

К.Ю. КАНДУРОВА, А.В. МАМОШИН, Е.В. ПОТАПОВА

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНО-ОТРАЖАТЕЛЬНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Аннотация. Статья посвящена анализу возможности применения методов флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения для оценки функционального состояния печени пациентов с синдромом механической желтухи. Проведен набор данных в условиях клиники с помощью разработанной мультимодальной установки флуоресцентно-отражательной спектроскопии со специальным волоконно-оптическим зондом во время антеградной декомпрессии желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. По спектрам рассчитаны параметры, характеризующие вклад основных флуорофоров паренхимы печени, а также тканевая сатурация. С помощью метода линейного дискриминантного анализа предложены классификаторы, позволяющие прогнозировать положительную или отрицательную динамику течения послеоперационного периода пациентов, с чувствительностью и специфичностью не менее 85% и 89%, соответственно. Полученные результаты перспективны для разработки метода диагностики функционального состояния печени при механической желтухе, предоставляющего дополнительную диагностическую информацию и позволяющего прогнозировать тяжесть состояния пациентов в послеоперационном периоде билиарной декомпрессии.

Ключевые слова: печень, механическая желтуха, печеночная недостаточность, флуоресцентная спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения.

Введение

В абдоминальной хирургии актуальными остаются вопросы, связанные с лечением заболеваний, осложненных обструкцией желчевыводящих путей. В результате обтурации желчевыводящей системы и нарушения оттока желчи, преимущественно из-за желчнокаменной болезни или роста злокачественных опухолей, развивается синдром механической желтухи (МЖ). Данное состояние приводит к частичному или полному нарушению функций печени – печеночной недостаточности (ПН), прогрессирование которой ухудшает состояние всего организма и может привести к летальному исходу [1,2].

В настоящее время лечение пациентов с МЖ преимущественно осуществляется в два этапа, первым из которых является как можно более ранняя декомпрессия билиарного тракта, направленная на купирование МЖ и связанных с ней осложнений. Одним из вариантов выполнения первого этапа хирургического лечения является антеградная декомпрессия желчных протоков. Однако, по сведениям литературных источников не всегда чрескожные минимально инвазивные вмешательства приводят к стабилизации состояния пациентов [3–6], что может быть обусловлено тяжелым нарушением функционального состояния печени на момент проведения оперативного вмешательства.

С целью прогнозирования течения послеоперационного периода и планирования дальнейшей хирургической тактики врачу важно иметь представление о степени выраженности изменений, происходящих в паренхиме печени вследствие развития ПН [2]. В текущей клинической практике для оценки функционального состояния печени врачу-хирургу доступен ряд лабораторных и инструментальных методов диагностики. Тем не менее, несмотря на высокий уровень и большое количество современных методов, определение степени и прогнозирование течения ПН в ходе лечения МЖ, остается сложной задачей. Существующие инструменты оценки функционального состояния печени не являются специфичными для синдрома МЖ и дают косвенные результаты. Сохраняется актуальность поиска дополнительных объективных критериев для своевременной оценки и прогнозирования прогрессирования ПН при МЖ, а также разработки относительно простой и быстрой технологии прямой объективной оценки функционального состояния печени для использования в клинической практике.

Среди современных инструментальных методов актуальным направлением разработки являются оптические методы диагностики, зарекомендовавшие себя во многих областях [7–13], в том числе в хирургии [14–16]. Преимущества оптических технологий связаны с низкой стоимостью процедуры, высокой скоростью, производительностью и безопасностью. Спектроскопические методы основаны на различных видах взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями, которые способны дать врачу дополнительную информацию о метаболических и структурных изменениях в биологических тканях. Данные методы также могут быть внедрены в стандартные хирургические инструменты с помощью волоконно-оптических зондов [14,17–19].

Одним из наиболее распространенных методов для оценки метаболических и структурных изменений является флуоресцентная спектроскопия (ФС). ФС основана на освещении ткани монохроматическим световым излучением УФ или видимого диапазона и последующей регистрации спектров экзогенной или эндогенной флуоресценции [16]. Биологические ткани содержат ряд эндогенных биомаркеров – флуорофоров, выполняющих определенные роли в биохимических процессах и обладающих специфическими диапазонами возбуждения и эмиссии флуоресценции [12,20]. Оценивая изменения вкладов отдельных флуорофоров, можно более точно определить характер и степень метаболических и структурных изменений тканей и, таким образом, использовать их в качестве критериев для *in vivo* диагностики [21,22].

Другим распространенным методом является спектроскопия диффузного отражения (СДО). В основе СДО лежит явление диффузного отражения, возникающего в результате взаимодействия света в широком видимом или ближнем ИК диапазоне со структурами биологической ткани. Ткани содержат ряд хромофоров (окси-, дезоксигемоглобин, вода, жиры и др.), концентрация и пространственное распределение которых обуславливает рассеяние и поглощение света, что может быть использовано для количественного определения их содержания [23]. Поглощение света отражает химический состав, а рассеяние – морфологическую структуру ткани. Данные процессы определяют процент диффузно отраженного света. Для интерпретации результатов СДО вычисляются индексы содержания хромофоров, тканевая сатурация и т.д. [24,25].

Таким образом, использование методов ФС и СДО, позволяющих получить информацию о метаболических и структурных изменениях в биологических тканях *in vivo*, представляется возможным как одно из направлений повышения информативности существующих диагностических алгоритмов определения функционального состояния печени у пациентов с синдромом МЖ. Совершенствование диагностических алгоритмов, включением в них оптических технологий, направлено на повышение качества лечения, под которым понимается оптимизация сроков диагностики и сокращение длительности госпитализации, а следовательно, и затрат ресурсов лечебного учреждения за счет выбора персонализированной лечебной тактики на как можно более раннем этапе, исходя из состояния пациента.

Таким образом, целью данной работы явилось выявление новых диагностических критериев функционального состояния печени для прогнозирования динамики состояния пациентов с синдромом МЖ после антеградной билиарной декомпрессии на основе методов ФС и СДО.

Материалы и методы

Исследование было одобрено Этическим комитетом Орловского государственного университета (протокол заседания № 14 от 24.01.2019) и проводилось на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Орловской областной клинической больницы (г. Орел, Россия).

Измерения проводились с помощью специально разработанной установки для оптической биопсии (рисунок 1а). В качестве источников монохроматического излучения использовались светодиод 365 нм и лазерный диод 450 нм. Мощность излучения на торце волоконно-оптического зонда не превышала 0,2 мВт по требованиям безопасности [26,27]. В качестве источника в канале СДО использовался широкополосный источник HL-2000-FHSA

(Ocean Optics, США) 360-2400 нм. Спектры регистрировали с помощью ПЗС-спектрометра FLAME T-VIS-NIR-ES (Ocean Optics, США) в диапазоне 350-1000 нм после ослабления обратного рассеянного излучения от источников фильтрами FGL400 и FGL495 (Thorlabs Inc., США). Оптическое излучение доставлялось с помощью специально разработанного волоконно-оптического зонда диаметром 1 мм.

Исследование проводилось в два этапа: 1) выбор информативных признаков в канале ФС; 2) построение классификатора.

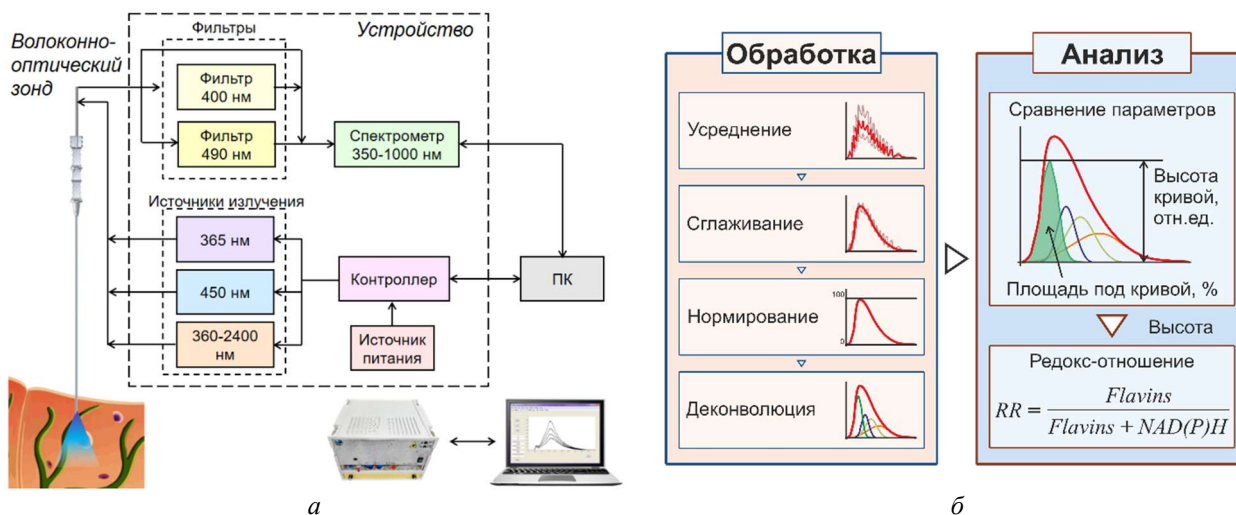


Рисунок 1 – Протокол эксперимента:

а – схема установки ФС и СДО; алгоритм обработки спектров флуоресценции

В первом этапе исследования приняли участие 20 пациентов (64 ± 13 лет) с диагнозом МЖ. Оптические измерения проводились во время формирования чрескожного доступа при антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Поскольку для формирования контрольной группы исследуемых без синдрома МЖ невозможно провести оптические измерения паренхимы печени здоровых добровольцев, были частично использованы данные, полученные ранее в исследованиях по применению оптической биопсии методами ФС и СДО для диагностических исследований у пациентов с новообразованиями печени [14]. В этой части исследований приняли участие пациенты со злокачественными новообразованиями печени, у которых оптические измерения проводились во время стандартной процедуры пункционной биопсии. Спектры флуоресценции регистрировались по ходу движения пункционной иглы и волоконно-оптического зонда в тканях печени, не пораженных злокачественным процессом. В группу сравнения вошли данные 11 пациентов без синдрома МЖ. Таким образом, представилось возможным провести сравнение результатов оптических измерений паренхимы печени при наличии и отсутствии синдрома МЖ.

Полученные спектры флуоресценции анализировались с помощью программного обеспечения OriginPro 2021 (рисунок 1б). Усредненные спектры флуоресценции были сглажены фильтром Савицкого-Голая и нормированы от 0 до 100. Следующий этап обработки включал нелинейную процедуру деконволюции на основе алгоритма Левенберга-Марквардта для вычисления комбинаций гауссовых кривых, отражающих вклад отдельных флуорофоров в общий сигнал, полученный от ткани печени. Количество кривых, их центральные длины волн и значения полуширины были первоначально выбраны из литературных данных о флуорофорах паренхимы печени, а затем скорректированы эмпирически, чтобы обеспечить как можно лучшее соответствие измеренным спектрам [21,22,28,29]. Статистическая значимость различий между параметрами проверялась с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни в связи с ограниченным размером выборки и отсутствием подтвержденного нормального распределения результатов.

Также для интерпретации изменений в метаболическом состоянии паренхимы печени дополнительно было рассчитано редокс-отношение с помощью одного из распространенных подходов к его оценке, выраженное в формуле [28,30]:

$$RR = \frac{Flavins}{NAD(P)H + Flavins} \cdot 6 \quad (1)$$

где RR – редокс-отношение;

$Flavins$ – высота кривой, относящейся к флуоресценции флавинов в спектрах, возбужденных на длине волны 450 нм;

$NAD(P)H$ – высота кривой, относящейся к флуоресценции НАД(Ф)Н в спектрах, возбужденных на длине волны 365 нм.

На втором этапе исследований для построения модели классификации и выявления признаков, наилучшим образом разделяющих объекты по предполагаемой положительной или отрицательной динамике состояния после билиарной декомпрессии, был применён подход, основанный на линейном дискриминантном анализе (ЛДА).

Для классификации была использована выборка из данных 40 пациентов (66 ± 13 лет) с синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния. На основании данных лабораторных (биохимический анализ крови) и инструментальных методов исследований, наблюдений в ходе лечения и заключения лечащего врача, пациенты были ретроспективно разделены на группы в зависимости от динамики (положительная или отрицательная) их состояния после первичной антеградной декомпрессии желчевыводящих путей (таблица 1). Анализируемые параметры включали в себя: высоты и площади гауссовых кривых выбранных флуорофоров, площади под кривой спектра флуоресценции в нескольких диапазонах, тканевую сатурацию.

При анализе данных СДО спектр отраженного от биологической ткани излучения нормировался на референсный спектр, регистрируемый при освещении эталона диффузного отражения эталона с известной отражательной способностью тем же источником, который используется в оптических измерениях паренхимы печени. Для расчета тканевой сатурации использовали коэффициенты отражения, зарегистрированные в изобестической (805 нм) и неизобестической (760 нм) точках спектров поглощения ИК излучения окси- и дезоксигемоглобином [24]:

$$SO_2 = \frac{\mu_{Hb}(\lambda_1) - \mu_{Hb}(\lambda_2) \cdot \frac{R(\lambda_2)}{R(\lambda_1)}}{\mu_{Hb}(\lambda_1) - \mu_{HbO_2}(\lambda_1)} \quad (2)$$

где $R(\lambda)$ – коэффициент диффузного отражения на выбранной длине волны;

μ_{Hb} и μ_{HbO_2} – коэффициенты поглощения дезоксигенированной и осигенированной крови, соответственно;

λ_1 и λ_2 – длина волны неизобестической и изобестической точек, соответственно.

Результатом ЛДА являлась дискриминантная функция, которая должна обеспечивать высокую чувствительность и специфичность и допустимый уровень ошибки 1 рода (вероятности ложноотрицательного результата). Вид дискриминантной функции:

$$f(x) = \sum_1^n a_i x_i + c \quad (3)$$

где $X = (x_1, \dots, x_n)$ – вектор значений дискриминантных переменных;

$a = (a_1, \dots, a_n)$ – вектор коэффициентов дискриминантной функции;

n – количество рассматриваемых переменных;

c – свободный член (константа).

Результаты и обсуждение

В спектрах флуоресценции были выделены гауссовы кривые, относящиеся к флуоресценции следующих веществ (рисунок 2а,д): коллаген и эластин (кривая 1), НАД(Ф)Н (2) – совместно обозначаемые восстановленные формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД(Ф)Н), свободные жирные кислоты (3), витамин А (4), билирубин (5, 7), флавины (6), липофусцин (8), порфирины (9, 10). Анализируемые параметры включали высоту пиков, площади под гауссовыми кривыми и их относительный вклад в общие площади спектров флуоресценции.

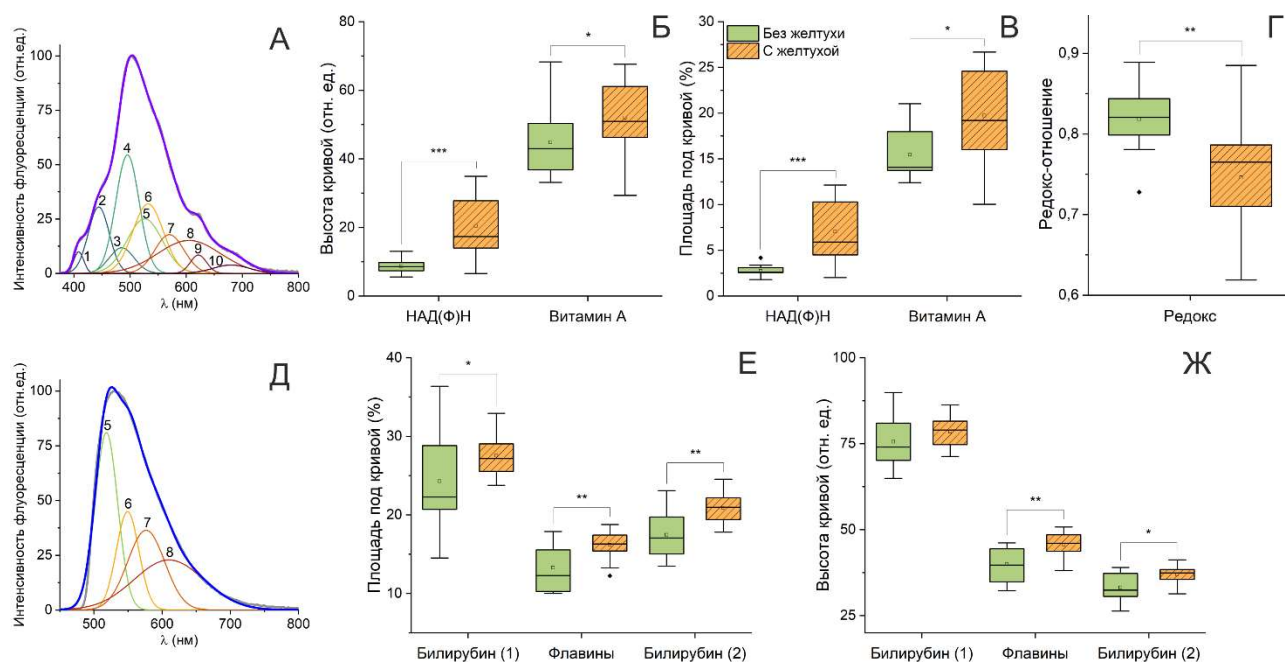


Рисунок 2 – Результаты анализа данных ФС:

а, д – деконволюция спектров для длины волны возбуждения 365 нм и 450 нм, соответственно; б, е – процент площади под гауссовыми кривыми флуорофоров в общей площади под кривой спектра флуоресценции для длины волны возбуждения 365 нм и 450 нм, соответственно; в, ж – высота гауссовых кривых для длины волны возбуждения 365 нм и 450 нм, соответственно; г – редокс-отношение

Результаты (рисунок 2) показали статистически значимое увеличение вклада кривых, отражающих флуоресценцию НАД(Ф)Н, билирубина и флавинов в группе пациентов с МЖ, а также снижение редокс-отношения. Увеличение содержания билирубина в паренхиме печени приводит к нарушениям процессов окислительного фосфорилирования и системы антиоксидантной защиты, снижению биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов. Преобладание НАД(Ф)Н может указывать на нарушение утилизации кислорода, что приводит к тяжелой гипоксии и последующему повреждению гепатоцитов. На изменения в скорости и реакциях метаболизма гепатоцитов, вызванные гипоксией, также указывают рассчитанные редокс-соотношения в паренхиме печени пациентов с МЖ и без данного синдрома.

В дополнение к рассмотренным флуорофорам были обнаружены статистически значимые различия во вкладе флуоресценции витамина А. Паренхима печени в нормальном состоянии характеризуется значительным содержанием витамина А, поэтому нарушение нормального функционирования печени, в том числе из-за МЖ, также влияет на функцию хранения и транспорта этого вещества из печени. Также отмечается, что развитие и степень патологических процессов могут отражаться по значительному вкладу в спектры флуоресценции кривых липофусцина и наблюдаемому в отдельных случаях повышению флуоресценции порфиринов.

Проведенные исследования позволили выделить пары параметров, полученные как методами ФС и СДО, так и методом ФС на разных длинах волн возбуждения флуоресценции и перспективные для дальнейшей разработки классификатора, а также метода оценки функционального состояния печени. Для разработки диагностического критерия был произведён расчёт вектора коэффициентов дискриминантной функции и её свободного члена для каждой из комбинаций дискриминантных коэффициентов, определён вид дискриминантной функции. Анализируемые параметры включали в себя высоты и площади гауссовых кривых, площади под кривой спектра в нескольких диапазонах, тканевую сатурацию.

В таблице 1 представлены результаты проведенного ЛДА для разделения исследовательских данных на две группы (пациенты с положительной и отрицательной динамикой состояния после билиарной декомпрессии) для пар дискриминантных переменных с наиболее высокими показателями точности.

Таблица 1 – Значения чувствительности и специфичности для полученных дискриминантных функций

Параметр	Дискриминантные переменные			
	Тканевая сатурация StO_2	Площадь, 365 нм, билирубин 2 $A_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}}$	Высота, 365 нм, билирубин 2 $H_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}}$	Высота, 365 нм, билирубин 2 $H_{\text{билирубин 2}}^{365 \text{ нм}}$
	Площадь, 450 нм, 565-600 нм $A_{565-600 \text{ нм}}^{450 \text{ нм}}$	Площадь, 450 нм, билирубин 1 $A_{\text{билирубин 1}}^{450 \text{ нм}}$	Площадь, 450 нм, билирубин 1 $A_{\text{билирубин 1}}^{450 \text{ нм}}$	Площадь, 450 нм, липофусцин $A_{\text{липофусцин}}^{450 \text{ нм}}$
Чувствительность	0,85	0,88	0,88	0,88
Специфичность	0,91	0,90	0,90	0,89
Точность	0,89	0,89	0,89	0,89
Площадь под кривой чувствительности-специфичности	0,94	0,91	0,90	0,89

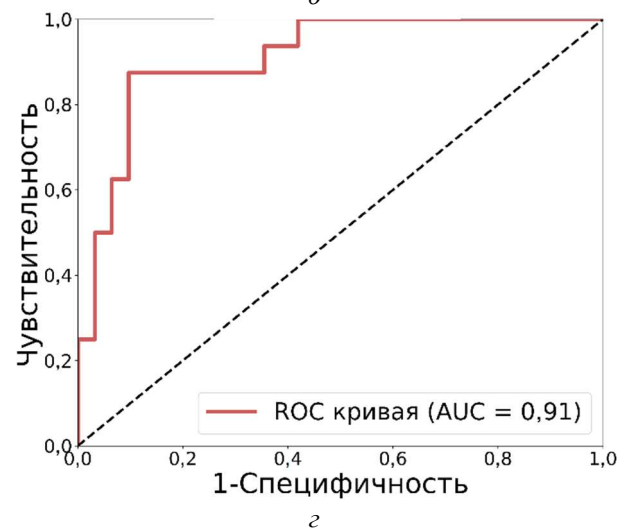
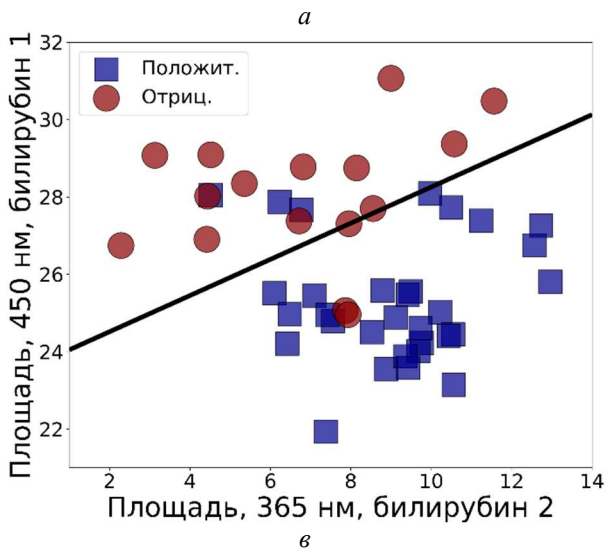
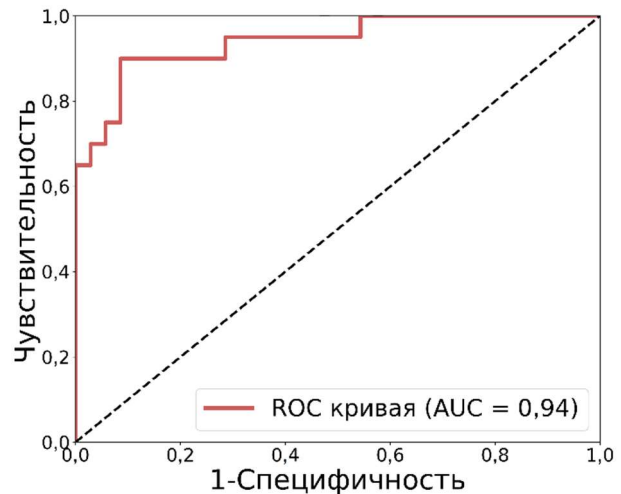
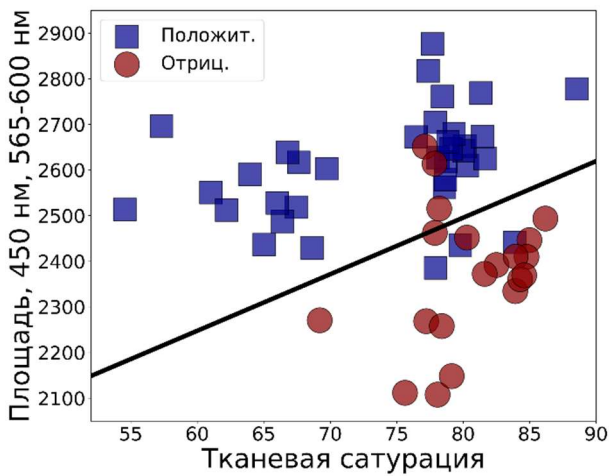


Рисунок 3 – Результаты ЛДА:

а, в – диаграмма рассеяния значений выбранных параметров; б, г – ROC кривая для оценки эффективности соответствующих моделей классификации

С точки зрения достижения наибольшей чувствительности и специфичности для всех используемых методов в качестве наиболее приемлемых были выбраны дискриминантные

функции с применением в качестве дискриминантных переменных значений тканевой сатурации StO_2 и площади $A_{565-600\text{ нм}}^{450\text{ нм}}$, площадей гауссовых кривых $A_{\text{билирубин 2}}^{365\text{ нм}}$ и $A_{\text{билирубин 1}}^{450\text{ нм}}$. На основании наиболее высоких значений показателей чувствительности и специфичности итоговые модели классификации на основе сочетаний параметров, полученных методами ФС и СДО, ФС на длинах волны 365 нм и 450 нм, имеют вид:

$$f_1(x) = 0,22 \cdot StO_2 - 0,02 \cdot A_{565-600\text{ нм}}^{450\text{ нм}} + 27,22; \quad (4)$$

$$f_2(x) = -0,53 \cdot A_{\text{билирубин 2}}^{365\text{ нм}} + 1,13 \cdot A_{\text{билирубин 1}}^{450\text{ нм}} - 26,56. \quad (5)$$

На рисунке 3 представлены результаты ЛДА для двух пар параметров в виде графика рассеяния параметров, рассчитанных по экспериментальным данным методов ФС и СДО, с нанесением дискриминантных линий, которые делят экспериментальные точки на две группы. Если полученная экспериментальная точка лежит на плоскости выше дискриминантной линии f_1 или ниже линии f_2 , то делается вывод о том, что у данного пациента после билиарной декомпрессии будет наблюдаться положительная динамика состояния, при положении экспериментальной точки ниже линии f_1 или выше линии f_2 – о том, что у пациента в послеоперационном периоде будет наблюдаться отрицательная динамика. Выбор сочетания двух параметров, получаемых разными методами, обусловлен предоставлением возможности врачу-хирургу одновременной оценки разных сторон функционального состояния паренхимы печени, исходя из индивидуальных особенностей пациента, а также случаями, когда регистрация данных одним из каналов будет затруднена. Непосредственным диагностическим критерием является модель классификации в виде дискриминантной функции, позволяющая классифицировать наличие или отсутствие отрицательной динамики состояния пациентов после билиарной декомпрессии.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение методов ФС и СДО позволяет синтезировать решающие правила для выявления пациентов с положительной и отрицательной динамикой лечения после билиарной декомпрессии с уровнем ошибки первого рода менее 0,2.

Заключение

В настоящее время актуальной тенденцией биомедицинского приборостроения является внедрение оптических технологий в рутинную клиническую практику за счет широких возможностей по быстрой и прямой оценке состояния биологических тканей. Представленные в работе результаты показали возможности применения методов ФС и СДО в рамках минимально инвазивных хирургических вмешательств – антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем при синдроме МЖ.

Подход к оценке вкладов тканевых флуорофоров по параметрам гауссовых кривых и площадей участков спектров флуоресценции показал чувствительность как к различиям в функциональном состоянии печени при наличии и отсутствии синдрома МЖ, так и к тяжести состояния внутри группы пациентов с МЖ. Применение совместно с методом ФС оценки тканевой сатурации по спектрам СДО позволило разработать классификаторы, достигающие уровня чувствительности не менее 85%, специфичности – не менее 90%.

Полученные в статье результаты будут использованы для разработки метода оценки функционального состояния печени у пациентов с синдромом МЖ различной этиологии и тяжести состояния, основанного на регистрации параметров флуоресценции и диффузного отражения *in vivo* в рамках мультимодального подхода в одном устройстве с волоконно-оптическим зондом. Предложенные критерии также являются перспективными для более точной классификации пациентов с отрицательной динамикой состояния после билиарной декомпрессии и выявления прогностически тяжелых состояний, для чего продолжается набор исследовательских данных.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-25-00487, <https://rscf.ru/en/project/23-25-00487>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2018. – 17(1). – P. 17-21.
2. Lukmonov, S. Minimally invasive biliary decompression methods in management of obstructive jaundice of malignant etiology / S. Lukmonov // *HPB.* – 2018. – 20. – P. S730.
3. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and

- systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // *World J. Surg. Oncol.* – 2018. – 14(1). – P. 1-11.
4. Shaib, Y. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database / Y. Shaib, M.A. Rahal, M.O. Rammal, A. Mailhac, H. Tamim // *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Sci.* – 2017. – 24(11). – P. 637-642.
5. Galperin, E.I. Obstructive jaundice—a “false stable” condition, consequences of a “second hit”, management principles / E.I. Galperin // *Ann. khirurgicheskoy gepatologii= Ann. HPB Surg.* – 2011. – 16(3). – P. 16-25.
6. Барванян, Г.М. Выбор способа хирургической декомпрессии желчных путей при нерезектабельных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны / Г.М. Барванян // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. – 21(4). – P. 55-62.
7. Croce, A.C. Autofluorescence spectroscopy and imaging: A tool for biomedical research and diagnosis / A.C. Croce, G. Bottiroli // *Eur. J. Histochem.* – 2014. – 58(4). – P. 320-337.
8. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Med. Eng. Phys. – Med. Eng. Phys.* – 37(6). – P. 574-583.
9. Жеребцов, Е.А. Флуоресцентная диагностика митохондриальной функции в эпителиальных тканях in vivo: монография / Е.А. Жеребцов, В.В. Дрёмин, А.И. Жеребцова, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев. – Орёл: ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», 2018. – 107 с.
10. Дунаев, А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека: монография / А.В. Дунаев. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с.
11. Kim, J.A. Optical spectroscopy for in vivo medical diagnosis—a review of the state of the art and future perspectives / J.A. Kim, D.J. Wales, G.-Z. Yang // *Prog. Biomed. Eng.* – 2020. – 2(4). – P. 42001.
12. Shrirao, A.B. Autofluorescence of blood and its application in biomedical and clinical research / A.B. Shrirao, R.S. Schloss, Z. Fritz, M.V. Shrirao, R. Rosen, M.L. Yarmush // *Biotechnol. Bioeng.* – 2021. – 118(12). – P. 4550-4576.
13. He, Z. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and future prospects / Z. He, P. Wang, X. Ye // *Biomed. Eng. Online.* – 2021. – 20(1). – P. 1-38.
14. Dremin, V. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, K. Kandurova, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev // *Sci. Rep.* – 2020. – 10(1). – P. 14200.
15. Zherebtsov, E.A. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma / E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Mamoshin, V.V. Shupletsov, K.Y. Kandurova, V.V. Dremin, A.Y. Abramov, A.V. Dunaev // *Biomed. Opt. Express.* – 2022. – 13(2). – P. 633-646.
16. Alfano, R. Optical biopsy for cancer detection / R. Alfano, Y. Pu // *Lasers for Medical Applications.* – Woodhead Publishing, 2013. – P. 325-367.
17. Spliethoff, J.W. In vivo characterization of colorectal metastases in human liver using diffuse reflectance spectroscopy: Toward guidance in oncological procedures / J.W. Spliethoff, L.L. de Boer, M.A. Meier, W. Prevoo, J. de Jong, K. Kuhlmann, T.M. Bydlon, H.J. Sterenberg, B.H. Hendriks, T.J. Ruers // *J. Biomed. Opt.* – 2016. – 21(9). – P. 97004.
18. Braun, F. A customized multispectral needle probe combined with a virtual photometric setup for in vivo detection of Lewis lung carcinoma in an animal model / F. Braun, R. Schalk, M. Nachtmann, A. Hien, R. Frank, T. Beuermann, F.-J. Methner, B. Kränzlin, M. Rädle, N. Gretz // *Meas. Sci. Technol.* – 2019. – 30(10). – P. 104001.
19. Kandurova, K. Fiber-optic system for intraoperative study of abdominal organs during minimally invasive surgical interventions / K. Kandurova, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, A. Dunaev // *Appl. Sci.* – 2019. – 9(2). – P. 217.
20. Croce, A.C. Light and autofluorescence, multitasking features in living organisms / A.C. Croce // *Photochem.* – 2021. – 1(2). – P. 67-124.
21. Croce, A.C. Autofluorescence of liver tissue and bile: organ functionality monitoring during ischemia and reoxygenation / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Santin, V.M. Piccolini, G. Bottiroli, M. Vairetti // *Lasers Surg. Med.* – 2014. – 46(5). – P. 412-421.
22. Poulon, F. Real-time Brain Tumor imaging with endogenous fluorophores: a diagnosis proof-of-concept study on fresh human samples / F. Poulon, J. Pallud, P. Varlet, M. Zanello, F. Chretien, E. Dezamis, G. Abi-Lahoud, F. Nataf, B. Turak, B. Devaux, D.A. Haidar // *Sci. Rep.* – 2018. – 8(1). – P. 1-11.
23. Potapova, E.V. Evaluation of microcirculatory disturbances in patients with rheumatic diseases by the method of diffuse reflectance spectroscopy / E.V. Potapova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.N. Makovik, A.I. Zherebtsova, A.V. Dunaev, K.V. Podmasteryev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan // *Hum. Physiol.* – 2017. – 43(2). – P. 222-228.
24. Spott, T. Application of optical diffusion theory to transcutaneous bilirubinometry / T. Spott, L.O. Svaasand, R.E. Anderson, P.F. Schmedling // *Proceedings of SPIE.* – 1998. – 3195. – P. 234-245.
25. Strattonnikov, A.A. Evaluation of blood oxygen saturation in vivo from diffuse reflectance spectra / A.A. Strattonnikov, V.B. Loschenov // *J. Biomed. Opt.* – 2001. – 6(4). – P. 457-468.
26. The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on Limits of Exposure to Ultraviolet Radiation of Wavelengths Between 180 nm and 400 nm (Incoherent Optical Radiation) // *Health Phys.* – 2004. – 87(2). – P. 171-186.
27. The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP guidelines on limits of exposure to laser radiation of wavelengths between 180 nm and 1,000 μm // *Health Phys.* – 2013. – 105(3). – P. 271-295.
28. Croce, A.C. Autofluorescence-based optical biopsy: An effective diagnostic tool in hepatology / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Bottiroli, M. Vairetti // *Liver Int.* – 2018. – 38(7). – P. 1160-1174.
29. Datta, R. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications / R. Datta, T.M. Heaster, J.T. Sharick, A.A. Gillette, M.C. Skala // *J. Biomed. Opt.* – 2020. – 25(7). – P. 71203.
30. Alhallak, K. Optical redox ratio identifies metastatic potential-dependent changes in breast cancer cell metabolism / K. Alhallak, L.G. Rebello, T.J. Muldoon, K.P. Quinn, N. Rajaram // *Biomed. Opt. Express.* – 2016. – 7(11).

Кандурова Ксения Юрьевна
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл
Аспирант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации, стажер-исследователь научно-технологического центра биомедицинской фотоники
302020, г. Орел, Наугорское шоссе, 29
E-mail: k.kandurova@oreluniver.ru

Мамошин Андриан Валерьевич
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл
Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры специализированных хирургических дисциплин, старший научный сотрудник научно-технологического центра биомедицинской фотоники; БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», г. Орёл
врач-хирург
E-mail: dr.mamoshin@mail.ru

Потапова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл
Кандидат технических наук, доцент кафедры приборостроения, метрологии и сертификации, старший научный сотрудник научно-технологического центра биомедицинской фотоники
302020, г. Орел, Наугорское шоссе, 29
E-mail: e.potapova@oreluniver.ru

K.Y. KANDUROVA, A.V. MAMOSHIN, E.V. POTAPOVA

POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE AND REFLECTANCE SPECTROSCOPY FOR CLASSIFICATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Abstract. *The article is devoted to the analysis of the possibility of application of fluorescence spectroscopy and diffuse reflectance spectroscopy to assess the functional state of the liver in patients with obstructive jaundice syndrome. The data were collected in the clinic using the developed multimodal unit of fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy with a special fiber optic probe during antegrade decompression of the bile ducts under ultrasound and x-ray control. The parameters describing the contribution of the main fluorophores of the liver parenchyma and the tissue saturation were calculated from the spectra. Using linear discriminant analysis, classifiers were proposed to predict the positive or negative dynamics of the postoperative period of patients with sensitivity and specificity up to 88% and 91%, respectively. The obtained results are promising for further development of the method of diagnosing the functional state of the liver in obstructive jaundice, providing additional diagnostic information and allowing to detect more severe conditions in the postoperative period of biliary decompression.*

Keywords: *liver, obstructive jaundice, liver failure, fluorescence spectroscopy, diffuse reflectance spectroscopy.*

BIBLIOGRAPHY

1. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2018. – 17(1). – P. 17-21.
2. Lukmonov, S. Minimally invasive biliary decompression methods in management of obstructive jaundice of malignant etiology / S. Lukmonov // *HPB.* – 2018. – 20. – P. S730.
3. Moole, H. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review / H. Moole, M. Bechtold, S.R. Puli // *World J. Surg. Oncol.* – 2018. – 14(1). – P. 1-11.
4. Shaib, Y. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database / Y. Shaib, M.A. Rahal, M.O. Rammal, A. Mailhac, H. Tamim // *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Sci.* – 2017. – 24(11). – P. 637-642.
5. Galperin, E.I. Obstructive jaundice—a “false stable” condition, consequences of a “second hit”, management principles / E.I. Galperin // *Ann. khirurgicheskoy gepatologii= Ann. HPB Surg.* – 2011. – 16(3). – P. 16-25.
6. Barvanyan, G.M. Choice of Palliative Surgical Biliary Decompression for Inoperable Biliopancreatoduodenal Tumors / G.M. Barvanyan // *Ann. khirurgicheskoy gepatologii= Ann. HPB Surg.* – 2016. – 21(4). – P. 55-62. (In Russ.).
7. Croce, A.C. Autofluorescence spectroscopy and imaging: A tool for biomedical research and diagnosis / A.C. Croce, G. Bottioli // *Eur. J. Histochem.* – 2014. – 58(4). – P. 320-337.
8. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev, V.V. Dremin, E.A. Zhrebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Med. Eng. Phys.* – 2020. – 2(4). – P. 42001.
9. Zhrebtsov, E.A. Fluorestsennaya diagnostika mitokhondrialnoy funktsii v epiteliialnykh tkanyakh in vivo: monografiya / E.A. Zhrebtsov, V.V. Dremin, A.I. Zhrebtsova, E.V. Potapova, Zhrebtsov. – Orel: FGBOU VO «ОГУ имени И.С. Тургенева», 2018. – 107 p. (In Russ.).
10. Dunaev, A.V. Multimodalnaya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem organizma cheloveka: monografiya / A.V. Dunaev. – Staryy Oskol: TNT, 2022. – 440 p. (In Russ.).
11. Kim, J.A. Optical spectroscopy for in vivo medical diagnosis—a review of the state of the art and future perspectives / J.A. Kim, D.J. Wales, G.-Z. Yang // *Prog. Biomed. Eng.* – 2020. – 2(4). – P. 42001.
12. Shirrao, A.B. Autofluorescence of blood and its application in biomedical and clinical research / A.B. Shirrao, R.S. Schloss, Z. Fritz, M.V. Shirrao, R. Rosen, M.L. Yarmush // *Biotechnol. Bioeng.* – 2021. – 118(12). – P. 4550-4576.
13. He, Z. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and

future prospects / Z. He, P. Wang, X. Ye // *Biomed. Eng. Online.* – 2021. – 20(1). – P. 1-38.

14. Dremin, V. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, K. Kandurova, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev // *Sci. Rep.* – 2020. – 10(1). – P. 14200.

15. Zherebtsov, E.A. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma / E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Mamoshin, V.V. Shupletsov, K.Y. Kandurova, V.V. Dremin, A.Y. Abramov, A.V. Dunaev // *Biomed. Opt. Express.* – 2022. – 13(2). – P. 633-646.

16. Alfano, R. Optical biopsy for cancer detection / R. Alfano, Y. Pu // *Lasers for Medical Applications.* – Woodhead Publishing, 2013. – P. 325-367.

17. Spliethoff, J.W. In vivo characterization of colorectal metastases in human liver using diffuse reflectance spectroscopy: Toward guidance in oncological procedures / J.W. Spliethoff, L.L. de Boer, M.A. Meier, W. Prevo, J. de Jong, K. Kuhlmann, T.M. Bydlon, H.J. Sterenberg, B.H. Hendriks, T.J. Ruers // *J. Biomed. Opt.* – 2016. – 21(9). – P. 97004.

18. Braun, F. A customized multispectral needle probe combined with a virtual photometric setup for in vivo detection of Lewis lung carcinoma in an animal model / F. Braun, R. Schalk, M. Nachtmann, A. Hien, R. Frank, T. Beuermann, F.-J. Methner, B. Kränzlin, M. Rädle, N. Gretz // *Meas. Sci. Technol.* – 2019. – 30(10). – P. 104001.

19. Kandurova, K. Fiber-optic system for intraoperative study of abdominal organs during minimally invasive surgical interventions / K. Kandurova, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, A. Dunaev // *Appl. Sci.* – 2019. – 9(2). – P. 217.

20. Croce, A.C. Light and autofluorescence, multitasking features in living organisms / A.C. Croce // *Photochem.* – 2021. – 1(2). – P. 67-124.

21. Croce, A.C. Autofluorescence of liver tissue and bile: organ functionality monitoring during ischemia and reoxygenation / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Santin, V.M. Piccolini, G. Bottiroli, M. Vairetti // *Lasers Surg. Med.* – 2014. – 46(5). – P. 412-421.

22. Poulon, F. Real-time Brain Tumor imaging with endogenous fluorophores: a diagnosis proof-of-concept study on fresh human samples / F. Poulon, J. Pallud, P. Varlet, M. Zanello, F. Chretien, E. Dezamis, G. Abi-Lahoud, F. Nataf, B. Turak, B. Devaux, D.A. Haidar // *Sci. Rep.* – 2018. – 8(1). – P. 1-11.

23. Potapova, E.V. Evaluation of microcirculatory disturbances in patients with rheumatic diseases by the method of diffuse reflectance spectroscopy / E.V. Potapova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.N. Makovik, A.I. Zherebtsova, A.V. Dunaev, K.V. Podmasteryev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan // *Hum. Physiol.* – 2017. – 43(2). – P. 222-228.

24. Spott, T. Application of optical diffusion theory to transcutaneous bilirubinometry / T. Spott, L.O. Svaasand, R.E. Anderson, P.F. Schmedling // *Proceedings of SPIE.* – 1998. – 3195. – P. 234-245.

25. Strattonnikov, A.A. Evaluation of blood oxygen saturation in vivo from diffuse reflectance spectra / A.A. Strattonnikov, V.B. Loschenov // *J. Biomed. Opt.* – 2001. – 6(4). – P. 457-468.

26. The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on Limits of Exposure to Ultraviolet Radiation of Wavelengths Between 180 nm and 400 nm (Incoherent Optical Radiation) // *Health Phys.* – 2004. – 87(2). – P. 171-186.

27. The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP guidelines on limits of exposure to laser radiation of wavelengths between 180 nm and 1,000 μm // *Health Phys.* – 2013. – 105(3). – P. 271-295.

28. Croce, A.C. Autofluorescence-based optical biopsy: An effective diagnostic tool in hepatology / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Bottiroli, M. Vairetti // *Liver Int.* – 2018. – 38(7). – P. 1160-1174.

29. Datta, R. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications / R. Datta, T.M. Heaster, J.T. Sharick, A.A. Gillette, M.C. Skala // *J. Biomed. Opt.* – 2020. – 25(7). – P. 71203.

30. Alhallak, K. Optical redox ratio identifies metastatic potential-dependent changes in breast cancer cell metabolism / K. Alhallak, L.G. Rebello, T.J. Muldoon, K.P. Quinn, N. Rajaram // *Biomed. Opt. Express.* – 2016. – 7(11). – P. 4364-4374.

Kandurova Ksenia Yurievna
Orel State University,
Postgraduate Student of the
Department of Instrumentation,
Metrology and Certification,
research assistant of Research &
Development Center of
Biomedical Photonics
302020, Orel, Naugorskoe
Shosse, 29
E-mail:
k.kandurova@oreluniver.ru

Mamoshin Andrian Valerievich
Orel State University,
Doctor of Medical Sciences, associate
professor,
professor of the Department of Specialized
Surgical Disciplines, senior researcher of
Research and Development Center of
Biomedical Photonics;
Orel Regional Clinical Hospital
surgeon
302020, Orel, Naugorskoe Shosse, 29
E-mail: dr.mamoshin@mail.ru

Potapova Elena Vladimirovna
Orel State University,
Ph.D., associate professor of the
Department of Instrumentation,
Metrology and Certification,
senior researcher of Research and
Development Center of
Biomedical Photonics
302020, Orel, Naugorskoe Shosse,
29
E-mail: e.potapova@oreluniver.ru

© К.Ю. Кандурова, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова, 2024