата.

Стоимость предлагаемого томографа порядка 50000 долл. США, в то время как зарубежные аналоги стоят в 2-3 раза дороже.

В настоящее время в России оптические когерентные томографы активно используются департаментом здравоохранения г. Москва, в Иркутском центре МНТК «Микрохирургия глаза», в Нижегородской областной клинической больнице им. Семашко, в Нижегородском областном онкодиспансере.

На кафедре лазерных и биотехнических систем СГАУ собран оптический когерентный томограф для биомедицинских приложений. Структурная схема собранной установки стандартная и представлена выше на рис. 3.5.

Основная часть комплектующих установки производства американской компании Thorlabs. Источник излучения – Broadlighter D-840-HP производства ирландской компании Superlum, представленный на рис. 3.7, состоит из суперлюминесцентного диода с оптоволоконным выводом излучения, источника его питания и термостабилизации. Все компоненты размещены в едином корпусе, на лицевой панели которого размещён оптический разъём, а на задней – электрический.



Рис. 3.7. Источник излучения Broadlighter D-840-HP

Broadlighter D-840-HP имеет следующие технические характеристики: средняя мощность излучения – 15 мВт, спектральная полуширина 100 нм, средняя длина волны 830 – 850 нм, пространственное разрешение измерений составляет 0,5 мкм, длина когерентности в воздухе – менее 5 мкм. Излучение выводится через одномодовое оптическое волокно Corning HI 780 с диаметром сердцевины  $4,6 \pm 0,5$  мкм.

Сканирующий микроскоп с двухкоординатным 2D Galvo–приводом представлен на рис. 3.8. Названия его основных частей, определяющих поперечное и продольное (совместно со спектрометром) разрешения, приведены в подри-

суночной подписи. Объектив LSM03-BB 1 имеет следующие параметры: а) эффективное фокусное расстояние 36 мм; б) поле зрения 9,4 мм × 9,4 мм; в) диаметр фокального пятна по уровню  $1/e^2$  25 мкм; г) дистанция от вершины передней линзы объектива до фокальной плоскости 25,1 мм. Объектив просветлён на спектральный диапазон 800 – 1100 нм. Гальвасканер GVS012 2 по одной угловой координате имеет: а) максимальный угол отклонения  $\pm 20^\circ$ ; б) погрешность углового позиционирования  $\leq 15$  мкрад; в) угловое разрешение  $\leq 15$  мкрад; г) время поворота на один минимальный шаг  $\leq 400$  мкс; д) зеркало, закреплённое на оси сканера имеет диаметр 10 мм и коэффициент отражения  $\geq 98\%$ . Выходящий с торца FC-разъёма расходящийся поток излучения преобразуется коллиматором 4 превращается в параллельный.

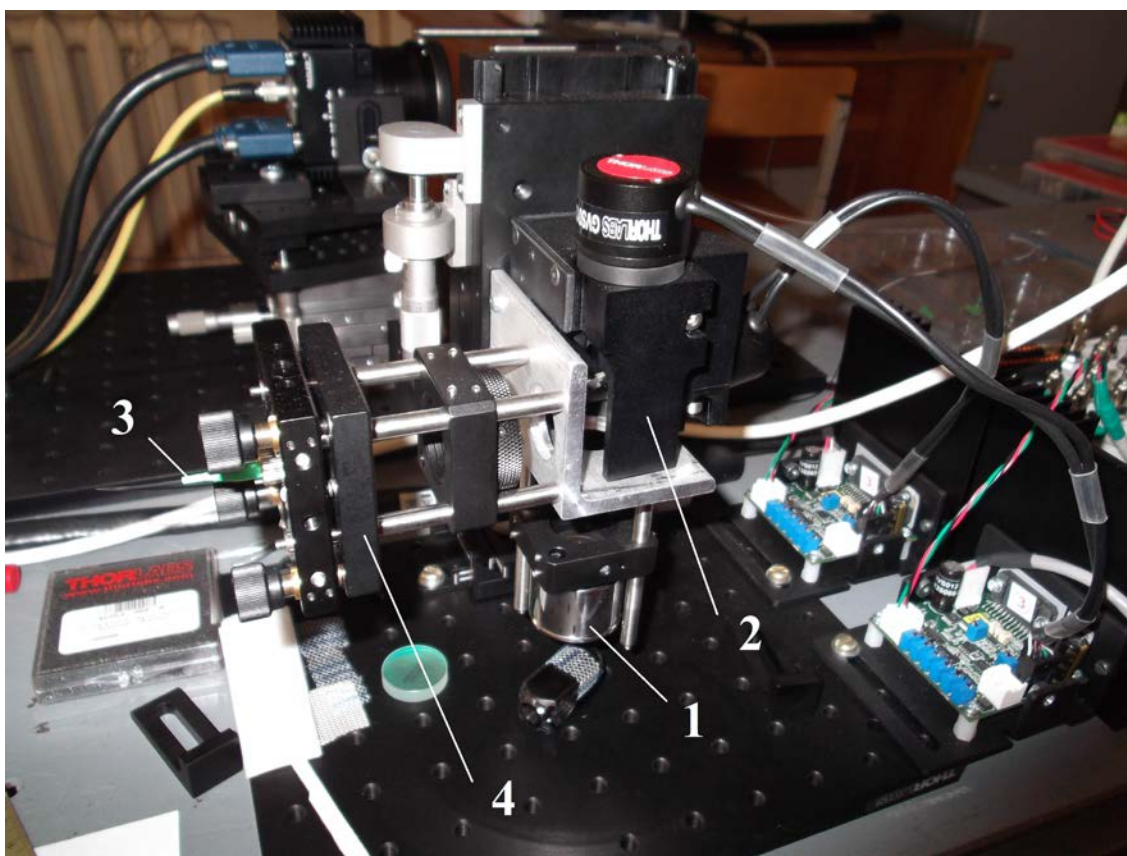


Рис. 3.8. Сканирующий микроскоп с 2D-Galvo-приводом:  
1 – объектив LSM03-BB; 2 – двухкоординатный гальвасканер 2× GVS012;  
3 – одномодовое оптоволокно с разъёмом FC; 4 – коллиматор

Спектрометр с дифракционной решёткой и регистрирующей CMOS-камерой, установленной на 5-D прецизионном линейном трансляторе представлен на рис. 3.9. Диспергирующим элементом спектрометра служит голографическая дифракционная решётка с 1800 штрихами на миллиметр диаметром 50 мм фирмы Wasatch Photonics, Inc. На дифракционную решётку падает параллельный пучок сформированный коллиматором 4. Двухлинзовый объектив с переменным фокусным расстоянием 5 фокусирует изображение спектра на фотоприёмнике CMOS-камеры SPL4096-140km фирмы Basler AG. Регулируемое фокусное расстояние объектива необходимо для согласования длины спектра с линейным размером фотоприёмника камеры, составляющим 41 мм. Фотоприёмник камеры представляет собой две вплотную друг к другу расположенные линейки, каждая из которых содержит по 4096 пикселей размером  $10 \times 10$  мкм. Максимальная кадровая частота камеры достигает 140 кГц, т.е. она позволяет регистрировать 140000 спектров в секунду.

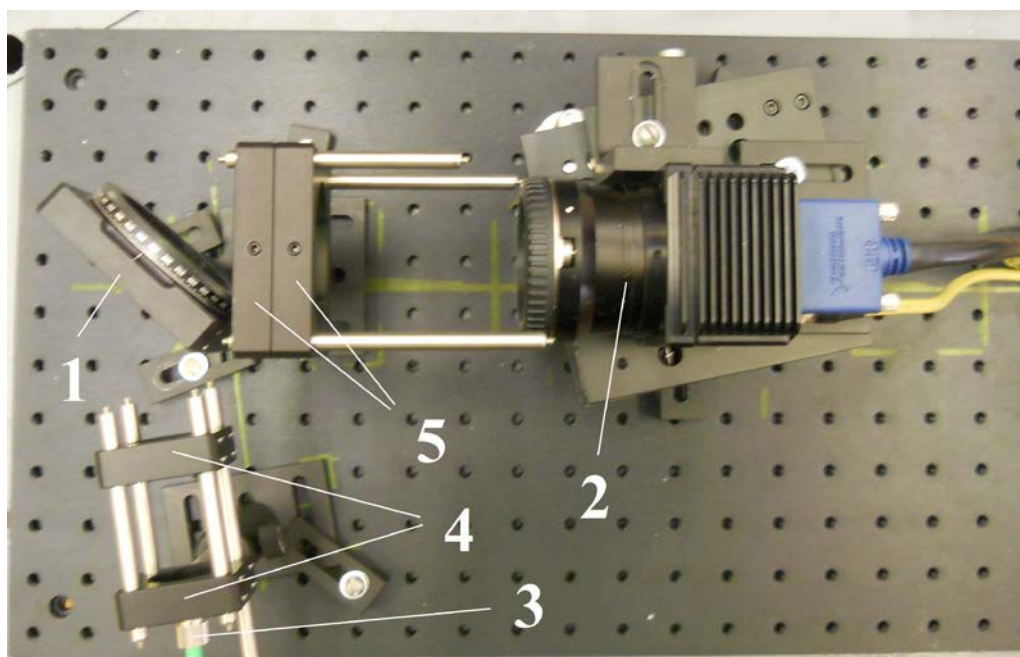


Рис. 3.9. Спектрометр ОКТ-установки:

- 1 – голографическая дифракционная решётка в поворотном устройстве;
- 2 – CMOS-камера SPL4096-140km; 3 – одномодовое оптоволокно с разъёмом FC;
- 4 – коллиматор; 5 – двухлинзовый объектив с переменным фокусным расстоянием



Опорное плечо низкокогерентного интерферометра представлено на рис. 3.10. Оно состоит из коллиматора 2 и плоского зеркала 3, расстояние между которыми можно изменять путём перемещения плоского зеркала относительно коллиматора вдоль цилиндрических направляющих 4. Реализованы грубая и точная, посредством микрометрического винта, регулировки длины опорного плеча интерферометра.

Более подробную информацию о конструктивном исполнении оптико-механических узлов и кратко описанных выше оптических и оптико-электронных компонентах можно получить на сайтах их производителей.

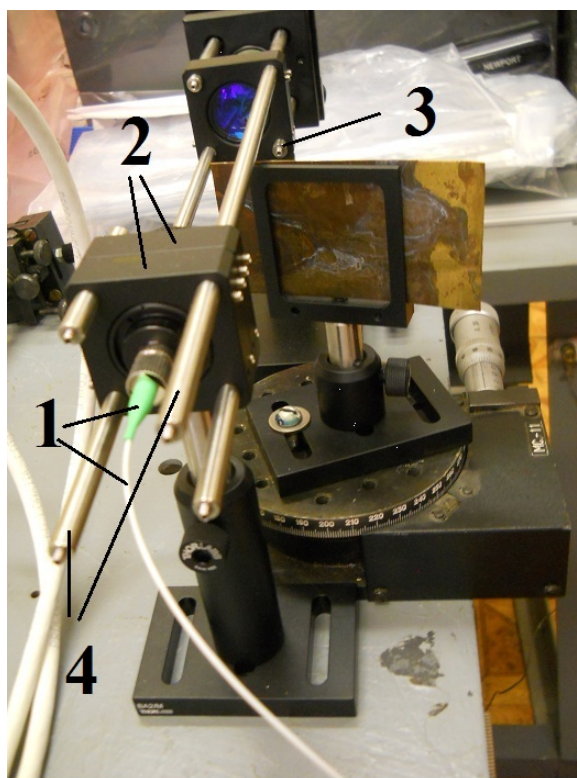


Рис. 3.10. Опорное плечо интерферометра ОКТ-установки

#### 4. МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

**ВНИМАНИЕ!** В установках ОКТ излучение суперлюминесцентного диода настолько мощное, что даже в отраженном виде может представлять угрозу для оператора и окружающих людей. Поэтому включить источник излучения с суперлюминесцентным диодом можно лишь вставив в установку специальный ключ, который выдается оператору только после инструктажа и успешного прохождения теста на знание техники безопасной работы на установке. Работать следует в специальных защитных очках, предохраняющих зрение оператора от воздействия лазерного излучения.

При включённом источнике излучения **ЗАПРЕЩАЕТСЯ**:

- отсоединять разъёмы оптоволоконных кабелей от установки;
- снимать без необходимости крышку отделения держателя образцов;
- присутствовать в непосредственной близости с работающей ОКТ-установкой посторонним лицам, не имеющим отношения к проводимым измерениям;
- оставлять работающую установку без присмотра ответственных за проведение измерений лиц.

Эксперимент выполняется после получения от преподавателя конкретного задания на проведение измерений, образцов для исследования и инструкций по технике безопасности. Экспериментальная часть работы сводится к креплению образца, регулировке его положения относительно зондирующего излучения и регистрации ОКТ изображения.



## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы принципы работы ОКТ?
2. От чего зависит поперечное разрешение оптического томографа?
3. От чего зависит продольное разрешение оптического томографа?
4. Назовите основные компоненты спектрального оптического томографа?
5. Какими факторами в настоящее время лимитировано быстродействие оптического томографа?
6. Каков порядок глубины слоя биоткани, которую способен визуализировать современный оптический томограф?
7. Назовите перспективные области применения оптических томографов.
8. В чём особенности объектива оптического томографа?

## ЗАДАНИЯ

1. Изучить описание установки для исследования ОКТ и её компонентов.
2. Сделать схему и эскиз экспериментальной установки с указанием основных размеров и расстояний.
3. Привести описание объекта исследования и методики его приготовления.
4. Составить таблицу использованного в экспериментах оборудования, приборов и элементов с их техническими характеристиками и параметрами.
5. Оценить пространственную разрешающую способность установки.
6. Составить порядок выполнения эксперимента.
7. Получить ОКТ изображения.
8. Освоить работу программы синтеза двумерных изображений по сохранённому ОКТ-массиву.
9. Попытаться дать качественный, а возможно, и количественный анализ структуры объектов.
10. Оформить отчёт по лабораторной работе.

## СПИСОК БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гуров, И.П. Оптическая когерентная томография: принципы, проблемы и перспективы [Текст] / И.П. Гуров // Проблемы когерентной и нелинейной оптики / Под ред. И.П. Гурова и С.А. Козлова. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2004. С. 6–30.
2. Зимняков, Д.А. Оптическая томография тканей [Текст] / Д.А. Зимняков, В.В. Тучин // Квантовая электроника, 2002. – Т. 32. – № 10. – С. 849 – 867.
3. Тучин, В.В. Оптическая биомедицинская диагностика [Текст] / В.В. Тучин // Известия Саратовского университета. 2005. – Т. 5. Сер, Физика. – Вып. 1. – С. 39 – 53.
4. Берзон, Л.Э. Применение метода оптической когерентной томографии в эндоскопии [Текст] / Л. Э. Берзон, Л. Е. Богомоллова, Л. Л. Варламова и др. // Оптический журнал», 2009. – № 10. – С. 63 – 70.
5. Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней [Текст] / Под ред. проф. А.Г. Щуко, проф. В.В. Малышева. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
6. Фабрициус, Т. Исследование характеристик оптически просветлённой бумаги с помощью оптической когерентной томографии [Текст] / Т. Фабрициус, Э. Алароусу, Т. Прикари и др. // Квант. электр., 2006. – Т. 36. – № 2. – С. 181 – 187.
7. Захаров, В.П. Повышение информативности оптической когерентной томографии при диагностике кожных патологий [Текст] / В.П. Захаров, К. Ларин, И.А. Братченко // Вестник СГАУ, 2011. – № 2. – С. 232 – 239.
8. Золотухина, А.Д. Диагностический потенциал совмещения оптической когерентной томографии с комбинационной спектроскопией. [Текст] / А.Д. Золотухина, В.Н. Гришанов, И.А. Братченко – Сборник конкурсных докладов X Всероссийского молодёжного Самарского конкурса-конференции научных работ по оптике и лазерной физике. (Самара, 7 – 11 ноября 2012 г.). – Самара: СФ ФИАН, 2012. – С. 298 – 304.

*Учебное издание*

**ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ  
В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ**

*Электронные методические указания*

Составитель

***Гришанов Владимир Николаевич***

Редактор И.И. Спиридонова

Довёрстка И.И. Спиридонова

Арт. /2015.

федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Самарский государственный аэрокосмический  
университет имени академика С.П. Королева  
(национальный исследовательский университет) (СГАУ)  
443086 Самара, Московское шоссе, 34.

---

Изд-во СГАУ 443086 Самара, Московское шоссе, 34.

