

ПОРТАТИВНЫЙ ПУПИЛЛОМЕТР: ПРИБОР ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ НАРКОТИЧЕСКОГО ОПЬЯНЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ПРЕДСМЕННЫХ ОСМОТРОВ

Д.А. Добролюбова (Компания Крок)

Рассмотрено текущее состояние исследований и разработок в области пупиллометрии для экспресс-оценки функционального состояния человека. Разработан прототип портативного пупиллометра для предсменных осмотров, доказана возможность его применения в качестве скрининг-прибора для выявления наркотического опьянения.

Ключевые слова: пупиллометр, пупиллометрия, предсменный осмотр, наркотическое опьянение.

Всеми безусловными рефлексам в организме человека управляет центральная нервная система, в том числе и реакцией мускулатуры глаза на изменение яркости окружающего света: сужение зрачка при ярком освещении и расширение в темноте. Эти изменения называются зрачковой реакцией или зрачковым рефлексом. Такая уникальная способность человеческого организма позволяет не допустить повреждения сетчатки глаз слишком ярким светом или адаптироваться к условиям темноты. Безусловные рефлексы располагаются за рамками сознательного контроля человеком, поэтому их невозможно сымитировать, к тому же безусловные рефлексы представляют стереотипную реакцию, слабо отличающуюся у разных людей. Причем нарушение стереотипной реакции часто сигнализирует о наличии у человека того или иного заболевания. В обзорных статьях упоминаются такие заболевания, как депрессия, болезнь Альцгеймера, диабет, алкоголизм, миастения, злокачественные новообразования, рассеянный склероз [1].

Развитие пупиллометрии как способа оценки функционирования автономной нервной системы началось с середины XX века. Сначала использовали качественный тест, позднее стали появляться приборы для регистрации диаметра зрачка и пупиллограмм — графиков зависимости диаметра зрачка от времени [2].

За последние 15–20 лет появилось достаточно большое число исследований в области количественной оценки изменений параметров пупиллограммы при различных заболеваниях и отравлениях токсичными и наркотическими веществами. Frank Fliegert в статье [3] доказал влияние трамадола, психотропного опиоидного анальгетика, на зрачковую реакцию, в 2008 г. Merlin D. Larson опубликовал [4] исследования влияния еще одного опиоидного анальгетика — фентанина, а в 2014 г. совместно с группой ученых — результаты эксперимента с синтети-

ческим опиоидным анальгетиком — ремифентанилом [5], Куцало А. Л. в 2004 г. [6] доказывает возможность экспресс-диагностики наркотической интоксикации. В рамках указанных исследований использовались следующие количественные параметры пупиллограммы: отношение диаметра зрачка к диаметру радужки в темноте и при световом воздействии, латентное время — время между началом светового воздействия и началом изменения диаметра зрачка, амплитуда сужения зрачка — разница между начальным диаметром и минимальным диаметром, соотношения площадей зрачков в различные фазы измерения, скорости сужения и расширения, а также распределения указанных выше параметров для условно здоровых людей и пациентов с отравлением наркотическими веществами.

Несмотря на большое число научных исследований, на рынке представлено всего два автоматизированных пупиллометра (не требующих участия для обследования оператора) с профильным программным обеспечением для предсменных осмотров с функцией экспресс-диагностики наркотического опьянения: бесконтактный пупиллометр для скрининг-диагностики функционального состояния организма¹ и устройство американской компании NeuroOptics, которое потенциально может выявлять отклонения пупиллограммы, характерные для нарко-

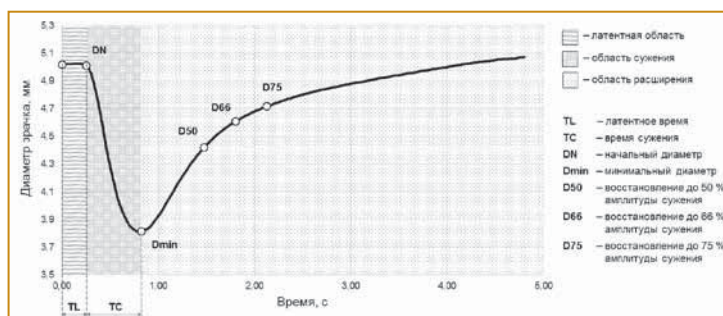


Рис. 1. Пример пупиллограммы

¹ Бесконтактный пупиллометр для скрининг-диагностики функционального состояния организма и способ его использования: пат. 2604938 РФ: МПК А61 В 3/113 / А.В. Туголуков; заяв. и патентообл. ООО «КВАЗАР». № 2015107892/14; заявл. 06.03.2015. опубл. 20.12.2016. Бюл. № 35.

тического опьянения [7]. Поэтому проектная команда компании Крок приступила к разработке устройства для экспресс-оценки наркотического опьянения методом пупиллометрии. Целью работы было создание портативного пупиллометра с предусмотренной возможностью автономного использования или интеграции в медицинские терминалы для предсменных осмотров и подтверждение его эффективности для выявления наркотического опьянения.

Разработка прототипа пупиллометра

На первом этапе был разработан прототип пупиллометра, отвечающий требованиям по настройке яркости вспышки, ее длительности и частоты, частоты регистрации кадров и длительности исследования. Прототип пупиллометра включает светодиоды инфракрасного (ИК) спектра для подсветки глаз, который невидим для человека, светодиоды видимого спектра с белым светом для вспышки, цифровую камеру, работающую в ИК диапазоне с объективом и маленькую диод-метку для фокусирования взгляда во время проведения обследования, а также управляющую плату.

Таблица 1. Параметры пупиллограммы

Параметр	Размерность	Описание
DN	мм	Начальный диаметр зрачка
TL	с	Латентное время реакции зрачка
TC	с	Время сужения зрачка
T50	с	Время восстановления зрачка от Dmin до 50% амплитуды сужения
D66	с	Время восстановления зрачка от Dmin до 66% амплитуды сужения
D75	с	Время восстановления зрачка от Dmin до 75% амплитуды сужения
AC	мм	Абсолютная амплитуда сужения $AC = DL - D_{min}$
RC	%	Относительная амплитуда сужения $RC = 100\% \cdot AC / DN$
VC	мм/с	Средняя скорость сужения $VC = (D_{min} - DN) / (T_{min} - TL)$
VR	мм/с	Средняя скорость расширения, $VR = (D50 - D_{min}) / T50 = AC / (2 \cdot T50)$
VC _{max}	мм/с	Максимальная скорость сужения (в диапазоне от TL до T _{min})
VR _{max}	мм/с	Максимальная скорость расширения (в диапазоне от T _{min} до T _{min} + 1 с)

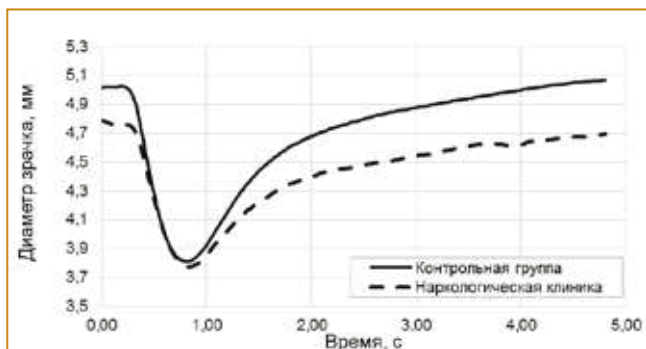


Рис. 2. Усредненные пупиллограммы по группе «наркологическая клиника» и по контрольной группе

...язык может скрыть истину, а глаза — никогда. Встревоженная вопросом истина со дна души на мгновение прыгает в глаза, и все кончено. Она замечена, а вы пойманы!

М. Булгаков

На базе проведенных исследований прототипа была сформирована методика измерения пупиллограммы, отвечающая требованиям безопасности. Разработанный прибор сертифицирован в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии, которое подтвердило безопасность его применения.

Методика измерения предполагает длительность процедуры 6...8 с. Обследуемый плотно прикладывает к глазам маску устройства так, чтобы исключить внешнюю засветку. В первые 1...2 с происходит адаптация к темноте, и зрачок расширяется. После достижения максимального диаметра зрачка в течение 200 мс загораются диоды белого света (световой стимул). Начало светового стимула принимается за ноль по шкале времени при построении пупиллограммы. От начала вспышки до окончания обследования проходит 5 с. Цифровая камера регистрирует изображения двух глаз с частотой более 40 кадров/с, управляющее программное обеспечение распознает на каждом кадре изображение зрачка и определяет его диаметр. Пример пупиллограммы представлен на рис. 1. В результате измерения подобный график получается для каждого глаза обследуемого.

Описание пупиллограммы

Пупиллограмма содержит три важных участка: латентную область, область сужения зрачка и область восстановления. Ключевыми параметрами латентной области является начальный диаметр зрачка (DN) и время задержки реакции зрачка (TL) от начала светового воздействия (нулевое значение по шкале времени). Вторая область графика характеризуется минимальным диаметром (Dmin) и временем сужения (TC), третья область — точками восстановления диаметра зрачка до 50, 66 и 75% от амплитуды сужения. Пупиллограмма может быть признана непригодной для оценки, если человек закрыл глаза во время светового воздействия, слишком часто моргал или особенно сильно водил глазами из стороны в сторону. Полный список определяемых параметров представлен в табл. 1.

Формирование базы пупиллограмм

На сегодняшний день база насчитывает более 3,5 тыс. обследований 760 человек. Измерения контрольной группы условно здоровых людей проводились на членах проектной команды и сотрудниках компании КРОК. Для репрезентативной выборки испытуемых в состоянии наркотического опьянения было налажено сотрудничество с несколькими наркологическими клиниками, где проходят лечение пациенты с наркотической зависимостью и психическими расстройствами. Эти испытуемые в медицинских целях принимают транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты и седативные вещества.

Измерения контрольной группы проводились три раза в сутки, к каждому измерению составлялся протокол, вклю-

Таблица 2. Набор информативных параметров для количественного метода оценки пупиллограммы

Параметр	DL	TL	T50	AC	RC	VR	VCmax	VRmax
Значение координаты вектора	-0,0465	-0,1701	-0,0167	0,2162	-0,9591	0,0360	-0,0036	-0,0255

чающий ответы на вопросы об общем самочувствии, числе часов сна, принятых лекарственных веществах. Пациенты наркологических клиник регистрировались анонимно, для каждого пациента протоколировалось число дней, проведенное в клинике, общий анамнез и используемые для лечения препараты. Усредненные пупиллограммы контрольной группы и группы пациентов «наркологическая клиника» представлены на рис. 2.

Качественный анализ усредненных графиков коррелирует с результатами, полученными ранее в исследованиях, что подтверждает правильность выбранной методики измерения.

Количественный метод оценки пупиллограммы для выявления наркотического опьянения

Разработанный количественный метод выявления наркотического опьянения по пупиллограмме основан на методе линейного дискриминантного анализа (LDA) данных. Метод LDA в случае классификации данных на два класса (условно здоровые, в состоянии наркотического опьянения) позволяет определить по обучающим выборкам в N-мерном пространстве признаков вектор, обеспечивающий наилучшее разделение классов. Далее осуществляется проекция обучающих выборок на найденный вектор, и строятся вероятностные распределения для двух классов, по которым определяется точка, соответствующая равновероятной ошибке классификации (P_ERROR). Тогда вероятность правильной классификации определяется как $(1 - P_ERROR)$. Значение по оси абсцисс для найденной точки соответствует порогу классификации. Из 12 рассчитанных параметров пупиллограммы были сформированы 4095 возможных сочетаний данных параметров. Сочетание параметров, для которого равновероятные ошибки классификации первого и второго рода оказались наименьшими (0,19), приведено в табл. 2. Порог классификации составляет $-0,3194$.

Величина ошибки классификации для разработанного метода достаточно высока в случае применения пупиллометра как единственного этапа определения наркотического опьянения.

Однако полученные результаты позволяют использовать пупиллометр в качестве скрининг-прибора. Снизить ошибку пропуска обследуемого в состоянии наркотического опьянения возможно, сдвигая порог классификации. Например, при величине ошибки второго рода, равной 0,10, вероятность ложноположительного результата составит 0,34.

Заключение

В рамках проведенного исследования был разработан прототип портативного пупиллометра, разработана

методика измерения пупиллограммы с его помощью. Безопасность процедуры измерения подтверждена сертификатом соответствия Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии. Собрана база пупиллограмм проектной команды, сотрудников Крок, а также пациентов нескольких наркологических клиник. Анализ базы пупиллограмм подтвердил наличие качественных и количественных отличий параметров пупиллограмм у условно здоровых людей и у пациентов наркологических клиник. Разработан метод количественной оценки пупиллограмм для выявления наркотического опьянения на базе метода линейного дискриминантного анализа, который показал вероятность правильной классификации, равную 0,81, что позволяет использовать предложенный прибор и методику для скрининг-определения возможного наркотического опьянения. Высокая ошибка классификации может быть связана со слишком маленькой выборкой измерений пациентов наркологических клиник (100 измерений), а также с неярко выраженной зрачковой реакцией у данных пациентов в виду получения ими терапии.

Измерения в клиниках продолжаются с целью увеличения выборки, прорабатывается возможность измерения пациентов при их поступлении в клинику до начала терапии. Также ведется разработка метода оценки индивидуальных отклонений у обследуемых с целью его возможного использования для выявления усталости и хронической усталости на предсменных осмотрах.

Список литературы

1. Fotiou F., Fountoulakis K.N., Goulas et al. Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research // Clin Physiol. 2000. Vol. 20. no. 5. P. 336-347.
2. Hess E.H. Attitude and Pupil Size // Sci Am. 1965. Vol. 212. P. 46-54.
3. Fliegert F., Kurth B., Gohler K. The effects of tramadol on static and dynamic pupillometry in healthy subjects – the relationship between pharmacodynamics, pharmacokinetics and CYP2D6 metaboliser status // Eur J Clin Pharmacol. 2005. Vol. 61. P. 257-266.
4. Larson M.D. Mechanism of opioid-induced pupillary effects // Clin Neurophysiol. 2008. Vol. 119. no. 6. P. 1358-1364.
5. Rollins M.D., Feiner J.R., Lee J.M. et al. Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry // Anesthesiology. 2014. Vol. 121. no. 5. P. 1037-1044.
6. Куцало А.Л. Пупиллометрия в качестве метода экспресс-диагностики наркотической интоксикации // Автореф. диссерт. на соискание ученой степени канд. мед. наук токсикология наркология. СПб.: НИИХ СПбГУ. 2004. - 18 с.
7. Muppidi S., Adams-Huet B., Tajzoy E. et al. Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool // Clin Auton Res. 2013. Vol. 23. no. 6. P. 297-303.

Добролюбова Дарья Александровна – инженер-разработчик встраиваемых систем ИТ компании КРОК.
Контактный телефон (495) 974-22-74.