

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

На правах рукописи



МАКОВИК Ирина Николаевна

УДК 616-072:611.16

МЕТОД И УСТРОЙСТВО ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ОСНОВЕ
ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА КОЛЕБАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
кандидат технических наук,
доцент А.В. ДУНАЕВ

Орёл – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	13
1.1 Актуальность проблемы.....	13
1.2 Микроциркуляторное русло человека. Особенности строения и функции...	16
1.3 Обзор микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях.	20
1.4 Обзор методов инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений.....	25
1.5 Экспертная оценка уровня ошибок инструментальной диагностики	32
1.6 Метод лазерной доплеровской флоуметрии	38
1.7 Колебания кровотока в микроциркуляторном русле и их изменения при развитии микроциркуляторных нарушений.....	43
1.8 Методы оптической неинвазивной оксиметрии	51
1.9 Анализ вариабельности регистрируемых параметров в оптической неинвазивной диагностике	58
1.10 Функциональные пробы в диагностике микроциркуляторных нарушений	65
1.11 Оценка влияния холодовой прессорной пробы на комплексные параметры микроциркуляторного русла	76
1.12 Анализ изменений колебаний периферического кровотока при проведении холодовой прессорной пробы	84
1.13 Выводы по главе 1.....	88
ГЛАВА 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	91
2.1 Цель и задачи теоретических и экспериментальных исследований.....	91
2.2 Обоснование подхода к анализу колебаний периферического кровотока	91
2.3 Обоснование режима проведения холодовой прессорной пробы	97
2.4 Описание экспериментального оборудования.....	100

2.5 Методика проведения экспериментальных исследований	104
2.6 Методика расчёта комплексных параметров гемодинамики и тканевого дыхания	109
2.7 Анализ результатов экспериментальных исследований	113
2.8 Выводы по главе 2.....	122
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ.....	124
3.1 Выбор подхода к построению модели классификации.....	124
3.2 Построение модели классификации с применением дискриминантного анализа.....	134
3.3 Верификация, оценка чувствительности и специфичности модели классификации.....	141
3.4 Синтез итоговой модели классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях	143
3.5 Выводы по главе 3.....	144
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА И УСТРОЙСТВА ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	146
4.1 Метод диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях	146
4.2 Синтез биотехнической системы диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях.....	149
4.3 Обоснование медико-технических требований к источникам зондирующего излучения	151
4.4 Выводы по главе 4.....	156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	158
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Справки об экспертных оценках и форма опросного листа	184
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Заключение по реовазографическому исследованию	187
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Полученный охранной документ на изобретение РФ.....	188

ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Акт об использовании результатов научно-исследовательской работы в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»	191
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Акт о внедрении результатов научно-исследовательской работы в ООО НПП «ЛАЗМА»	193
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Акт об использовании результатов диссертационной работы в ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

На сегодняшний день ревматические болезни относят к группе социально значимых заболеваний, которыми по данным международной статистики страдают 8,4 % женщин и 5 % мужчин. Ревматические болезни представляют собой большую группу различных по происхождению нозологических форм. Объединяющими факторами всех ревматических заболеваний (РЗ) являются локализация основного патологического процесса в соединительной ткани и их клиническое проявление в форме суставного синдрома. Развитие РЗ вызывает поражение внутренних органов, что в совокупности с основными проявлениями заболевания приводит к инвалидизации в первые десять лет течения болезни, потери трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни.

Исследование состояния микроциркуляторного русла имеет важное значение при ранней диагностике РЗ. Микроциркуляторные нарушения являются объединяющим звеном патогенеза всех ревматических болезней и могут проявляться в сбое функционирования регуляторных механизмов, расстройствах микроциркуляции крови и архитектурной дезорганизации микрососудов. Архитектурная дезорганизация и регуляторные нарушения микроциркуляторного кровотока в совокупности приводят к изменению кровоснабжения тканей, дисбалансу концентраций основных хромофоров кожи (оксигемоглобина и дезоксигемоглобина), деструктуризации компонентов сосудистой стенки, что в конечном итоге вызывает ухудшение проницаемости мембран для кислорода, влекущее за собой развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов.

Таким образом, вовлечение сосудов в патологический процесс как на начальных стадиях течения болезни, так и на фоне уже имеющейся системной дезорганизации соединительной ткани при РЗ может приводить к усугублению течения и исхода болезни и в большинстве случаев оказывать влияние на тактику лечения и прогноз заболевания в целом. При этом своевременное выявление микроциркулятор-

ных нарушений как при проявлении их первичных признаков, когда патологические изменения ещё обратимы, так и при развитых стадиях заболевания для корректировки курса лечения – актуальная задача современной медицины.

В клинической практике для выявления микроциркуляторных нарушений наиболее часто используются методы капилляроскопии, реовазографии, ультразвуковой доплерографии, термометрии. Однако за счёт сложности проведения одновременной оценки параметров периферического кровотока, состояния сосудистой стенки, регуляторных механизмов и концентрации основных хромофоров кожи, их применение в диагностическом арсенале врача является ограниченным, и на сегодняшний день данные методы практически не используются в клинической медицине.

Данным требованиям, а именно возможности проведения оценки параметров периферического кровотока, состояния сосудистой стенки, регуляторных механизмов и концентрации основных хромофоров кожи, в полной мере удовлетворяют методы оптической неинвазивной диагностики, к которым относятся лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), оптическая тканевая оксиметрия (ОТО), пульсоксиметрия (ПО) и ряд других. Существенный вклад в развитие данных методов сделали отечественные и зарубежные учёные: Сидоров В.В. (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), Крупаткин А.И. (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва), Козлов В.И. (РУДН, г. Москва), Тучин В.В. (СГУ имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов), Рогаткин Д.А. (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва), Leahy M. (National University of Ireland Galway, Ireland), Meglinski I. (University of Oulu, Finland) и др. Совместное применение этих методов даёт возможность проведения оценки интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле, а также динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом.

Применение методов ЛДФ и ОТО совместно с вейвлет-анализом зарегистрированных сигналов позволяет исследовать весь спектр ритмических процессов в микрососудах и получить важную диагностическую информацию о соответствующих подсистемах сосудистой регуляции. Применение вейвлет-анализа в оценке колебаний периферического кровотока стало возможным благодаря исследованиям

Stefanovska A. (Lancaster University, UK), Чемериса Н.К. (ФГБУ Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино), Крупаткина А.И. (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва), Mück-Weymann M.E. (University of Erlangen–Nürnberg, Germany), Kastrup J. (Bispebjerg Hospital, Denmark), Meyer J.-U. (University of California, USA), Федоровича А.А. (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва), Танканаг А.В. (ФГБУ Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино), Мизёвой И.А. (Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь) и др. Установлено несколько частотных диапазонов колебаний периферического кровотока: эндотелиальный (0,01-0,02 Гц), нейрогенный (0,021-0,046 Гц), миогенный (0,047-0,145 Гц), дыхательный (0,2-0,4 Гц) и сердечный (0,8-1,6 Гц) диапазоны, которые отражают соответственно сосудодвигательную активность эндотелия сосудов, нейрогенную симпатическую вазомоторную активность, активность гладкомышечных клеток сосудов, а также влияние на микроциркуляторное русло дыхательных движений грудной клетки и сердечных сокращений. Несмотря на наличие работ в данных направлениях, на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвящённые изучению применения данных оптических неинвазивных методов совместно с вейвлет-анализом сигналов для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, что подтверждает актуальность работ, направленных на проведение анализа колебаний периферического кровотока.

Дополнительные возможности в исследовании состояния микроциркуляторного русла даёт применение функциональных проб, например холодовой прессорной пробы, окклюзионной, тепловой, дыхательной и т.п. Для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений при РЗ наиболее оптимальной является применение холодовой прессорной пробы (ХПП), так как воздействие холода в процессе выполнения пробы вызывает активацию симпатической нервной системы, индуцирование вазоконстрикции с последующей вазодилатацией. При развитии РЗ наблюдается сбой в ответ на стимуляцию сосудодвигательного центра, что приводит либо к повышенной спазмированности сосудов, либо к расширению сосудов при холодном воздействии.

Таким образом, на сегодняшний день актуальными задачами диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ являются поиск и обоснование диагностических критериев, базирующихся на совместном применении различных оптических неинвазивных технологий при проведении функциональных проб и вейвлет-анализе зарегистрированных сигналов, а также разработка реализующих данный подход методов и устройств.

Объектом исследования являются микроциркуляторные нарушения при РЗ.

Предметом исследования являются метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Целью диссертации является повышение качества диагностики состояния микроциркуляторного русла при РЗ за счёт выявления микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики посредством разработки метода и устройства диагностики, основанных на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП и вейвлет-анализе регистрируемых сигналов.

Задачами исследования являются:

1) обзор и анализ существующих инструментальных методов диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ;

2) обоснование принципа получения диагностической информации о микроциркуляторных нарушениях при РЗ, заключающегося в совместном применении нескольких методов оптической неинвазивной диагностики при проведении ХПП с последующим вейвлет-анализом сигналов;

3) проведение теоретических и экспериментальных исследований с целью создания модели классификации для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, а также диагностических критериев для выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин;

4) разработка метода диагностики микроциркуляторных нарушений, выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин при РЗ.

5) разработка устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующегося на разработанном методе.

Методы исследования. Результаты работы получены на основе прикладной математической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и дискриминантного анализа, стохастического моделирования Монте-Карло, методов клинических исследований.

Научная новизна работы заключается в том, что при решении задач выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ предложены:

1) модель классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, включающая вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока при ХПП и позволяющая классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений;

2) метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, а также на предложенной модели классификации и диагностических критериях, позволяющий классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и при обнаружении нарушений выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что предложен новый метод диагностики, базирующийся на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов при ХПП, на модели классификации и новых диагностических критериях, для выявления наличия микроциркуляторных нарушений при РЗ, сопутствующих им осложнений и их возможных причин, а также устройство диагностики, реализующее данный метод.

Результаты диссертационного исследования использованы в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), а также приняты к внедрению в ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва) и в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» (г. Орёл) при подготовке магистров по направлению

12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Биомедицинская фотоника и электроника»). Отдельные результаты, полученные соискателем, использованы при выполнении работ по темам: «Разработка устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 4654ГУ1/2014 от 23.12.2014 г.); «Разработка метода и устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 10728ГУ2/2015 от 14.11.2016 г.), финансируемые Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере; «Разработка методов и средств контроля для диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови и концентраций ферментов биоткани» (2014-2016 гг.), выполняемой в рамках базовой части государственного задания ГЗ-14/9 Минобрнауки РФ № 310 Госуниверситету-УНПК; «Колебательные процессы в микроциркуляторном русле человека в норме и при патологии» (2017-2019 гг.), выполняемой в рамках гранта РФФИ-Урал (№ 17-41-590560 p_a).

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики микроциркуляторных нарушений, планировании и проведении экспериментальных исследований, разработке аппаратных и программных средств экспериментальной установки, разработке модели классификации и диагностических критериев для выявления микроциркуляторных нарушений, сопутствующих им осложнений и их возможных причин, формулировке требований к разрабатываемому методу диагностики микроциркуляторных нарушений на основании проведённой аналитической работы, математического анализа и математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1) модель классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, включающая вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока при ХПП, позволяет классифицировать состояние

микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1;

2) метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, а также на предложенной модели классификации и диагностических критериях, позволяет классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и при обнаружении нарушений позволяет выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины;

3) устройство диагностики, основанное на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов при ХПП, позволяет выявлять микроциркуляторные нарушения при РЗ, сопутствующие им осложнения и их возможные причины.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обоснована использованием апробированных и подтверждённых методов и методик обработки результатов измерений. Апробация результатов диссертационной работы проводилась на базе ревматологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница».

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 15 международных и 4 всероссийских конференциях: I, II, III Международной научно-технической интернет-конференции «Информационные системы и технологии» (Орёл, 2011, 2013, 2015); II Международной научно-практической конференции «Современные материалы, техника и технология» (Курск, 2012 г.); VI Международной научно-технической конференции «Информационные технологии в науке, образовании и производстве» ИТНОП-2014 (Орёл, 2014); XXIII, XXIV Международной научно-технической конференции «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (Алушта, 2014, 2015); III, IV, V Всероссийском конгрессе молодых учёных (Санкт-Петербург, 2014-2016); II Symposium: Optics and Biophotonics – Saratov Fall Meeting (Саратов, 2014); 2-ом

Международном научном симпозиуме «Sense. Enable. SPITSE.» (Санкт-Петербург, 2015); X, XI Международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2015, 2017); VI Всероссийской с международным участием школы-конференции «Физиология кровообращения» (Москва, 2016); International Congress SPIE «Photonics West», Conference BiOS (Сан-Франциско, США, 2016, 2017); Summer School on Optical & Photonics (Оулу, Финляндия, 2017); Международной научно-практической конференции «Трансляционная медицина» (Орёл, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 25 работ, 9 из которых в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент Российской Федерации на способ (№2582764).

Структура и объём диссертационной работы. Работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованных источников, включающего 204 наименования, 6 приложений и изложена на 197 страницах машинописного текста, содержит 60 рисунков, 20 таблиц.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

1.1 Актуальность проблемы

Общеизвестно, что значимость того или иного заболевания определяется такими факторами, как распространённость, тяжесть течения, прогрессирование, влияние на трудоспособность, на качество и продолжительность жизни, а также затраты на реабилитацию [1]. Все вышеописанные факторы свойственны ревматическим болезням, объединяющим многочисленные нозологические формы и синдромы, вызванные поражением структур опорно-двигательного аппарата воспалительного и дегенеративно-метаболического генеза [2].

На сегодняшний день ревматические болезни относят к группе социально значимых заболеваний, которыми по данным международной статистики страдают 8,4 % женщин и 5 % мужчин [3]. Данные заболевания имеют тенденцию возникать в самые продуктивные годы жизни человека от 20 до 40 лет [4]. Развитие РЗ вызывает поражение внутренних органов, что в совокупности с основными проявлениями заболевания приводит к инвалидизации, к потере трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни. Среди всех классов болезней РЗ занимают ведущие места по случаям нетрудоспособности, оказывая существенное влияние на социально-экономическое положение стран [2, 5]. При этом по данным статистики из-за отсутствия своевременной диагностики и лечения в первые три года болезни инвалидность получают 50 % заболевших, а в следующие 10 лет течения заболевания данная цифра возрастает до 90 % [1, 4].

На сегодняшний день насчитывается свыше 100 нозологических форм ревматической патологии, которые согласно рабочей классификации и номенклатуре РЗ подразделяются на 11 групп. Данный классификатор, а также соответствующие выделенным группам шифры международной классификации болезней представлены на рисунке 1.1 [6, 7].

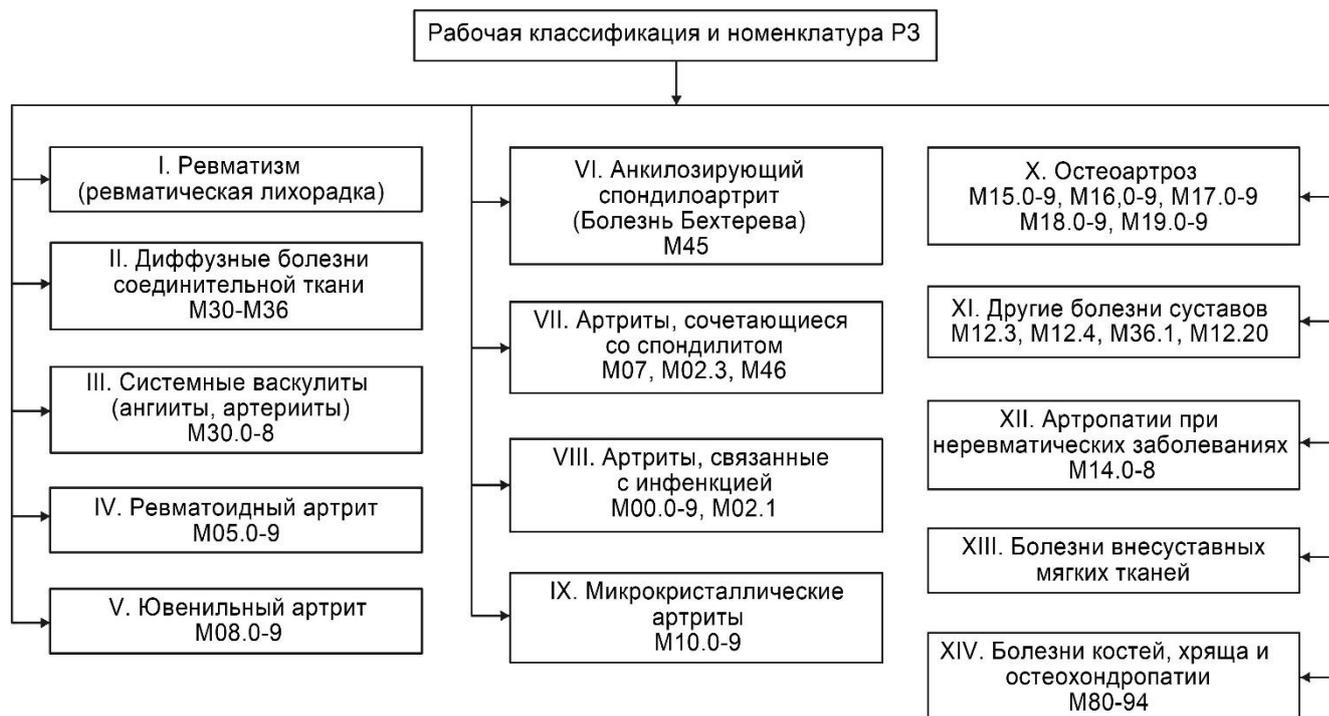


Рисунок 1.1 – Рабочая классификация и номенклатура РЗ с соответствующими шифрами международной классификации болезней

С первой по восьмую группу данной классификации вошли РЗ воспалительного характера. Часть РЗ объединены по общему этиологическому (группа VIII) или патогенетическому признаку (группы II и III), а также выделены отдельные наиболее значимые заболевания (группа I). В группу X отнесены дегенеративные заболевания суставов и позвоночника. Нозологические формы заболеваний, имеющих смешанный воспалительно-дегенеративный характер отнесены в IX и XII группы, а болезни внесуставных мягких тканей и костей выделены в отдельные группы XIII и XIV [8].

По данным American College of Rheumatology наиболее распространёнными ревматическими заболеваниями являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, подагра, системная склеродермия, ювенильный идиопатический артрит, синдром Шегрена, спондилоартриты, ревматическая полимиалгия, ревматический и системный васкулит (включая гигантский клеточный артериит).

Этиология всех РЗ имеет мультифакторный характер и определяется совокупностью генетических (предрасполагающих), внешнесредовых и эндокринных

(производящих и пусковых) факторов [8, 9]. Основными провоцирующими факторами ревматических болезней выступают инфекции, стрессы, травмы, вакцинации, инсоляции, интоксикации, беременность и преждевременное её прерывание [1, 8].

Несмотря на многообразие причин и условий возникновения данных патологий, объединяющими звеньями патогенеза для всех ревматических болезней служат нарушение иммунного гомеостаза и развитие тяжёлого иммуновоспалительного процесса в соединительной ткани, микроциркуляторном русле и суставах. Схема патогенеза ревматических болезней, обусловленная возникающими иммунопатологическими реакциями в органах и тканях, представлена на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 – Схема патогенеза ревматических болезней, обусловленная возникающими иммунопатологическими реакциями в органах и тканях

Как видно из представленной схемы, развитие РЗ сопровождается, а в ряде случаев провоцируется нарушением микроциркуляции крови и поражением микрососудов. Воздействие хронической инфекции вызывает напряжение и извращение иммунной реакции организма, в результате чего возникает аутоиммунизация, образуются токсичные иммунные комплексы и иммунокомпетентные клетки, повреждающие микроциркуляторное русло тех или иных органов или тканей. Нару-

шение микроциркуляторного русла провоцирует развитие системной дезорганизации соединительной ткани и возникновение суставных нарушений, при этом степень вовлечённости микроциркуляторного русла в патологический процесс во многом определяет течение и прогноз ревматической болезни.

Микроциркуляторные нарушения являются объединяющим звеном патогенеза всех ревматических болезней, при этом на долю данных внесуставных проявлений РЗ приходится 30-50 всех смертей [10, 11]. Таким образом, очень важным является раннее выявление данных микроциркуляторных нарушений у пациентов с РЗ.

1.2 Микроциркуляторное русло человека. Особенности строения и функции

Как было отмечено в предыдущем параграфе, микроциркуляторное русло одним из первых вовлекается в патологический процесс при развитии РЗ, в большинстве случаев определяя течение и прогноз данных заболеваний.

Микроциркуляторное русло является конечным звеном сердечно-сосудистой системы и представляет собой сложный анатомо-физиологический комплекс, структура которого определяется пространственной упорядоченностью образующих её сосудистых элементов и их взаимосвязью с другими системами и тканями организма. Окружённое лимфатическими сосудами и соединительной тканью, микроциркуляторное русло обеспечивает регуляцию кровенаполнения органов и тканей, транскапиллярный обмен, то есть трофическую, дыхательную, экскреторную функции, а также дренажно-депонирующую функцию [12].

К структурным элементам микроциркуляторного русла относятся сосуды диаметром менее 100 мкм, а именно:

- 1) артериолы;
- 2) прекапиллярные артериолы;
- 3) капилляры;
- 4) посткапиллярные вены;
- 5) вены.

Также к сосудистым элементам микроциркуляторного русла относят артериоло-венулярные анастомозы (АВА) и прекапиллярные сфинктеры. Совокупность описанных элементов образуют микроциркуляторную единицу или модуль [12]. Схема строения микроциркуляторного русла представлена на рисунке 1.3 [12].

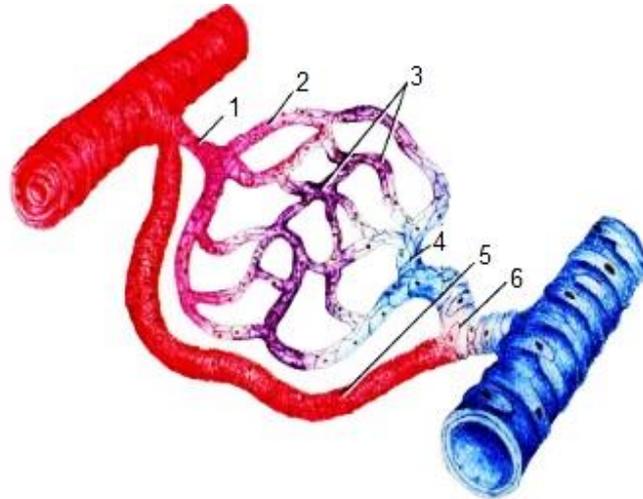


Рисунок 1.3 – Схема строения микроциркуляторного русла, где 1 – артериола, 2 – прекапиллярная артериола, 3 – капилляры, 4 – посткапиллярная венула, 5 – артериоло-венулярный анастомоз, 6 – венула

Чёткое разделение микроциркуляторного русла на его структурные элементы является затруднительным, что объясняется неодинаковым строением данного звена сердечно-сосудистой системы в различных органах и тканях организма человека [13].

Все элементы микроциркуляторного русла с точки зрения выполняемых ими функций и их пространственной локализации делятся на приносящие (артериолы и прекапиллярные артериолы), обменные (капилляры и посткапиллярные венулы), отводящие (посткапиллярные венулы и венулы) и шунтирующие (артериоло-венулярные анастомозы) [13, 14].

В таблице 1.1 представлены морфологические характеристики сосудов микроциркуляторного русла, а также их синонимичные наименования, наиболее часто встречающиеся в литературе [14, 15].

Таблица 1.1 – Морфологические характеристики сосудов микроциркуляторного русла

Сосуды	Внутренний диаметр, мкм	Наличие гладкомышечных клеток	Синонимичные наименования
Артериола	20-35 (17-70)	+ (один непрерывный ряд)	Аркадная артериола, приносящая артериола
Прекапиллярная артериола	12-15 (7-20)	+ (один прерывистый ряд)	Терминальная артериола, метартериола, прекапилляр, артериальный капилляр
Прекапиллярный сфинктер	10-12	+ (несколько клеток по диаметру артериолы)	
Капилляр	7-8 (4-20)	–	Артериальный капилляр, венозный капилляр, истинный капилляр, магистральный капилляр, основной (предпочтительный канал), синусоидный капилляр
Посткапиллярная венула	15-20 (10-30)	–	Посткапилляр, собирательная венула, венула, безмышечная венула
Венула	30-50 (25-100)	+ (появляется в венулах диаметром более 30 мкм)	Выносящая венула, мышечная венула
Артериоло-венулярный анастомоз (АВА)	25-30 (15-100)	+	Артерио-венозное соустье, артерио-венозный анастомоз, артерио-венозный шунт, полушунт

Артериолы являются начальным звеном микроциркуляторного русла. Благодаря трёхслойной структуре стенок и наличию в среднем слое гладких мышечных клеток (миоцитов) данное звено микроциркуляторного русла обладает способностью к сокращению. Сократительная активность артериол также называется вазомоцией [15].

Прекапиллярные артериолы – промежуточное звено между артериолами и капиллярами. Данное звено микроциркуляторного русла лишено эластических элементов, однако, благодаря наличию в их стенках гладкомышечных клеток, прекапилляры обладают способностью к генерации импульсов. Высокая чувствительность к различным сосудорасширяющим и сосудосужающим веществам является главной особенностью прекапилляров и определяет их функционирование [13, 15]. Сократительная активность артериол и прекапиллярных артериол обеспечивает перераспределение крови внутри микроциркуляторного русла.

Капилляры являются основным структурным элементом микроциркуляторного русла и играют главную роль в обмене веществ между кровью и тканями. Поскольку стенка капилляров максимально истончена (состоит из эндотелиальной и адвентициальной оболочек) и лишена сократительных элементов, данное звено микроциркуляторного русла не сокращается, при этом механические свойства окружающей среды объясняют их малую способность к растяжению [14]. Соединённые между собой капилляры образуют капиллярную сеть, густота и пространственная ориентация которой определяется конструкцией и функциональными особенностями органов [13]. Стоит отметить, что число функционирующих капилляров определяется состоянием органа. В случае длительного снижения обменных процессов количество закрытых капилляров увеличивается, при этом их часть подвергается редукции.

В местах ответвления капилляров от прекапиллярных артериол располагаются прекапиллярные сфинктеры. Находясь под контролем гуморальных факторов и химических веществ, прекапиллярные сфинктеры регулируют количество открытых и закрытых прекапиллярных артериол [14, 15]. Стоит отметить, что в норме часть данных элементов микроциркуляторного русла тонически закрыта и открывается при различных нагрузках.

Посткапиллярные венулы образуются в результате слияния капилляров и обладают тонкими и растяжимыми стенками, которые, как и в случае капилляров, лишены мышечных клеток. Посткапиллярные венулы впадают в собирательные венулы, вместе с которыми они составляют первые компоненты венозной системы.

В отличие от посткапиллярных венул сосудистая стенка венул значительно утолщается, при этом появляются гладкомышечные клетки. В структуре венул также имеются расширенные участки, которые указывают на их резервную функцию. Кроме этого, в мелких венах обнаружены мышечные сфинктеры и клапаны, регулирующие отток крови из капиллярной сети [14].

Артериоло-венулярные анастомозы являются ещё одним элементом микроциркуляторного русла, по которым кровь, минуя капилляры, попадает из артериол в венулы. Перераспределяя кровоток, АВА играют ключевую роль в его регуляции, регуляции сосудистого давления, участвуют в депонировании крови и процессах терморегуляции. Благодаря развитому мышечному компоненту, АВА обладают выраженной зависимостью тонуса их артериолярных отделов от нейросинаптической адренергической регуляции [13, 14].

Движение крови по выше описанным элементам микроциркуляторного русла определяет периферический кровоток. Поскольку для обеспечения жизнедеятельности органов и тканей требуется регуляция поступления и оттока крови, транскапиллярного обмена, периферический кровоток находится под контролем различных механизмов регуляции. Анализ колебаний периферического кровотока, а также выявление и оценка их формирующих факторов, является важным при исследовании состояния микроциркуляторного русла, а также для выявления его нарушений, которые в зависимости от протекающего заболевания могут принимать различные формы.

1.3 Обзор микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях

Микроциркуляторные нарушения при РЗ могут принимать различные формы. Так, наиболее часто у пациентов с РЗ наблюдаются патологические реакции на уровне сосудистой стенки, которые могут проявляться в повышении их проницаемости [16]. Повышенная сосудистая проницаемость, как отмечается в ряде исследований [17-19], индуцируется в основном вазоактивными агентами, такими

как гистамин, серотонин, брадикинин и др. Рост проницаемости сосудистой стенки приводит к выходу жидкой части плазмы в ткани, что провоцирует возникновение атрофии придатков кожи, истончение эпидермиса, исчезновение сосочков и атрофии дермы [20]. Последующее развитие данных патологических состояний приводит к ещё более выраженным повреждениям капиллярных стенок, капиллярным и венулярным стазам [21], повышению внутрисосудистой концентрации различных клеток с агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, а также плазменных факторов свертывания.

Помимо повышения проницаемости стенки сосудов, микроциркуляторные нарушения при ревматических болезнях проявляются в формировании васкулитов (рисунок 1.4) [6, 22]. В зависимости от поражаемого сосуда (артерии, артериолы, вены, капилляры) васкулиты принимают форму артериита, артериолита, флебита, капиллярита [23, 24]. Характер и локализация поражённых сосудов определяется тяжестью и формой РЗ.



Рисунок 1.4 – Проявление микроциркуляторных нарушений в форме васкулитов: гистологическая картина (а), кожные проявления (б)

Развитие ангиопатических нарушений в форме васкулитов приводит к возникновению фибриноидных изменений стенок сосудов, пролиферации эндотелиальных и адвентициальных клеток, тромбозу, причиной которых является влияние

на микроциркуляторное русло иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов [25]. Наряду с васкулитами при ряде ревматических заболеваний нарушения микроциркуляторного русла проявляются в форме мукоидного набухания внутренней оболочки сосудов дермы с сужением просвета сосуда [25]. Гистологическая картина мукоидного набухания внутренней оболочки сосудов представлена на рисунке 1.5.

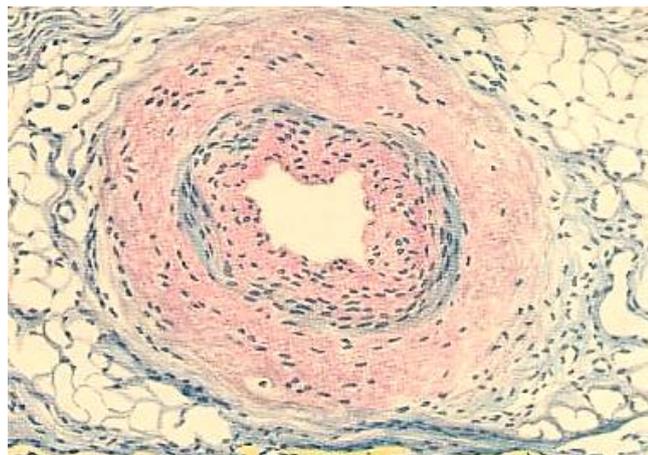


Рисунок 1.5 – Гистологическая картина микроциркуляторных нарушений в форме мукоидного набухания внутренней оболочки сосудов

В ряде случаев данные патологические изменения сосудов приводят к полному закрытию их просвета, а на более поздних стадиях к редукции сосудистого русла со склерозом и облитерацией просвета сосуда [26].

Нарушения микроциркуляторного русла могут принимать форму симметричного пароксизмального спазма артерий, артериол, вызванного холодом, эмоциональным стрессом (рисунок 1.6). Данные нарушения имеют официальное наименование – синдром Рейно [27-29] и образуются в результате сбоя в функционировании регуляторных механизмов, а именно локального дефекта регуляции вазомоторных реакций, и проявляются в последовательном изменении состояния сосудов с характерным одно-, двух- и трёхфазным течением.

В первой фазе (ишемия) наблюдается вазоконстрикция дистальных артериол и метартериол с практически полным опорожнением капилляров от эритроцитов, кожа приобретает бледный окрас.



Рисунок 1.6 – Нарушения микроциркуляторного русла в форме симметричного пароксизмального спазма

Во второй фазе (цианоз) прекращается ток крови по сосудам микроциркуляторного русла, наблюдаются расстройства чувствительности в виде спонтанно возникающих ощущений жжения, покалывания, а также болевые ощущения, характеризующиеся более стойким и выраженным проявлением. Кожа становится сухой, холодной, приобретает синевато-фиолетовый («чугунный») оттенок. Через 15-50 мин вазоспазма наступает третья стадия (гиперемия) – быстрое восстановление кровотока, кожа приобретает интенсивно розовую окраску. Возникновение данных патологических изменений может приводить к онемению, боли, ишемическим повреждениям кожи в форме дигитальных рубцов и язв, реже в форме сухого некроза и гангрены (рисунок 1.7) [28] .

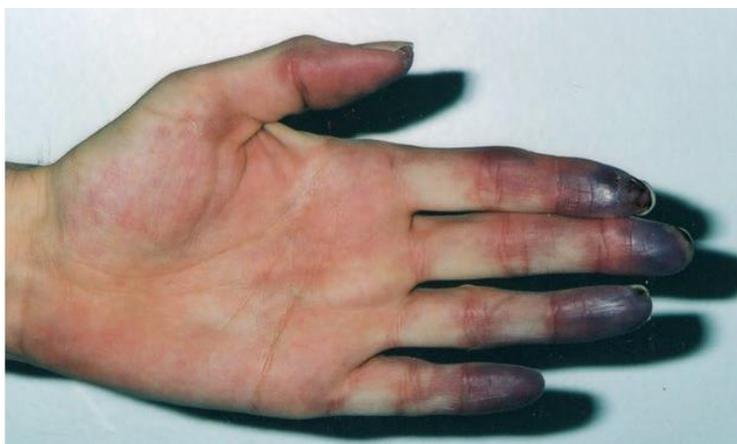


Рисунок 1.7 – Ишемическое повреждение кожи при симметричном пароксизмальном спазме

Нарушение функций сосудов, а также протекающие патологические процессы при РЗ приводят к прогрессированию морфологических аномалий микрососудов. Морфологические изменения микроциркуляторного русла при ревматических патологиях проявляются в форме разрежения капиллярной сети, изменения плотности капилляров, их несимметричности, формирования разветвлённых капилляров, мегакапилляров, микрогеморрагии и формирования аваскулярных областей (рисунок 1.8) [30-32]. При этом комбинация данных форм архитектурной дезорганизации микрососудов определяется стадией течения РЗ [33].

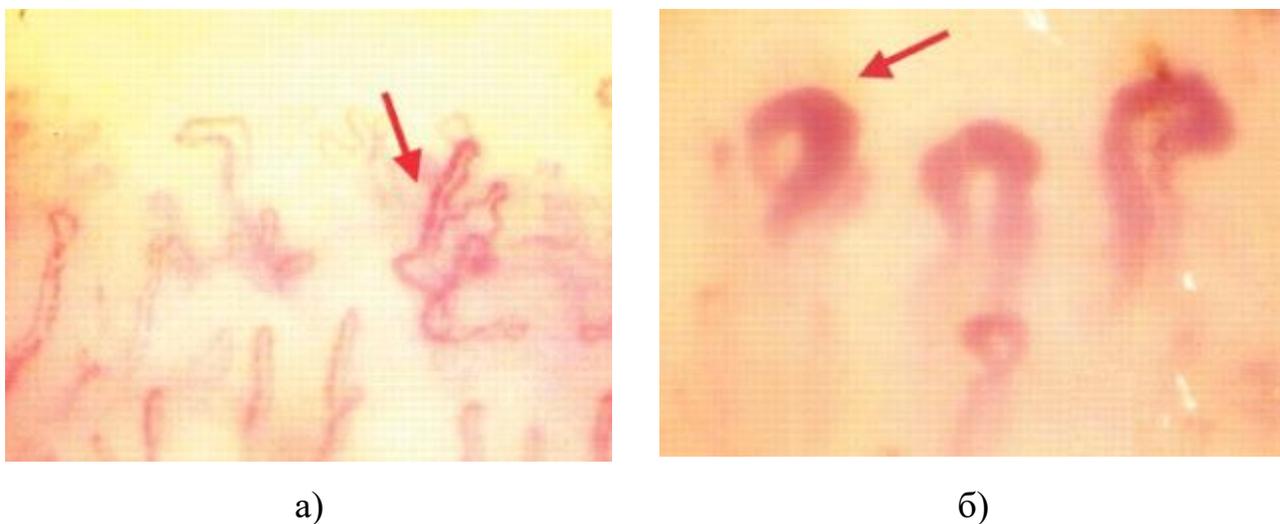


Рисунок 1.8 – Морфологические изменения микроциркуляторного русла:
разветвлённые капилляры(а), мегакапилляры (б)

Таким образом, микроциркуляторные нарушения могут проявляться в сбое функционирования регуляторных механизмов микрососудов, расстройствах микроциркуляции крови, а также в архитектурной дезорганизации микрососудов.

Совокупность рассмотренных микроциркуляторных нарушений вызывает развитие тканевой гипоксии, что приводит к дисбалансу концентраций основных хромофоров кожи (оксигемоглобина и дезоксигемоглобина), что в конечном итоге провоцирует ещё более выраженную деструктуризацию компонентов сосудистой стенки, рост гипоксии мембран, развитие отёков тканей и появление некробиотических процессов [34-36].

Как отмечается в [1], диагностика и лечение РЗ на ранних стадиях их развития, а также повышенный контроль за состоянием пациентов уменьшают проявление осложнений микроциркуляторного русла, а на ранних доклинических стадиях при проявлении их первичных признаков, когда патологические изменения ещё обратимы, делают возможным их обратное развитие. Таким образом, при выявлении микроциркуляторных нарушений важно оценивать не только общий уровень кровотока в микроциркуляторном русле, регуляцию кровотока, состояние микроциркуляторного русла, но и проводить оценку уровня насыщения крови и тканей кислородом.

1.4 Обзор методов инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений

Как было сказано в параграфе 1.1, ревматические болезни характеризуются системным поражением соединительной ткани и сосудов, при этом в большинстве случаев именно микроциркуляторное русло первым вовлекается в патологический процесс. Поэтому выбор микроциркуляторного русла как объекта исследования при выявлении микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений при РЗ не вызывает сомнений.

В клинической практике для выявления микроциркуляторных нарушений в настоящее время наиболее широкое распространение получили методы капилляроскопии, реовазографии, ультразвуковой доплерографии, термометрии и термографии [37, 38]. Ниже представлены краткие характеристики каждого из перечисленных методов, а также приведены сферы их применения, основные преимущества и недостатки.

Метод капилляроскопии является методом неинвазивного прижизненного исследования капилляров и капиллярного кровообращения мягких тканей. Объектом наблюдения чаще всего служит дистальный ряд капилляров ногтевого ложа (эпонихия). В отличие от участков кожи в других местах, где большей частью удаётся

видеть только верхушки капиллярных петель, данные капилляры доступны для исследования на всём своём протяжении, так как расположены горизонтально и находятся ближе к поверхности кожи [39, 40]. Для визуализации капилляров применяются различные модификации микроскопа или специальный прибор – капилляроскоп, представляющий собой микроскоп отражённого света, оснащённый видеокамерой и монитором (рисунок 1.9) [41]. Обработка первичной информации ведётся с помощью специализированного программного обеспечения.

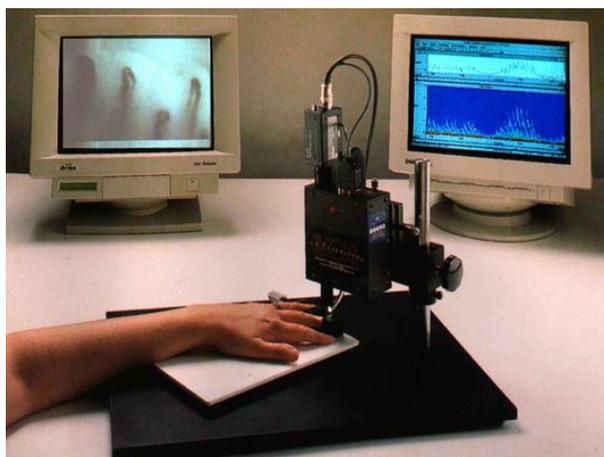


Рисунок 1.9 – Проведение капилляроскопии

При проведении капилляроскопии исследуются все пальцы, кроме больших, однако иногда предпочтение отдают IV пальцу левой руки, так как принято считать, что ногтевой валик этого пальца травмируется меньше [40, 42]. За 2-3 мин до начала исследования на кожу наносят каплю прозрачного масла (кедрового, вазелинового) или глицерина для устранения рассеивания света в многочисленных складках кожи и просветления (гомогенизации) эпидермиса. Палец укладывают и фиксируют на специальной подставке так, чтобы объектив капилляроскопа находился над просветлённым участком, область исследования должна быть хорошо освещена [40]. Для обеспечения хорошей освещённости исследуемой области применяют боковое или круговое фронтальное освещение белым светом, при этом для улучшения контрастности сосудов используют зелёный свет [38]. Помимо классического метода капилляроскопии ногтевого ложа некоторое распространение полу-

чила капилляроскопия бульбарной конъюнктивы, где возможно изучение кровотока во всех сосудах микроциркуляторного русла – артериолах, венах, капиллярах, а также в артериоло-венозных анастомозах [42]. Капилляроскопию бульбарной конъюнктивы проводят с помощью офтальмологических капилляроскопов [43].

Капилляроскопия позволяет оценивать как морфологические характеристики капилляров, так и параметры динамики капиллярного кровообращения. Наиболее часто оценивают форму капилляров, их расположение, плотность капиллярной сети, диаметры отделов кровеносного капилляра, величину периваскулярной зоны, наличие светлых включений и эритроцитарных агрегатов, линейную и объёмную скорости капиллярного кровотока по отделам или объёмную скорость фильтрации жидкости и т.п. [44]. Разнообразные отклонения от нормальных значений свидетельствуют о наличии патологии.

К преимуществам капилляроскопии можно отнести уникальную возможность визуализации капилляров и капиллярного кровотока, большой объём получаемой диагностической информации (более 20 параметров), безболезненность, возможность проведения процедуры даже при критических состояниях пациента. Тем не менее, применение метода ограничивается несколькими объектами исследования, а в поле зрения прибора попадает лишь небольшая область исследуемого объекта. Поскольку морфология капилляров может быть неоднородной даже в пределах ногтевого ложа, то для однозначного выявления отклонений необходимо проводить панорамную съёмку или исследовать несколько зон [38]. Кроме того, высокая стоимость современных систем видеокапилляроскопии также ограничивает их повсеместное внедрение [41].

Метод реографии (импедансная плетизмография, реоплетизмография, электроплетизмография, реовазография) основан на регистрации изменений электрического сопротивления исследуемых органов, тканей или отдельных участков тела [45]. В диагностике сосудистых нарушений при РЗ наиболее часто используют реовазографию (РВГ) – реографию верхних и нижних конечностей (рисунок 1.10).

Данный метод позволяет объективно оценить изменения пульсового кровенаполнения и свойств сосудистой стенки в динамике [46]. РВГ применяют для диагностики органических и функциональных сосудистых изменений в артериальном и венозном русле, исследования особенностей коллатерального кровообращения, изучения действия на организм провокационных физических воздействий, лекарственных препаратов и т.д. [47].



Рисунок 1.10 – Проведение РВГ верхних конечностей

При проведении РВГ на исследуемую конечность (или палец) накладывают электроды и пропускают через них электрический ток (1-5 мА) высокой частоты (30-300 кГц). Изменение кровенаполнения и скорости движения крови в кровеносных сосудах сопровождается колебаниями электрического сопротивления. В общем виде можно предположить, что относительное изменение объёма ткани в исследуемом участке (практически равное изменению объёма крови в этом участке) пропорционально относительному изменению сопротивления этого участка [48]. Графическую запись изменения сопротивления в соответствии с изменениями кровенаполнения называют реограммой. Анализ реограмм производится как по внешним показателям (форма, выраженность и расположение волн), так и по оценке амплитудных и временных показателей (реографический индекс, время восходящей части волны, дикротический индекс, время распространения волны, коэффициент асимметрии и т.д.) [49]. Значения перечисленных показателей зависят от области исследования и возраста пациента.

С помощью РВГ возможно оценивать эластичность сосудистой стенки, пульсовое кровенаполнение и тонус сосудов. Однако наибольший вклад в результирующий сигнал вносят крупные сосуды, поэтому состояние сосудов микроциркуляторного русла по результатам реовазографии возможно оценить лишь косвенно. Несмотря на то, что процедура РВГ является безболезненной, во время проведения исследований пациент подвергается воздействию электрического тока высокой частоты, что накладывает определённые ограничения и противопоказания. Кроме того, результаты диагностики чрезвычайно подвержены артефактам, прежде всего, двигательным. Стоит также отметить, что в настоящее время в научной периодике наблюдается уменьшение числа публикаций по данной тематике, а в медицинской практике реовазография используется лишь как вспомогательный метод диагностики микроциркуляторных нарушений [49].

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) – метод ультразвукового исследования, демонстрирующий в реальном времени показатели кровотока в сосудах. По сути, метод совмещает использование стандартного ультразвукового исследования с доплерографией. В основе метода УЗДГ лежит эффект Доплера. При применении данного метода регистрируется изменение частоты звуковых волн, отражающихся от движущихся объектов, и тем самым оценивается скорость движения крови в сосудах. После обработки информации создается двухмерное цветное изображение кровеносных сосудов [50]. В зависимости от режима проведения сканирования, цветовая кодировка может обозначать направление кровотока (динамический режим), скорость или наличие турбулентности в кровяном потоке (режим измерения скорости), смещение частоты (силовая доплерография). Информация может быть представлена также в звуковом и количественном виде [51]. Преимуществом УЗДГ является возможность визуализации структуры и анатомических особенностей сосудов, измерения скорости течения крови в них, выявления затруднений кровотока, определения их локализации и возможную причину появления [52].

Различают УЗДГ сосудов головного мозга (транскраниальное), шейных сосудов, сердца, глаз, верхних и нижних конечностей и т.д. (рисунок 1.11) [53-55].

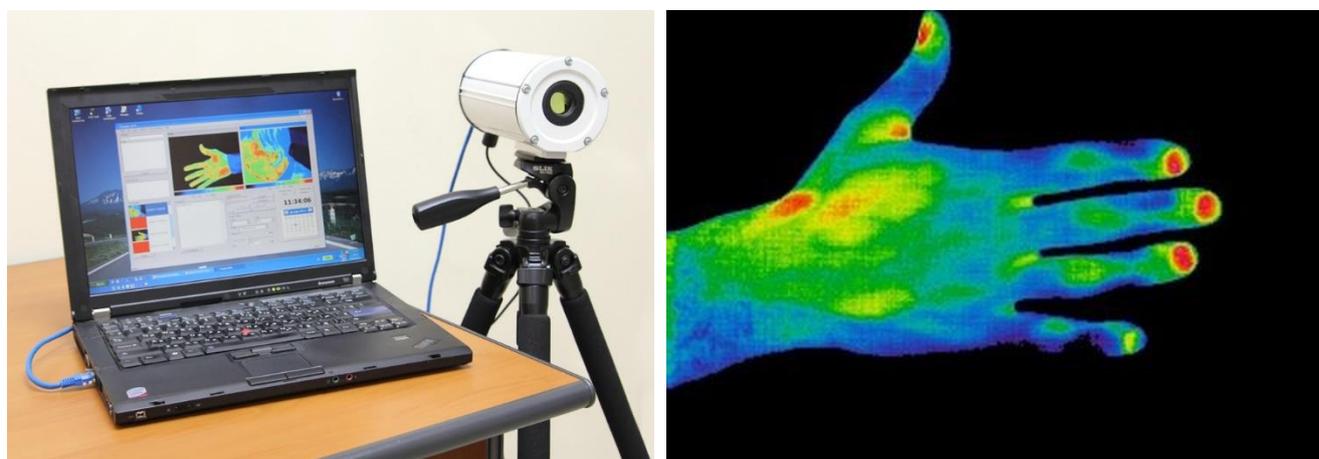
Несмотря на высокую стоимость оборудования, метод достаточно широко используется для диагностики системных поражений магистральных сосудов. Преимуществом является также отсутствие абсолютных противопоказаний к проведению доплерографии. Тем не менее, к недостаткам метода УЗДГ можно отнести высокие требования, предъявляемые к квалификации врача-диагноста, проводящего исследование. Кроме того, как и в случае реовазографии, определение состояния кровообращения возможно лишь в средних и крупных сосудах, тогда как наиболее ценной, с точки зрения ранней диагностики и своевременного начала лечения, является оценка состояния сосудов микроциркуляторного русла.



Рисунок 1.11 – Проведение УЗДГ верхних конечностей (а) и результаты исследования (б)

В последнее время стали появляться разработки (в том числе отечественные) ультразвуковых приборов, позволяющих проводить доплерографические исследования на микрососудах диаметром менее 1 мм. В отличие от УЗДГ магистральных сосудов, когда врач исследует датчиком 5-10 МГц единичный сосуд и получает спектральную картину кровотока, для оценки динамики интегральных характеристик кровотока в микроциркуляторном русле предлагается применять непрерывные высокочастотные ультразвуковые датчики (20-30 МГц) [56]. Однако к настоящему времени данные приборы не нашли широкого применения.

Метод инфракрасной термографии (тепловидение) основан на регистрации теплового (инфракрасного) излучения тела человека [57] (рисунок 1.12).



а)

б)

Рисунок 1.12 – Аппарат инфракрасной термографии верхних конечностей (а) и результаты исследования (б)

Тепловизионная диагностика основана на том факте, что по температуре тела человека можно судить о его физиологическом состоянии и происходящих в его организме процессах. В формировании температуры кожи принимают участие несколько факторов: сосудистая сеть (артерии и вены, лимфатическая система), уровень метаболизма в органах, теплопроводность кожи [58, 59]. Однако наибольший вклад вносит сосудистый фактор, определяющий основные направления использования термографии в клинической медицине [60]. Увеличение или уменьшение притока крови приводит к повышению или снижению температуры тканей соответственно. Патологические процессы (например, сужение или закупорка сосудов) меняют нормальное распределение температуры на поверхности тела. Инфракрасная термография позволяет уточнять локализацию функциональных изменений, активность и распространённость патологического процесса, уточнять характер наблюдаемых изменений (застойность, злокачественность, воспаление).

Термография обладает множеством преимуществ. Отсутствие прямого контакта с обследуемой областью даёт возможность оценивать состояние организма в

естественных условиях, высокая чувствительность и точность позволяют регистрировать даже малейшие изменения температуры, быстрота и скорость съёма обеспечивают проведение диагностики в режиме реального времени. Благодаря этим преимуществам, термография нашла применение в самых разных областях медицины: при диагностике поражений сосудов конечностей, осложнений сахарного диабета, атеросклероза, вибрационной болезни и болезни Рейно, идентификации злокачественных образований и воспалительных процессов, в сосудистой хирургии, нейрохирургии и т.п. [60]. Тепловизионную диагностику также применяют с целью изучения колебаний кровотока в микроциркуляторном русле [61]. Однако, хотя кровоснабжение исследуемой области вносит основной вклад в формирование термографической картины, температура того или иного исследуемого участка поверхности тела человека всё же является интегральным показателем и зависит от множества других факторов [58]. Хорошие результаты показывает совместное использование тепловизионной и оптической биомедицинской диагностики, особенно при комбинации с нагрузочными пробами [62].

Для получения термографической картины в современных медицинских тепловизорах используются матрицы детекторов, зачастую требующих устройств охлаждения. Дороговизна данных элементов является причиной высокой стоимости тепловизионного оборудования, что ограничивает широкое применение в клинической практике. Поэтому в некоторых случаях термографию заменяют на низкоинерционную высокочувствительную термометрию (например, при диагностике вибрационной болезни «золотым стандартом» является применение электротермометрии при холодной пробе) [63, 64].

1.5 Экспертная оценка уровня ошибок инструментальной диагностики

Предварительный обзор показал, что в настоящее время в диагностическом арсенале врача имеется большое количество методов инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ. Однако, поскольку имеется необ-

ходимость проведения одновременной оценки параметров периферического кровотока, состояния сосудистой стенки, регуляторных механизмов и концентрации основных хромофоров кожи, а также в связи с несовершенством их методологического обеспечения и наличия высоких требований к квалификации врача, их применение является ограниченным. Кроме этого, при применении данных методов имеется высокая вероятность возникновения ошибок диагностики.

Если принять предположение о том, что обследуемый человек (пациент) имеет микроциркуляторные нарушения как нулевую гипотезу, а отсутствие данных нарушений как альтернативную, то при проверке согласования исходных выборочных данных с выдвинутой основной гипотезой могут возникнуть две ситуации, а именно: подтверждение или опровержение основной гипотезы, то есть появляется вероятность допустить ошибку в случае, если верная гипотеза будет принята или опровергнута.

В случае ложного признания микроциркуляторных нарушений у пациента с использованием инструментальных методов диагностики может быть допущена ошибка первого рода, то есть ложноположительный результат инструментальной диагностики. В случае признания отсутствия микроциркуляторных нарушений у пациента с использованием данных методов – ошибка второго рода, то есть ложноотрицательный результат.

На практике данные ошибки не всегда являются эквивалентными, поэтому пропуск возможного заболевания при проведении диспансеризации населения является более опасным, чем ложная тревога [65]. Применительно к диагностике микроциркуляторных нарушений при РЗ задача уменьшения ошибок второго рода имеет важное значение, так как диагностика микроциркуляторных нарушений на ранних стадиях их развития, когда патологические изменения ещё обратимы, при назначении своевременного лечения делает возможным обратное их течение.

С целью установить текущий уровень данной ошибки, которая может возникнуть при обследовании микроциркуляторного русла с применением инструмен-

тальных методов, принято решение использовать метод экспертных оценок. Применение данного метода позволяет не только определить текущий уровень данного параметра, но и провести обоснование его желаемого уровня.

Метод экспертного опроса был применён для достижения поставленной цели. Данный метод является методом получения индивидуального мнения эксперта и заключается в сборе и обработке информации, получаемой при независимом опросе экспертов. Преимуществами данного метода являются оперативность, возможность в полной мере использовать индивидуальные способности эксперта, отсутствие давления авторитетом, низкие затраты на экспертизу [58].

Данный метод осуществляется путём опроса достаточного количества высококвалифицированных и компетентных экспертов, что позволяет исключить фактор субъективного коллективного мнения.

Поскольку в случае малого числа экспертов может создаваться излишнее влияние каждого экспертного мнения, а в случае их большого числа – трудности выбора согласованного мнения и, как результат, снижение роли крайних мнений экспертов, которые в ряде случаев не являются неправильными, проведено определение минимального числа экспертов n_{min} с учётом предельно допустимой вероятности ошибки экспертизы b (где $0 \leq b \leq 1$) по формуле [58, 66]:

$$n_{min} = 0,5(3/b + 5). \quad (1.1)$$

На основании формулы (1.1) с учётом предельной ошибки $b = 0,2$ минимальное число экспертов составило 10 человек (компетентность экспертов приблизительно одинаковая) [67].

Экспертную группу составили 10 врачей, профессиональная деятельность которых связана с оценкой состояния микроциркуляторного русла, именно: ревматологи, эндокринологи, рентгенологи и врачи ультразвуковой диагностики. Особое внимание уделялось тому, чтобы каждый член экспертной группы в клинической практике регулярно сталкивался с проблемами инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений и мог количественно оценить уровень вероятности

ложноотрицательного результата при диагностике методами УЗДГ, РВГ, капилляро-скопии, тепловидения и т.д. Справки, подтверждающие участие экспертов в оценке качества диагностики микроциркуляторных нарушений с применением инструментальных методов, приведены в Приложении А.

Анкетный опрос осуществлялся с применением составленного опросного листа, который содержал цель и задачи проведения экспертного оценивания, основные определения, которые использовались в вопросах, а также перечень вопросов и возможные варианты ответов. Форма опросного листа также представлена в Приложении А.

В таблице 1.2 представлены результаты экспертного опроса.

Таблица 1.2 – Результаты экспертного опроса

Объекты экспертного опроса $j = 1, 2, \dots, m$	Условные номера экспертов, $i = 1, 2, \dots, n$									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Оценки									
Текущий уровень вероятности ошибки	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2	0,3
Максимально допустимый уровень вероятности ошибки	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2

Результатом многократных измерений является среднее арифметическое \overline{Q}_j n отдельных независимых значений результата измерения, составляющих массив экспериментальных данных. При этом параметр \overline{Q}_j вычисляется как [68]:

$$\overline{Q}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Q_{i,j}, \quad (1.2)$$

где $Q_{i,j}$ – оценка, данная экспертом;

n – число членов экспертной группы.

В случае, если оценки экспертов подчиняются нормальному закону распределения вероятности, при небольшом объёме экспериментальных данных среднее

арифметическое значение результата измерения, подчиняющегося нормальному закону распределения вероятности, само подчиняется закону распределения вероятности Стьюдента с тем же средним значением.

Для обнаружения и исключения ошибок воспользуемся критерием Романовского, согласно которому отбрасывается сомнительное значение результата измерения, отличающееся от \bar{Q}_j больше чем на tS_{Q_j} , где S_{Q_j} – среднеквадратическое отклонение результата измерения, t – коэффициент Стьюдента ($t = 2,3$ для $n = 10$ и доверительной вероятности $P = 0,95$). При этом S_{Q_j} вычисляется по формуле [68]:

$$S_{Q_j} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (Q_{i,j} - \bar{Q}_j)^2}. \quad (1.3)$$

Результаты расчётов \bar{Q}_j , S_{Q_j} и tS_{Q_j} представлены в таблице 1.3. Как видно из таблицы 1.3, ни один из значений $Q_{i,j}$ не отличается от \bar{Q}_j больше чем на tS_{Q_j} , значит, можно считать, что среди оценок экспертов нет ошибочных.

Таблица 1.3 – Обработка результатов экспертного опроса

j	\bar{Q}_j	S_{Q_j}	tS_{Q_j}	$S_{\bar{Q}_j}$	ε_j	$\bar{Q}_j - \varepsilon_j$	$\bar{Q}_j + \varepsilon_j$	γ_j
1	0,290	0,057	0,131	0,018	0,041	0,249	0,331	0,196
2	0,160	0,042	0,097	0,013	0,031	0,149	0,211	0,234

Параметр $S_{\bar{Q}_j}$ является стандартным отклонением среднего арифметического и рассчитывается по формуле [68]:

$$S_{\bar{Q}_j} = \frac{S_{Q_j}}{\sqrt{n}} \quad (1.4)$$

При доверительной вероятности $P=0,95$ половина доверительного интервала ε_j будет определяться как [68]:

$$\varepsilon_j = tS_{Q_j}, \quad (1.5)$$

где t – коэффициент Стьюдента, равный 2,3.

Верхняя и нижняя границы доверительного интервала определяются как $\bar{Q}_j + \varepsilon_j$ и $\bar{Q}_j - \varepsilon_j$ соответственно.

Для оценки согласованности мнений экспертов оценивался коэффициент вариации γ_j по формуле [58, 69]:

$$\gamma_j = \frac{S_{Q_j}}{Q_j}. \quad (1.6)$$

Данный параметр определяет величину разброса оценок экспертов по отношению к среднему значению коллективной оценки. При этом согласованность экспертов признают удовлетворительной, если все $\gamma_j < 0,3$. По результатам расчёта согласованность мнений группы экспертов признана удовлетворительной.

На основании полученных результатов, коллективное мнение экспертом по двум задаваемым вопросам можно сформулировать как:

1) Текущий уровень вероятности ложноотрицательного результата инструментального обследования пациентов с микроциркуляторными нарушениями находится в интервале 0,24...0,33 с доверительной вероятностью 0,95.

2) Максимально допустимый уровень вероятности ложноотрицательного результата инструментального обследования пациентов с микроциркуляторными нарушениями находится в интервале 0,15...0,21 с доверительной вероятностью 0,95.

Таким образом, на сегодняшний день в практической медицине имеется актуальная задача, связанная с необходимостью совершенствования как существующих, так и разработки новых методов и устройств диагностики микроциркуляторного русла, позволяющих выявлять микроциркуляторные нарушения с вероятностью ложноотрицательного результата не более 0,2.

1.6 Метод лазерной доплеровской флоуметрии

На сегодняшний день для исследования параметров кровотока в микроциркуляторном русле всё большее распространение получает метод лазерной доплеровской флоуметрии, который основан на эффекте Доплера и реализуется путём неинвазивного зондирования биоткани лазерным излучением с последующим анализом излучения, отражённого и рассеянного от движущихся эритроцитов [15, 70-72]. Схема зондирования биоткани при реализации метода ЛДФ представлена на рисунке 1.13.

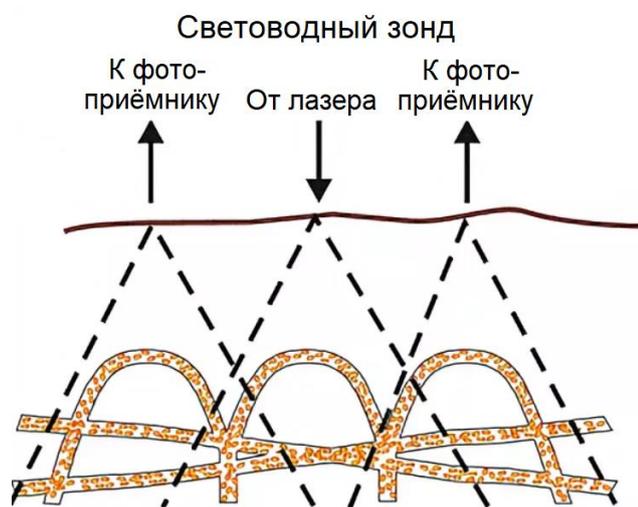


Рисунок 1.13 – Схема зондирования биоткани при реализации метода ЛДФ

Как видно из рисунка 1.13, регистрация отражённого и рассеянного излучения осуществляется двумя фотоприёмниками, при этом поступающий на вход фотоприёмников сигнал после взаимодействия лазерного излучения с биотканью

имеет две составляющие. Первая составляющая формируется в результате отражения излучения от структур, которые находятся в неподвижном состоянии, при этом рассеянное и зондирующее излучения имеют одинаковую частоту. Данная составляющая называется постоянной. Вторая составляющая сигнала формируется в результате взаимодействия лазерного излучения с движущимися частицами – эритроцитами. При этом рассеянное излучение отличается от зондирующего на величину доплеровского сдвига.

Допплеровский сдвиг частоты связан со скоростью движения эритроцитов выражением [15]:

$$\Delta f = \frac{2nV}{\lambda}, \quad (1.7)$$

где Δf – доплеровский сдвиг частоты;

n – показатель преломления биоткани;

V – скорость движения эритроцитов;

λ – длина волны зондирующего излучения.

Величина Δf определяется косинусом угла между вектором распространения излучения и вектором скорости движения эритроцитов и уменьшается пропорционально значению данного параметра. Поскольку ориентация кровеносных сосудов по отношению к фронту волны зондирующего излучения различна, максимальное значение частоты доплеровского сдвига будет наблюдаться в случае параллельности ранее указанных векторов.

При исследовании микроциркуляции крови применяются источники лазерного излучения в диапазоне от зелёной до ближней инфракрасной области спектра, мощность которых может составлять около 1-2 мВт. Глубина проникновения лазерного излучения в биоткань определяется её длиной волны: чем короче длина волны, тем меньше глубина её проникновения. Данный эффект объясняется погло-

щающими свойствами расположенных в биотканях молекул меланина, гемоглобина, бета-каротина и билирубина [73, 74]. Указанному диапазону длин волн соответствует глубина проникновения 0,5-2 мм [75, 76].

При реализации метода ЛДФ объём зондируемой биоткани зависит от геометрии и оптических параметров световодного зонда. При зондировании биоткани в красной видимой области спектра данный параметр составляет около 1 мм^3 [15]. При этом количество эритроцитов, попадающих в данный объём, достигает несколько десятков тысяч, а их линейная скорость в зависимости от звена микроциркуляторного русла колеблется в пределах от десятых долей до нескольких мм/с (рисунок 1.14) [15].

Таким образом, отражённый сигнал и его амплитуда формируются в результате отражения излучения от совокупности эритроцитов, движущихся с различными линейными скоростями и различным количественным распределением по артериолам, капиллярам, артериоло-венулярным анастомозам и венулам.

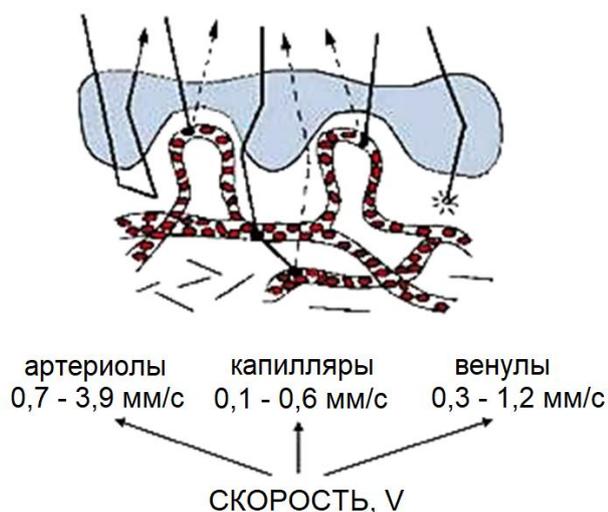


Рисунок 1.14 – Диапазоны линейных скоростей движения эритроцитов

Основные параметры сосудов микроциркуляторного русла, попадающих в диагностический объём, представлены в таблице 1.4 [77].

Таблица 1.4 – Параметры сосудов микроциркуляторного русла пальцев руки человека

Параметры	Типы микрососудов		
	Артериолы	Капилляры	Венулы
Количество микрососудов в 1 мм ³	20	110	30
Длина, мм	2-50	1	2-10
Внутренний диаметр, мм	0,007-0,07 0,02-0,06 [78]	0,004-0,02 0,0037 [79] 0,006 [78]	0,01-0,1
Толщина стенки, мкм	30	1	2
Содержание крови в % от общего объёма крови [79]	1	0,3	25,6
Среднее давление, мм рт.ст.	35-70 [78] 55,6 [79]	20-25 [78] 25 [79] 7-18 [80] 19-36 [80]	15-20 [78] 12-25 [80]
Количество эритроцитов, шт.	$0,3 \cdot 10^4$	$0,5 \cdot 10^4$	$1,3 \cdot 10^4$
Линейная скорость движения эритроцитов, мм/с	0,67–3,87 [15] 2,3 [81] 3,8±1,2 [82]	0,1–0,6 [15] 0,6–0,8 [81] 0,32–2,3 [82]	0,32–1,21 [15] 2,3 [81] 2,3±0,14 [82]

Применяемый в методе ЛДФ алгоритм усреднения позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, которые попадают в зондируемую область [83]. Амплитуда выходного сигнала прибора ЛДФ пропорциональна скорости движения эритроцитов и их количеству, при этом результат измерения может быть представлен как [15]:

$$I_m = k \cdot N_{эр} \cdot V_{эр}, \quad (1.8)$$

где I_m – показатель (индекс) микроциркуляции (ПМ) крови;

k – коэффициент пропорциональности (приборный коэффициент, $k=1$);

$N_{эр}$ – количество эритроцитов;

$V_{эp}$ – средняя скорость движения эритроцитов в зондируемом объёме.

Параметр I_m характеризует изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондируемом объёме (динамическая характеристика кровотока) и измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.). [15].

При реализации метода ЛДФ осуществляется непрерывная регистрация сигнала в течение исследования, длительность которого в зависимости от задач исследования может составлять от нескольких мин и достигать 30-60 мин. Диагностика состояния микроциркуляторного русла базируется на проведении анализа зависимости изменения перфузии во времени. Пример регистрации ЛДФ-сигнала с кожи волярной поверхности (подушечки) дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки условно здорового добровольца с применением комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) представлен на рисунке 1.15.

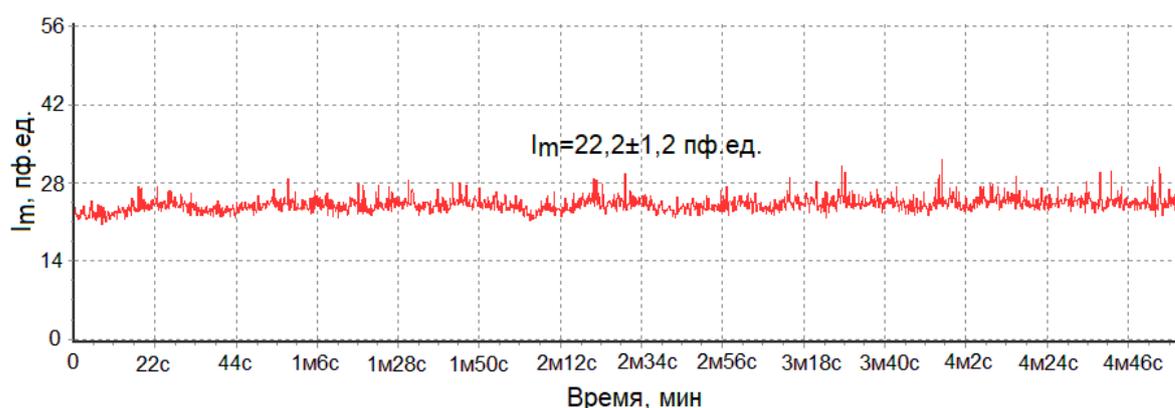


Рисунок 1.15 – Пример регистрации ЛДФ-сигнала с кожи волярной поверхности (подушечки) дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки условно здорового добровольца

Так как регистрируемый сигнал определяется постоянной и переменной составляющими, показатель микроциркуляции крови имеет вид:

$$I_m(t) = M + \delta I_m(t), \quad (1.9)$$

где M – постоянная составляющая перфузии;

$I_m(t)$ – переменная составляющая перфузии.

Составляющая M характеризует среднюю перфузию в микроциркуляторном русле за выделенный временной интервал. Данная величина несёт большую информативную значимость при анализе базального кровотока и при проведении исследований с применением функциональных проб. Составляющая $I_m(t)$ связана с факторами, которые изменяют величины $N_{эр}$ и $V_{эр}$, активными и пассивными факторами, которые формируют поперечные и продольные колебания кровотока [15]. Природа данных факторов различна и будет более детально рассмотрена в следующем параграфе.

1.7 Колебания кровотока в микроциркуляторном русле и их изменения при развитии микроциркуляторных нарушений

Микроциркуляторное русло находится под многоуровневым контролем активных и пассивных факторов [15]. Данные факторы включают в себя эндотелиальные, нейрогенные, миогенные механизмы, дыхательные и пульсовые ритмы и формируют сложные колебательные процессы в микрососудах. Пространственная локализация воздействия на микроциркуляцию крови активных и пассивных факторов представлена на рисунке 1.16 [15].

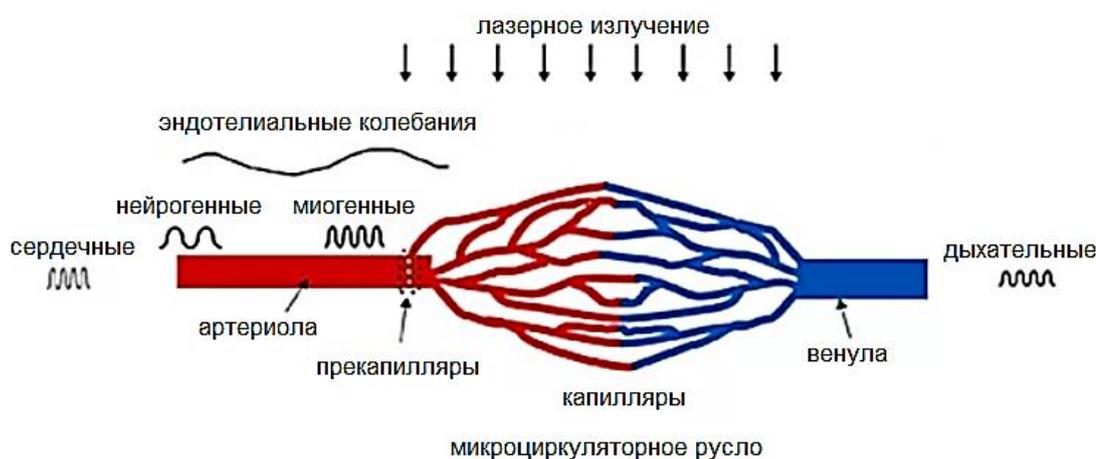


Рисунок 1.16 – Пространственная локализация воздействия на микроциркуляцию крови активных и пассивных факторов

Традиционно колебания периферического кровотока считались источником невоспроизводимости, возникающей в результате стохастических процессов. Однако применение более длительных протоколов исследования и использование методов спектрального анализа ЛДФ-сигналов позволило выявить закономерности, заложенные в этих сигналах, и с учётом физиологической природы данных колебаний уточнить границы соответствующих им частотных диапазонов [84].

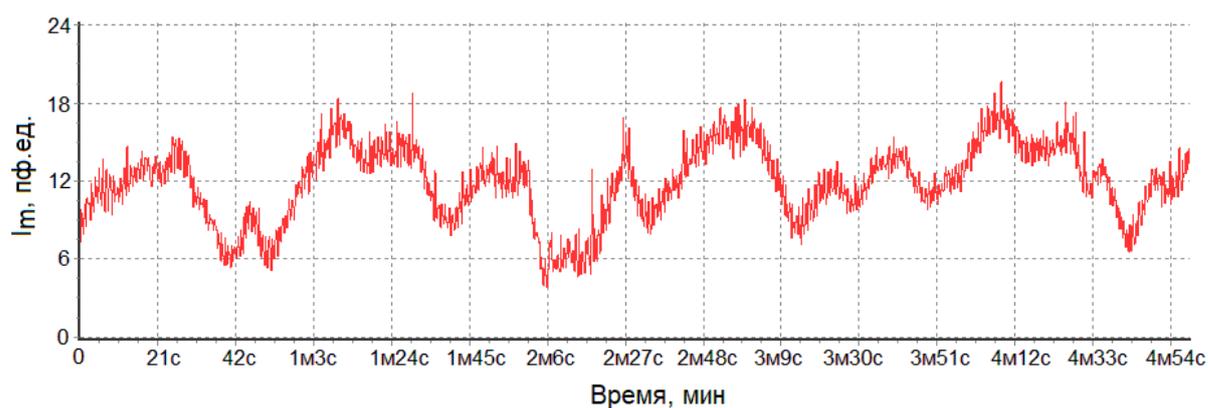
С точки зрения природы и механизмов формирования колебаний кровотока выделяют активные и пассивные частотные диапазоны [15]. К пассивным частотным диапазонам (0,16-1,6 Гц) относятся дыхательные и сердечные, формирующиеся вне микроциркуляторного русла и попадающие в микрососуды при движении крови. Колебания в дыхательном (0,16-0,4 Гц) и сердечном (0,8-1,6 Гц) диапазонах отражают влияние на микроциркуляторное русло дыхательных движений грудной клетки и сердечных сокращений [85]. Формирование активных частотных диапазонов (0,01-0,15 Гц) происходит непосредственно в микроциркуляторном русле под действием тонус-формирующих механизмов. К данным частотным диапазонам относятся эндотелиальные (0,01-0,02 Гц), нейрогенные (0,021-0,052 Гц) и миогенные (0,052-0,15 Гц), которые отражают сосудодвигательную активность эндотелия сосудов и влияние эндотелиальной функции [86, 87], нейрогенную симпатическую вазомоторную активность [88, 89] и активность гладкомышечных клеток сосудов (миоцитов) [90] соответственно.

Колебания эндотелиального генеза (0,01–0,02 Гц) впервые были объяснены Kvernmo и др. (1999). В своей работе они обнаружили, что введение в кожу эндотелий-зависимого вазодилататора ацетилхолина (ACh) посредством ионофореза приводило к избирательному увеличению нормированных амплитуд колебаний данного диапазона по сравнению с применением независимого от эндотелия вазодилататора [91].

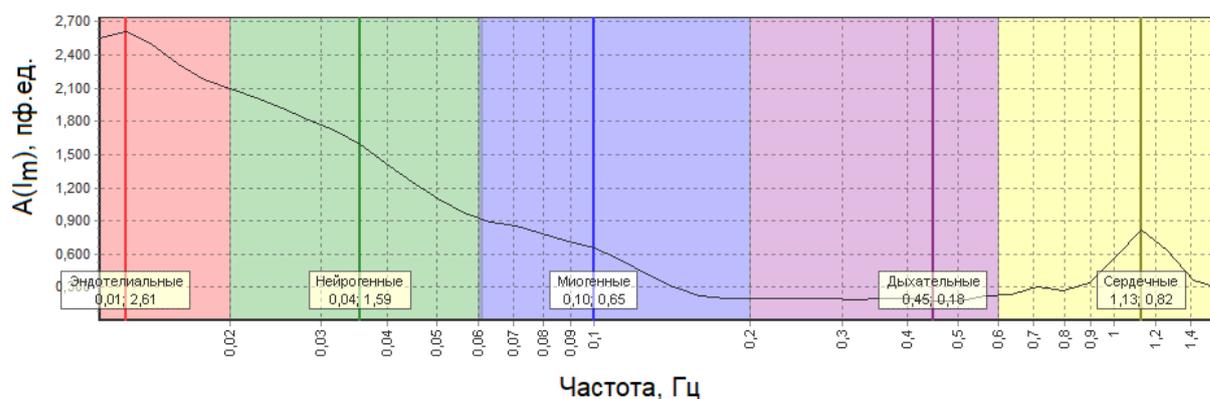
В ходе дальнейших исследований [86] учёные пришли к выводу, что эндотелиальная зависимость колебаний с частотой около 0,01 Гц, по крайней мере частично, опосредована действием оксида азота (NO). Приток крови к тканям тесно

связан с процессами тканевого метаболизма, при этом поток регулируется в широком динамическом диапазоне. В сосудах микроциркуляторного русла и небольших артериях наблюдается скоординированная вазодилатация в ответ на высвобождение NO после повышенного напряжения сдвига, вызванного увеличенным кровотоком [92], что и является причиной возникновения эндотелиальных колебаний. Вазодилатация и активация колебаний этого диапазона также могут быть вызваны эндотелий-зависимой гиперполяризацией гладких мышц сосудов в ответ на ACh [93].

На рисунке 1.17 представлен типовой вид ЛДФ-сигнала и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды эндотелиальных колебаний.



а)

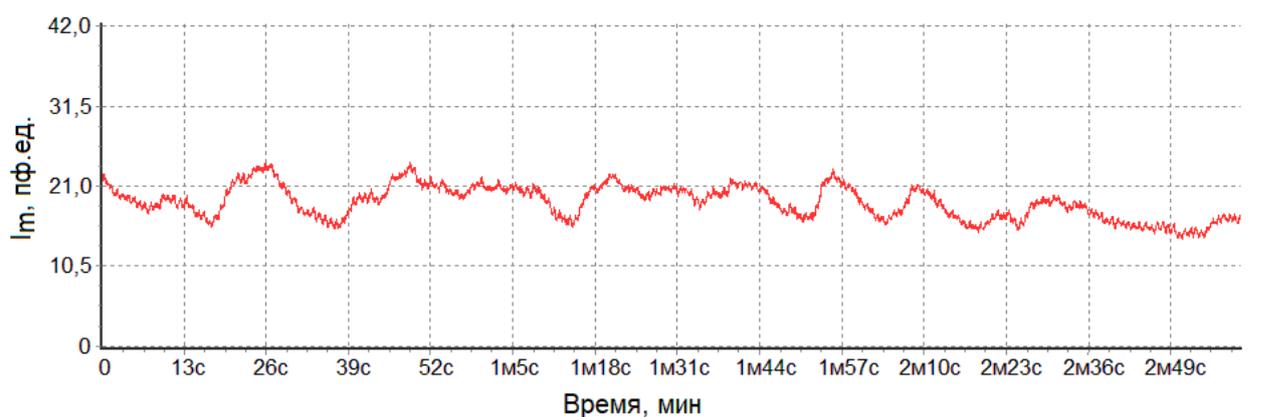


б)

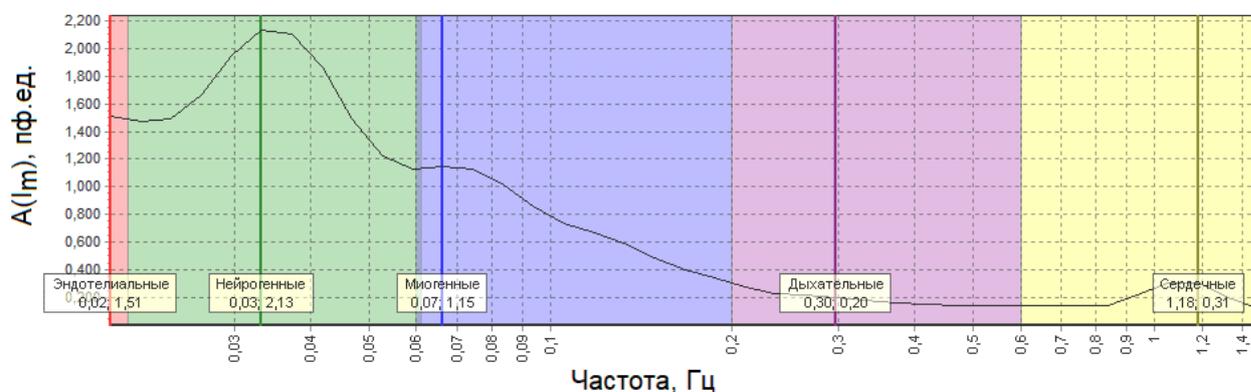
Рисунок 1.17 – Пример ЛДФ-сигнала (а) и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды эндотелиальных колебаний (б)

Диагностика функции эндотелия является важной при обследовании пациентов с РЗ, так как эндотелиальная дисфункция является первым, обычно обратимым проявлением сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих РЗ [94], и таким образом участвует в патогенезе ревматических расстройств. Эндотелиальные колебания оцениваются при проведении относительно длительных записей сигнала ЛДФ. Для более качественной и достоверной их оценки необходимо производить запись в течение не менее 20 мин. Эндотелиальная функция может быть обнаружена *in vivo* путём прямой или косвенной оценки микроциркуляции крови после применения различных провокационных тестов.

Нейрогенные колебания кровотока (0,02-0,052 Гц) связаны с низкочастотными ритмами симпатических импульсов волокон, иннервирующих артериолы и артериальные части артериоло-венулярных анастомозов кожи (рисунок 1.18).



а)



б)

Рисунок 1.18 – Пример ЛДФ-сигнала (а) и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды нейрогенных колебаний (б)

Нейрогенные ритмы приводят к колебаниям периферического кровотока из-за периодических сокращений и релаксации гладких мышц иннервированных сосудов, включая артериолы [89]. Эфферентная иннервация в артериолах представлена двумя типами рецепторов: симпатическими вазоконстрикторами, терминали которых выделяют норадреналин, действующий на альфа-1 рецепторы гладкомышечных клеток, и симпатическими вазодилататорами, терминали которых выделяют адреналин, действующий на бета-2 рецепторы [88]. При этом в сосудах кожи преобладает сосудосуживающее (вазоконстрикторное) влияние нейрогенной стимуляции.

Нейрогенные колебания являются важным компонентом трофической функции симпатической нервной системы, являясь приспособительным механизмом защиты тканей от ишемии при нейрогенном ангиоспазме и стабилизируя микроциркуляторный кровоток.

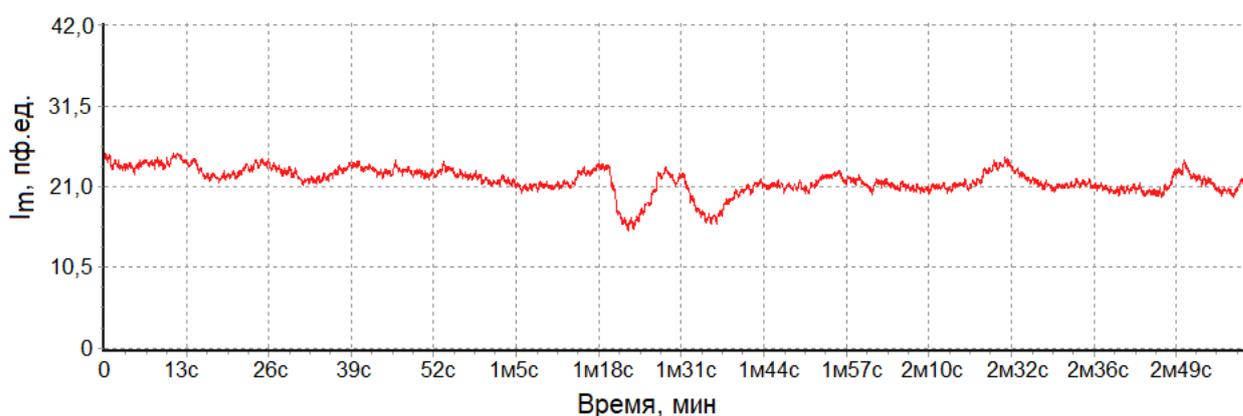
Снижение вклада колебаний нейрогенного диапазона может служить индикатором морфологического или функционального дефицита симпатических нервных волокон, например, при полинейропатии, повреждении нервов, а также в ряде случаев воспалительных расстройств [15].

Миогенные колебания или вазомоции связаны (0,052-0,15 Гц) с ритмическими колебаниями диаметра сосудов и изменением их просвета (рисунок 1.19).

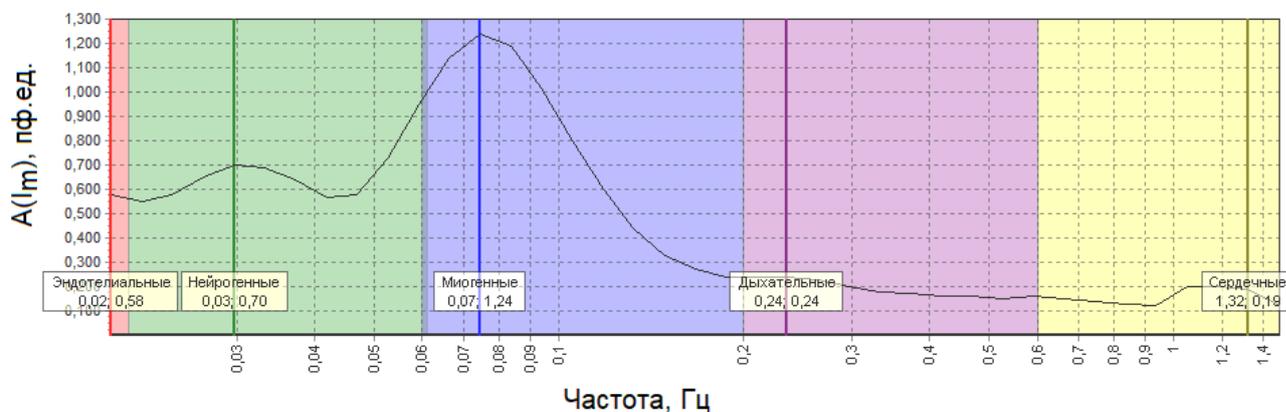
Существуют модели, описывающие клеточные механизмы, ответственные за возникновение вазомоций, хотя и с оговоркой о том, что механизмы могут варьироваться между различными видами и даже между сосудистыми руслами особей одного вида [95]. Общим элементом всех моделей является выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, который посредством активации ионных каналов в сарколемме индуцирует колебания в мембранном потенциале, захватывая клетки гладкой мускулатуры и обеспечивая синхронность их сокращений, необходимую для возникновения вазомоций [96, 97].

Вазомоции у человека претерпевают значительные изменения в зависимости от наличия патологий и условий эксперимента. Показано, что у пациентов с лёгкой

формой периферической артериальной окклюзионной болезни распространённость вазомоций увеличивается. При этом особый интерес представляет факт того, что при разделении пациентов на группы по уровню изменения данных колебаний, те, у кого проявлялось увеличение миогенных колебаний, имели значительно более высокие уровни содержания кислорода в тканях, несмотря на одинаковый уровень кровотока [98]. Таким образом, экспериментальные исследования показали важность миогенных колебаний для насыщения тканей кислородом и нутриентами.



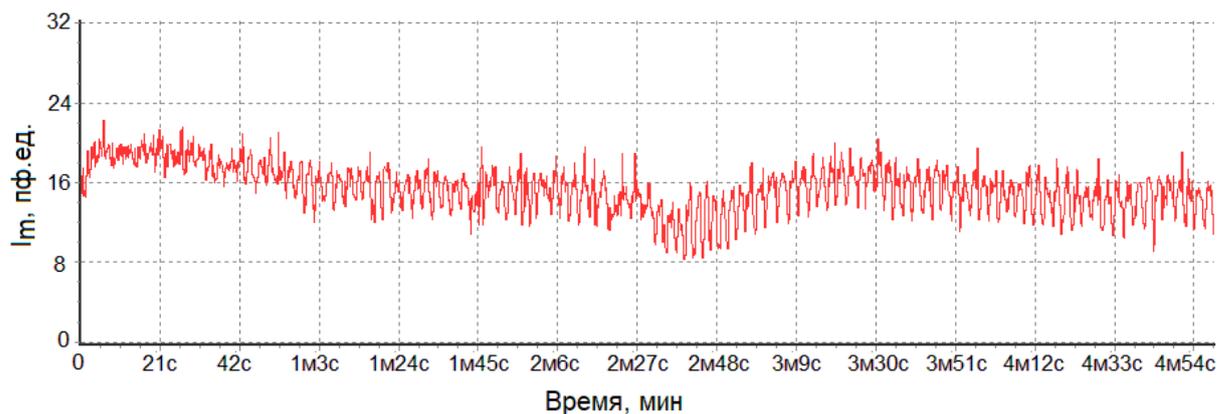
а)



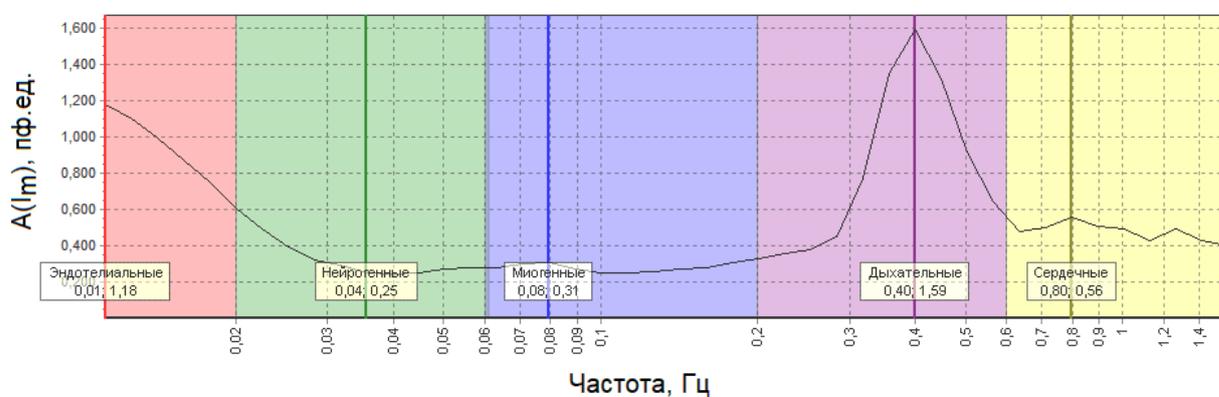
б)

Рисунок 1.19 – Пример ЛДФ-сигнала (а) и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды миогенных колебаний (б)

Дыхательные колебания (0,2-0,4 Гц) обусловлены дыхательными движениями грудной клетки и её присасывающим действием с ростом кровенаполнения вен на вдохе (венозный насос) (рисунок 1.20).



а)



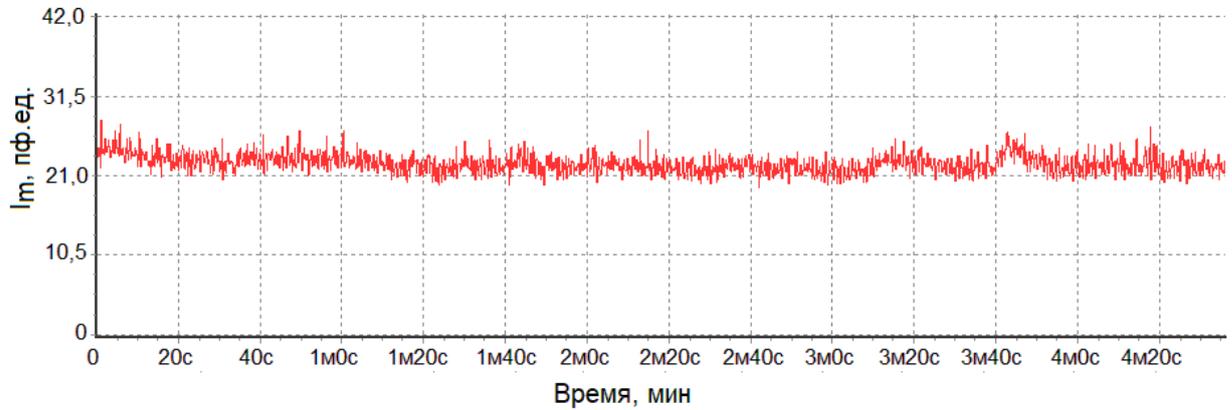
б)

Рисунок 1.20 – Пример ЛДФ-сигнала (а) и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды дыхательных колебаний (б)

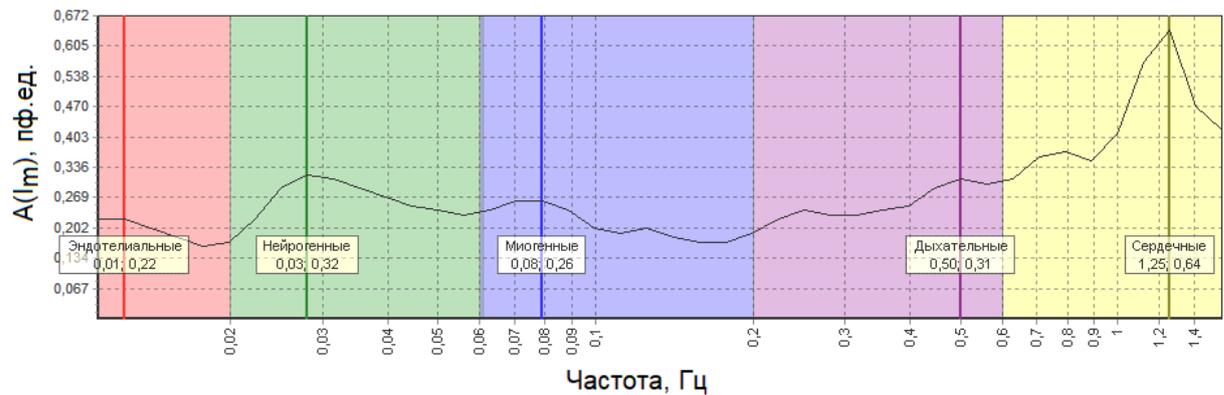
В экспериментах с одновременной регистрацией пневмограмм и ЛДФ-сигналов показана респираторная зависимость колебаний кровотока с частотой 0,2-0,4 Гц [99]. Кроме того, в экспериментах с контролируемым дыханием показано появление изменений вейвлет-спектра ЛДФ-сигналов с регистрацией колебаний на частотах, соответствующих частоте дыхания [15]. Дыхательная активность также модулирует сердце, ускоряя и замедляя его ритм каждый раз при дыхании через связь, известную как дыхательная синусовая аритмия [100].

Исследование колебаний этого диапазона имеет важное диагностическое значение при оценке функционирования веноулярного звена микроциркуляторного русла. Высокие значения амплитуд дыхательных колебаний могут свидетельствовать о снижении микроциркуляторного давления и ухудшении венозного оттока.

Пульсовые колебания (0,8-1,6 Гц) обусловлены активностью сердца и прохождением пульсовой волны по сосудам (рисунок 1.21).



а)



б)

Рисунок 1.21 – Пример ЛДФ-сигнала (а) и его амплитудно-частотный спектр с выраженным увеличением амплитуды сердечных колебаний (б)

У здоровых людей активность сердца распространяется до периферического капиллярного уровня и чётко различима в сигнале, записанном на коже с помощью ЛДФ. Колебания этого диапазона являются самоподдерживающимися и не зависят от других процессов, происходящих в организме.

Амплитуда пульсовых колебаний зависит от многих факторов, в числе которых пол, возраст, температура исследуемого. Влияющим фактором является также тонус резистивных сосудов. Рост амплитуды пульсовой волны может объясняться снижением эластичности сосудов и увеличением жёсткости сосудистой стенки, которые довольно часто проявляются при многих заболеваниях. Так увеличенные

значения пульсовых колебаний наблюдаются у пациентов с гипертонической болезнью.

1.8 Методы оптической неинвазивной оксиметрии

Как было ранее отмечено (параграф 1.3), при развитии микроциркуляторных нарушений у пациентов с РЗ наблюдается дисбаланс концентраций основных хромофоров кожи (оксигемоглобина и дезоксигемоглобина), который в совокупности с микроциркуляторными нарушениями приводит к гипоксии, отёку тканей и появлению некробиотических процессов.

Для контроля кислородного режима тканей в настоящее время наибольшее распространение получили не прямые методы измерений, к которым относят методы оптической неинвазивной оксиметрии – оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и пульсоксиметрии (ПО) [101]. В основе данных методов лежит спектрофотометрический способ оценки количества гемоглобина в крови, абсорбционные свойства которого меняются в зависимости от его связи с кислородом [102]. На рисунке 1.22 представлены спектры поглощения гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO_2) гемолизированной крови [103].

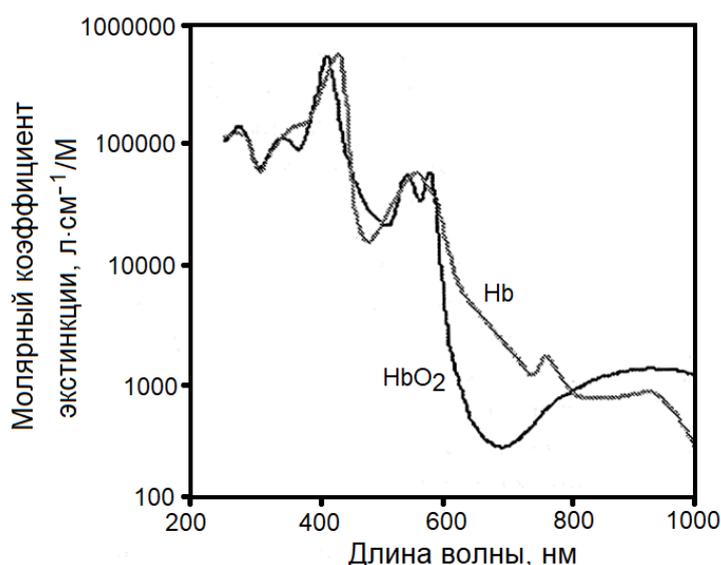


Рисунок 1.22 – Спектры поглощения гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO_2) гемолизированной крови

Как видно из представленного спектра, поглощение Hb и HbO_2 на длинах волн 340 нм, 410 нм, 430 нм, 450 нм, 500 нм, 569 нм, 586 нм, 805 нм одинаково. Результаты измерения на данных длинах волн используются в качестве реперных значений, когда необходимо исключить разницу в измерениях в связи с различиями в пропускании света венозной и артериальной крови, так называемые изобестические точки [104]. На длинах волн 470 нм, 670 нм и 980 нм наблюдаются наибольшие различия в коэффициентах поглощения для данных форм гемоглобина.

В настоящее время при реализации методов оптической неинвазивной оксиметрии измерение параметров оксигенации осуществляется двумя способами – в прошедшем и отражённом свете. В первом способе параметры оксигенации определяются путём анализа прошедшего через ткань излучения, при этом источник и приёмник излучения располагаются на противоположных друг другу сторонах (рисунок 1.23а). При реализации второго способа анализируется отражённый тканями световой поток – источник и приёмник излучения располагаются на поверхности исследуемой области (рисунок 1.23б).

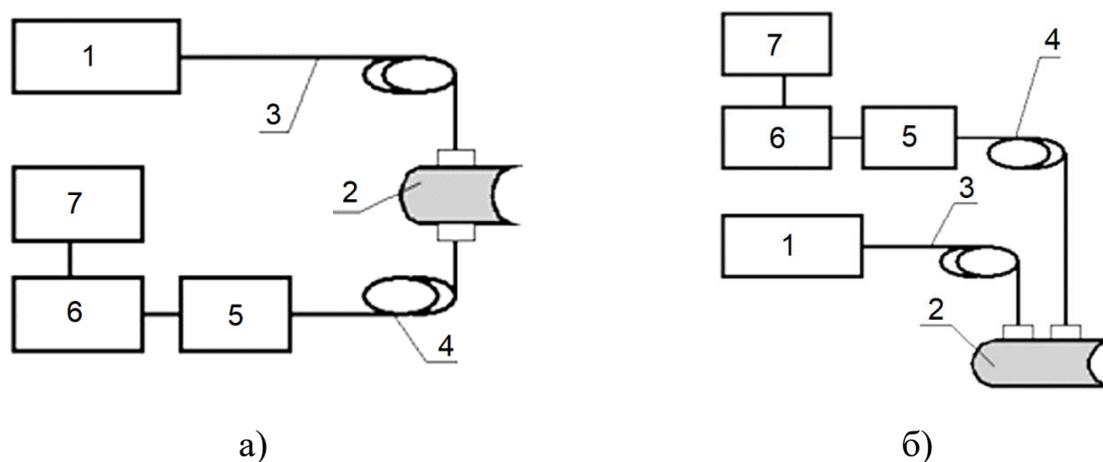


Рисунок 1.23 – Схемы реализации методов оптической неинвазивной оксиметрии в прошедшем (а) и отражённом (б) свете [105], где 1 – источник света, 2 – исследуемый орган, 3 – оптическое волокно, 4 – приёмный оптический жгут, 5 – блок регистрации излучения, 6 – блок электроники, 7 – компьютер

Стоит отметить, что выбор способа реализации определяется не только задачами исследования, но и конструктивными особенностями реализующих данные способы датчиков. Регистрация параметров оксигенации в прошедшем свете применяется при проведении исследований на областях, которые имеют значительно небольшую толщину и размер – палец, мочка уха, крыло носа. Способ реализации в отражённом свете является универсальным, так как позволяет проводить исследования на таких частях тела, как верхние и нижние конечности, грудь, лоб. Как показывает обзор существующих приборов, реализующих методы ОТО и ПО, регистрация параметров оксигенации ткани методом ОТО наиболее часто реализуется в отражённом свете, при этом для метода ПО характерна регистрация параметров в прошедшем свете.

Несмотря на то, что в основе методов ОТО и ПО лежит единый принцип, основанный на анализе абсорбционных свойств гемоглобина, как уже отмечалось выше, данные методы имеют свои особенности реализации и позволяют получить разную диагностическую информацию о параметрах оксигенации биоткани.

Метод ОТО включает в себя две основные методики: оптическую отражательную спектроскопию и околоинфракрасную спектроскопию [101]. Принцип данных методик заключается в зондировании ткани оптическим излучением на длинах волн видимого (менее 700 нм) и инфракрасного диапазона (700-1300 нм) и регистрации обратного излучения фотоприёмником. Стоит отметить, что ограничение спектрального диапазона длиной волны 1300 нм объясняется абсорбционными свойствами, находящимися в биотканях молекул воды. Наиболее оптимальной для оценки оксигенации поверхностных тканей, к которым относится кожа пальцев рук, является применение отражательной спектроскопии, которая реализует измерение в видимом диапазоне спектра. Для данного диапазона длин волн глубина проникновения излучения для кожи составляет порядка 2-3 мм (рисунок 1.24) [106].

Поскольку в данной области локализованы вены, артериолы, капилляры, имеющие разное процентное содержание оксигемоглобина циркулирующей в них крови, то регистрируемый сигнал представляет собой значение, которое получается в результате усреднения по всему диагностическому объёму, в этом случае

говорят о сатурации смешанной крови. Данный параметр называется тканевой сатурацией и может быть представлен как:

$$S_t O_2 = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{Hb}}, \quad (1.10)$$

где C_{HbO_2} – молярная концентрация оксигемоглобина;

C_{Hb} – молярная концентрация гемоглобина.

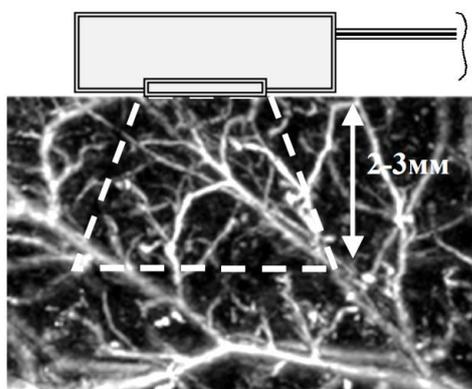


Рисунок 1.24 – Сплетение микрососудистого русла и диагностический объём в ОТО

Кроме функциональной тканевой сатурации в методе ОТО исследуется также объёмное кровенаполнение биоткани, которое определяется по формуле:

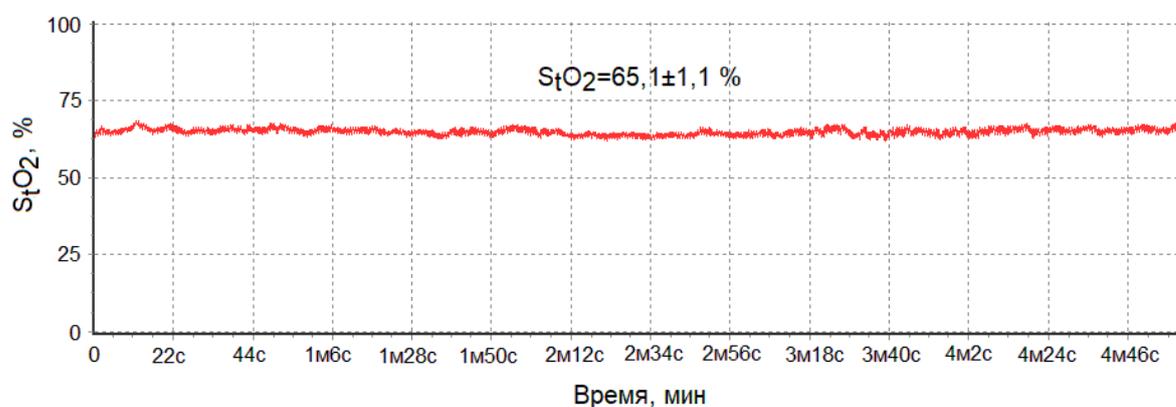
$$V_b = \frac{C_{HbO_2} + C_{Hb}}{C_{HbO_2} + C_{Hb} + C_{other}}, \quad (1.11)$$

где C_{other} – молярная концентрация других фракций гемоглобина.

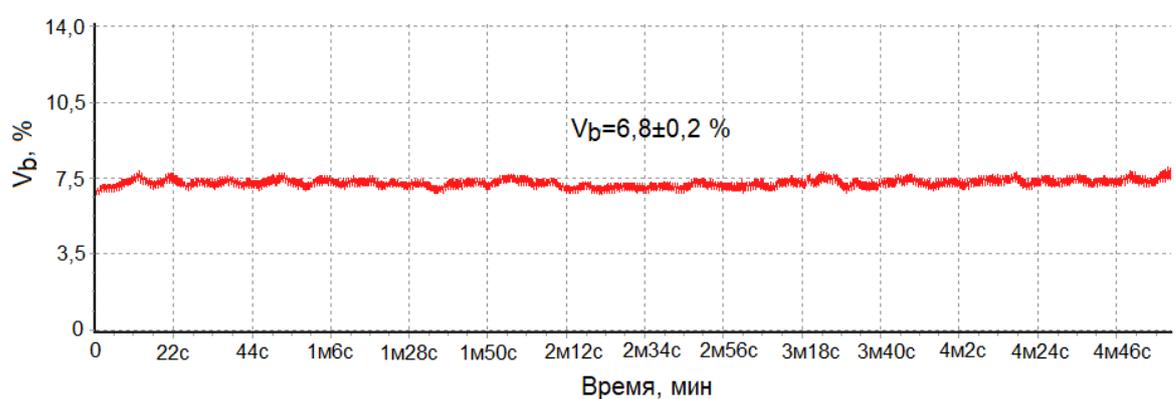
Данный параметр определяет в процентах долю фракций оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина (доля фракций крови) в диагностируемом объёме биоткани. При интерпретации результатов измерения данного параметра

стоит учитывать тот факт, что вклад кровенаполнения микроциркуляторного русла биоткани в суммарный оптический сигнал от ткани в общем случае зависит от собственного объёма циркулирующей в зоне обследования крови и от степени раскрытия поверхностных сосудов. Поэтому V_b является интегральным параметром, характеризующим в совокупности данные процессы.

На рисунках 1.25 представлен пример регистрации тканевой сатурации (1.25а) и уровня объёмного кровенаполнения (1.25б) с кожи волярной поверхности (подушечки) дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки условно здорового добровольца с применением комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).



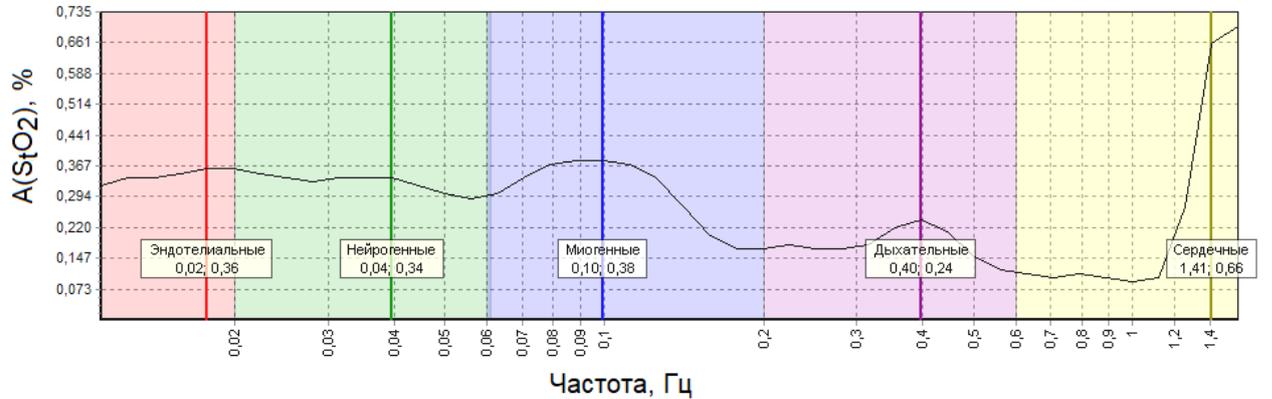
а)



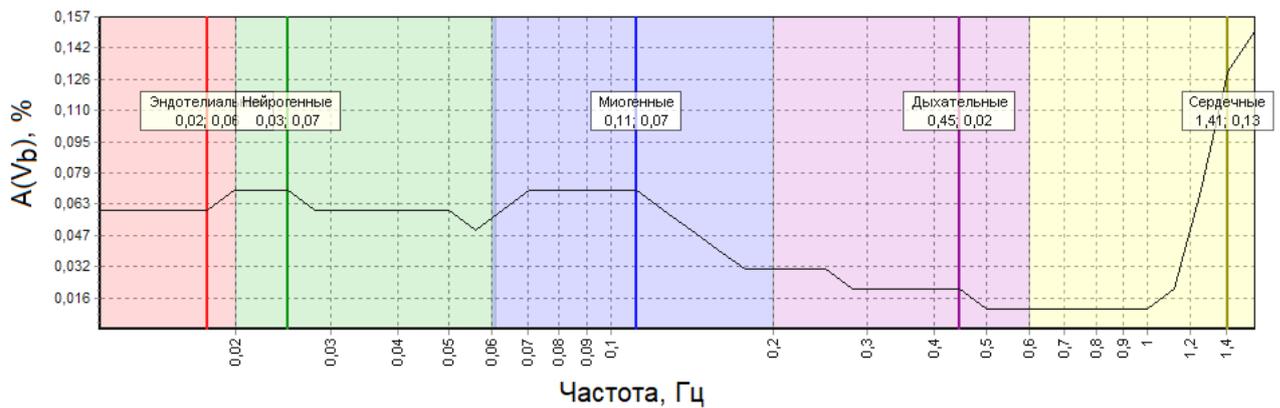
б)

Рисунок 1.25 – Пример регистрации тканевой сатурации (а) и уровня объёмного кровенаполнения (б) с кожи волярной поверхности (подушечки) дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки условно здорового добровольца

Стоит также отметить, что при проведении исследований методом ОТО следует оценивать не только средние значения показателей S_tO_2 и V_b , но и, как в случае реализации метода ЛДФ, осцилляторные характеристики (рисунок 1.26) [15].



а)



б)

Рисунок 1.26 – Амплитудно-частотный спектр ОТО-сигнала (S_tO_2 и V_b) для ранее приведённых примеров (рисунок 1.25)

Применение метода ПО позволяет оценить степень насыщения кислородом артериальной крови [15, 107]. При исследовании кровотока методом ПО величина абсорбции света, потери энергии, проходящей через вещество световой волны, зависит от размера сосуда или объёма крови в исследуемом участке биоткани. Так как под действием артериальной пульсации кровотока происходит расширение и

сужение сосудов, амплитуда сигнала на выходе фотоприёмника носит колебательный характер. При этом регистрируемый сигнал имеет две составляющие – постоянную и переменную (рисунок 1.27) [108].

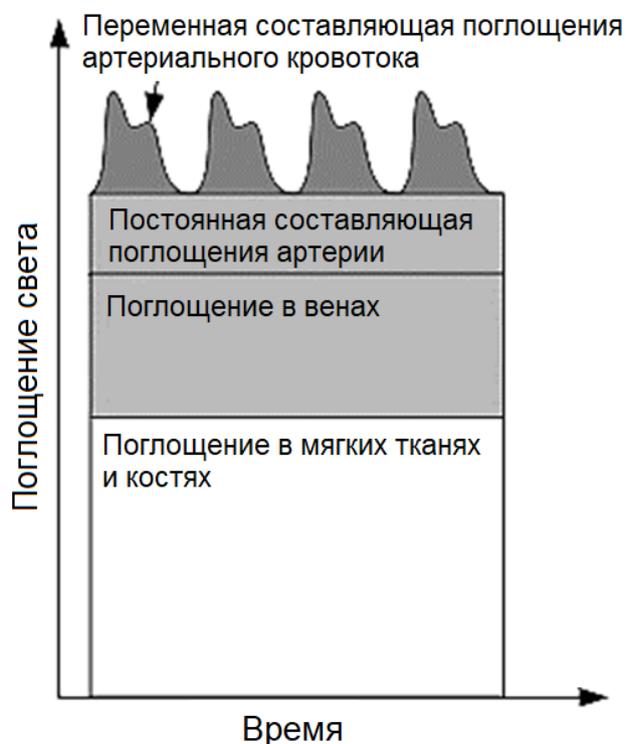


Рисунок 1.27 – Составляющие сигнала ПО

Постоянная составляющая определяется оптическими свойствами кожи, венозной и капиллярной крови и других тканей исследуемой области. Переменная составляющая формируется в результате изменения артериального кровотока и объёма артериальной крови во время сердечных сокращений.

Для определения артериальной сатурации методом ПО применяется методика двухлучевой спектрофотометрии. Данная методика осуществляется путём использования источников излучения на двух длинах волн в инфракрасном (940 нм) и красном (660 нм) диапазонах и измерения отражённого или прошедшего ткань света в моменты максимума амплитуды сигнала датчика (моменты систолы).

Выбор данных длин волн определяется поглощающими свойствами оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина. На длине волны 660 нм (рисунок 1.22) Hb по сравнению с HbO_2 поглощает свет примерно в 10 раз больше, а на

длине волны 940 нм поглощение света HbO_2 становится больше. Измеряя разницу между количеством света, абсорбируемым во время систолы и диастолы, определяется величина артериальной пульсации. Оценка параметра артериальной сатурации данным методом позволяет отстроиться от большинства фоновых помех и не учитывать оптические свойства других попадающих в зону обследования клеточных мягких тканей и жидкостей. При этом процент HbO_2 определяется только в той части крови, которая превышает уровень кровенаполнения органа.

Таким образом, применение методов ОТО и ПО позволяет получить информацию о сатурации смешанной и артериальной крови, а также об общем кровенаполнении тканей, что является важным при оценке транспорта газов кровью и тканевом дыхании микроциркуляторного русла при выявлении сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений.

1.9 Анализ variability регистрируемых параметров в оптической неинвазивной диагностике

Изучив основные возможности таких методов, как ЛДФ, ОТО и ПО, на следующем этапе диссертационного исследования рассмотрены вопросы оценки variability параметров, получаемых с применением данных методов. В ряде источников имеются сведения, что регистрируемые и рассчитываемые данными методами параметры характеризуются большим разбросом и variability [109-111]. При этом вопрос оценки индивидуальной долговременной variability параметров микроциркуляторного русла и тканевого дыхания, полученных на основе анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов, проработан не в достаточной степени. В связи с этим на данном этапе были проведены работы, связанные с анализом физиологического разброса параметров, получаемых с применением данных методов и выявлением их возможных причин [112].

В исследованиях приняли участие 8 условно здоровых добровольцев: мужчины – 48 лет (в течение 2 месяцев), 35 лет (12 месяцев), 23 лет (2 месяцев), 22 лет (5 месяцев), 20 лет (2 месяцев); женщины – 29 лет (в течение 6 месяцев), 24 лет

(3 месяцев), 29 лет (1 месяца). По данным контрольного измерения температуры пальцев, которая была проведена до начала исследования, доброволец №4, вероятнее всего, обладает синдромом «холодных рук». Поскольку данные нарушения довольно часто встречаются у пациентов с РЗ, выявленная особенность добровольца является положительной, так как позволяет оценить влияние данного фактора на вариабельность параметров.

Измерения проводились в 2-х точках на правой руке. В качестве первой точки выбрана область волярной поверхности дистальной фаланги среднего пальца. Данная область богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами, артериоло-венулярными анастомозами (АВА) и часто используется для оценки нейрососудистой функции – кожа с АВА (рисунок 1.28а). В качестве второй точки выбрана зона Захарьина-Геда (точка сердца) на предплечье, расположенная по срединной линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Данная область бедна АВА (кожа без АВА) и характеризует в большей степени нутритивный кровоток (рисунок 1.28б) [113].

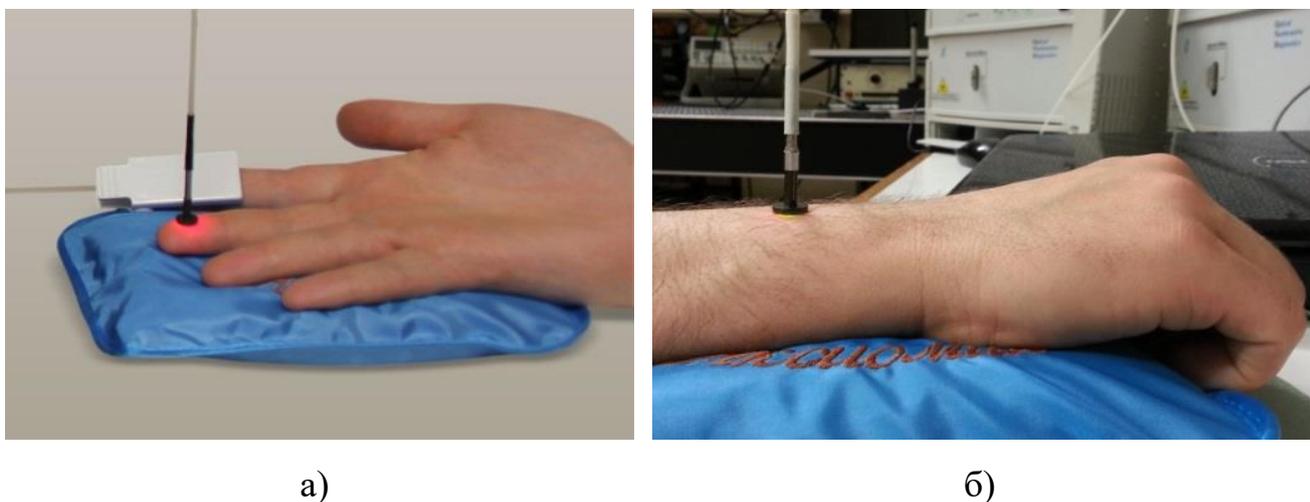


Рисунок 1.28 – Зоны измерений – кожа с АВА (а), кожа без АВА (б)

Все измерения проводились с применением многофункционального лазерного неинвазивного диагностического комплекса (МЛНДК) «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), представленного на рисунке 1.29. Комплекс позволяет проводить оценку состояния биоткани одновременно методами ЛДФ, ОТО, ПО и

флуоресцентной спектроскопии. В данных исследованиях канал флуоресцентной спектроскопии не использовался.

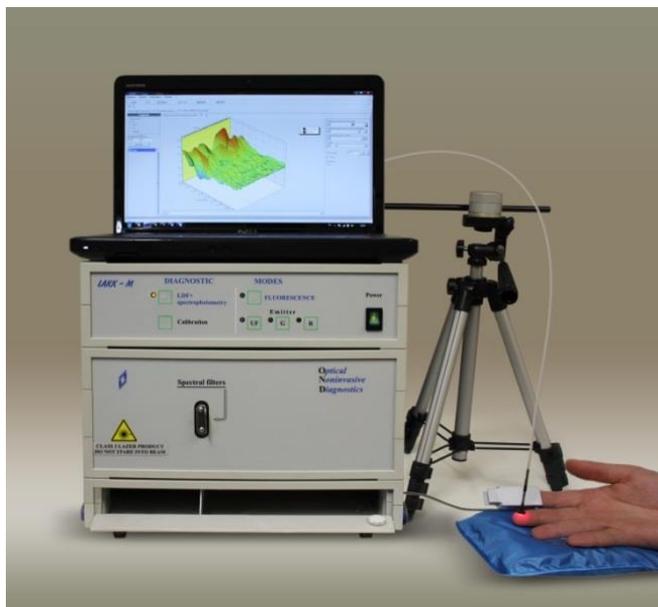
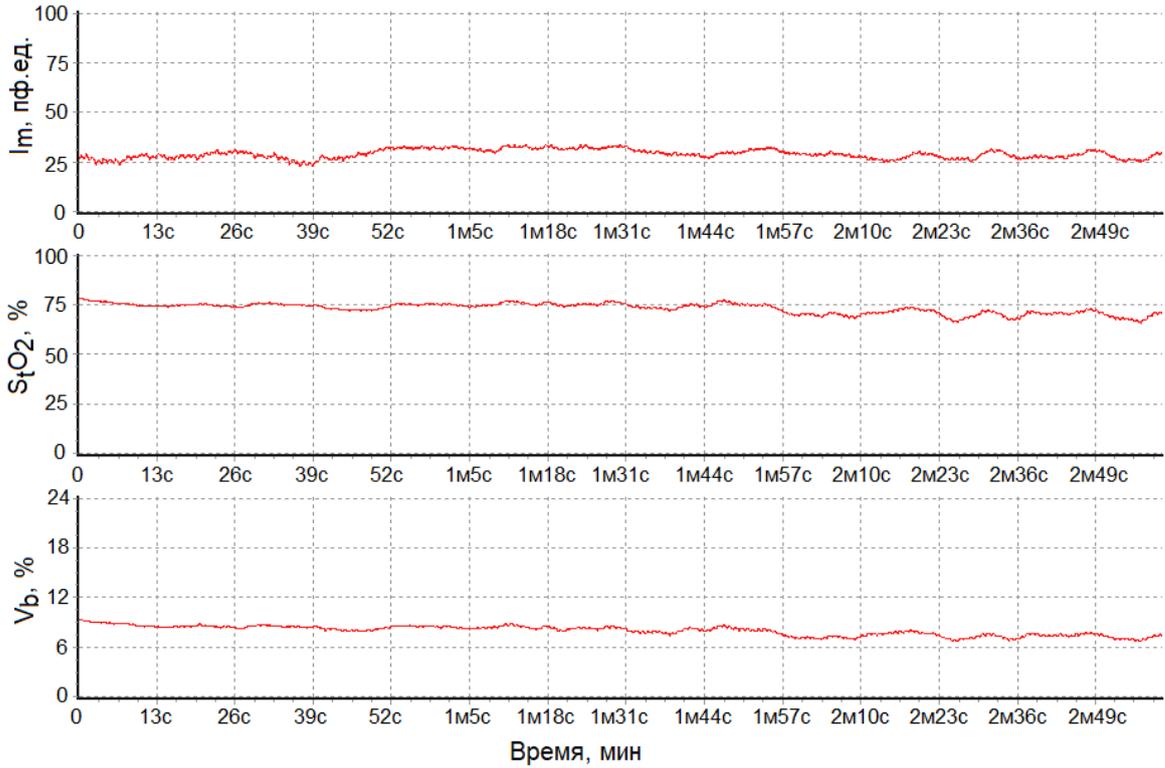


Рисунок 1.29 – Многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М»

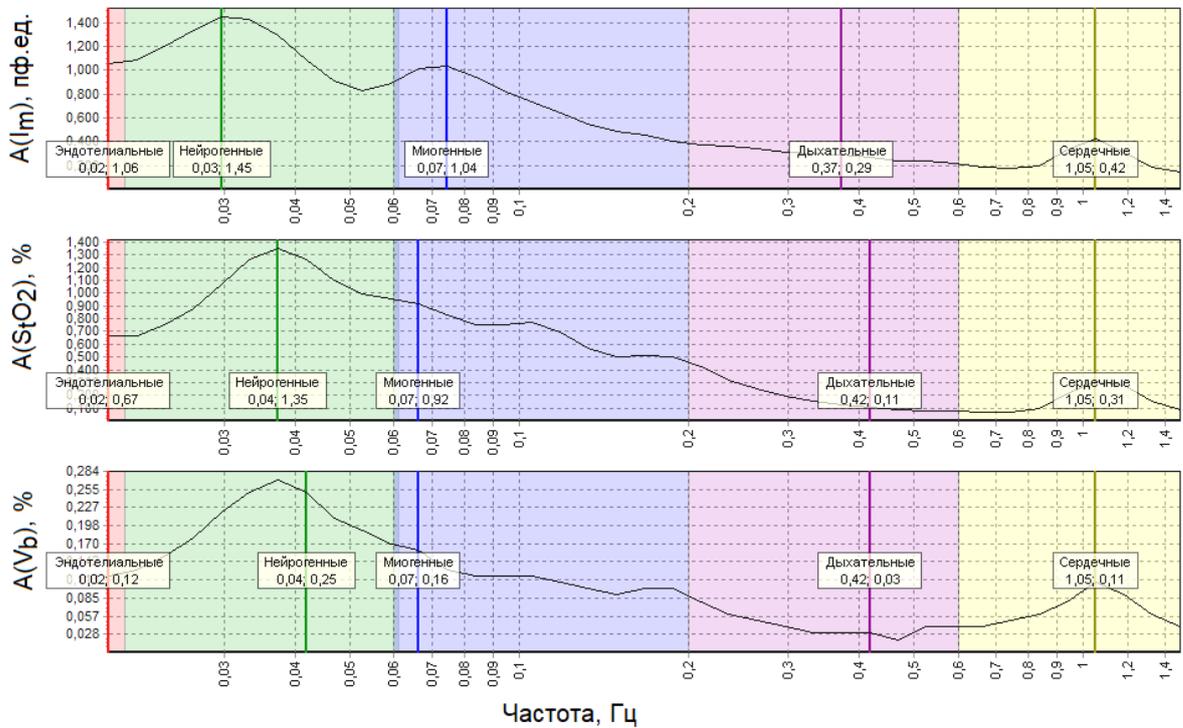
С целью минимизации влияния циркадных ритмов кровотока на результат измерения все исследования проводились в одно и то же время, через 2 часа после приёма пищи с предварительной адаптацией к температуре помещения, в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца. Производилась запись базового теста (БТ) последовательно в 2-х точках. Длительность БТ составляла 3 мин.

Анализировались непосредственно измеряемые методами ЛДФ, ОТО и ПО параметры: показатель микроциркуляции крови (I_m), тканевая сатурация (S_tO_2), уровень объёмного кровенаполнения (V_b), сатурация артериальной крови (S_aO_2). С применением встроенного программного обеспечения LDF3 (версия 3.0.2.384) проводились вейвлет-анализ ЛДФ- и ОТО-сигналов и оценка колебаний периферического кровотока.

На рисунке 1.30 представлен типовой вид записи ЛДФ- и ОТО-сигналов в процессе проведения БТ, а также результат их вейвлет-анализа (амплитудно-частотный спектр).



а)



б)

Рисунок 1.30 – Типовой вид записи ЛДФ- и ОТО-сигналов в процессе проведения БТ (а), результат их вейвлет-анализа (амплитудно-частотный спектр) (б)

Далее по предложенной методике [15, 114] на основании измеренных параметров и результата анализа колебаний периферического кровотока производился расчёт следующих параметров гемодинамики и тканевого дыхания: показателя экстракции кислорода (OE), скорости потребления кислорода (OC), показателя шунтирования (BI), уровня венозной сатурации (S_vO_2), величины нутритивного кровотока (I_{nutr}), индекса удельного потребления кислорода (U), индекса относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровоотоке (S_m), индексов удельного потребления кислорода в ткани (U_1, U_2). Производилось усреднение полученных данных за весь период исследования и последующий расчёт среднего арифметического каждого из показателей (M), среднеквадратического отклонения (σ) и коэффициента вариации или относительного разброса результатов измерений (k_v) [68].

Гистограммы распределений параметров кровотока добровольцев для кожи с АВА и без АВА представлены на рисунках 1.31 и 1.32.

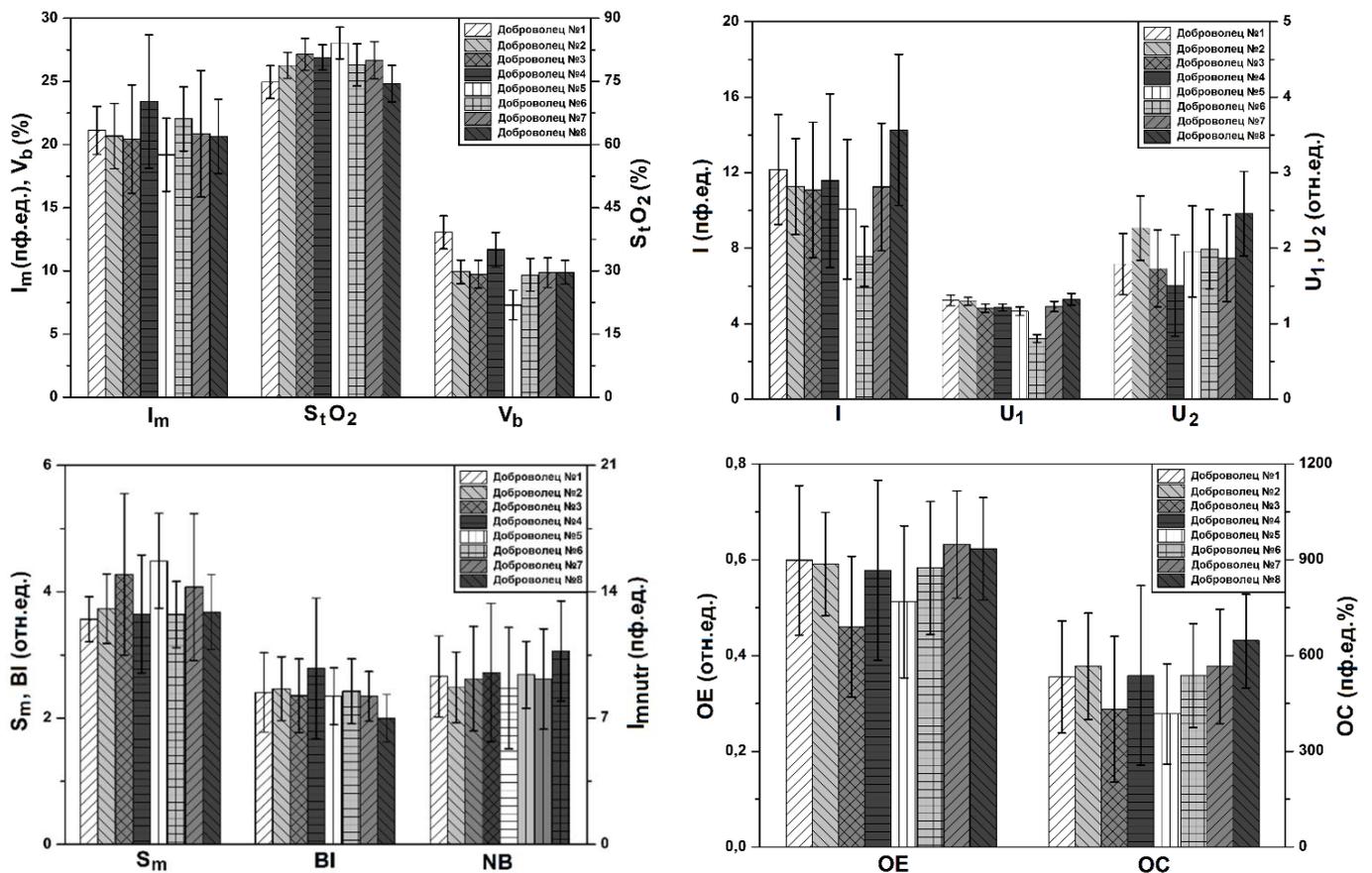


Рисунок 1.31 – Гистограммы распределений параметров микроциркуляторного русла добровольцев для кожи с АВА

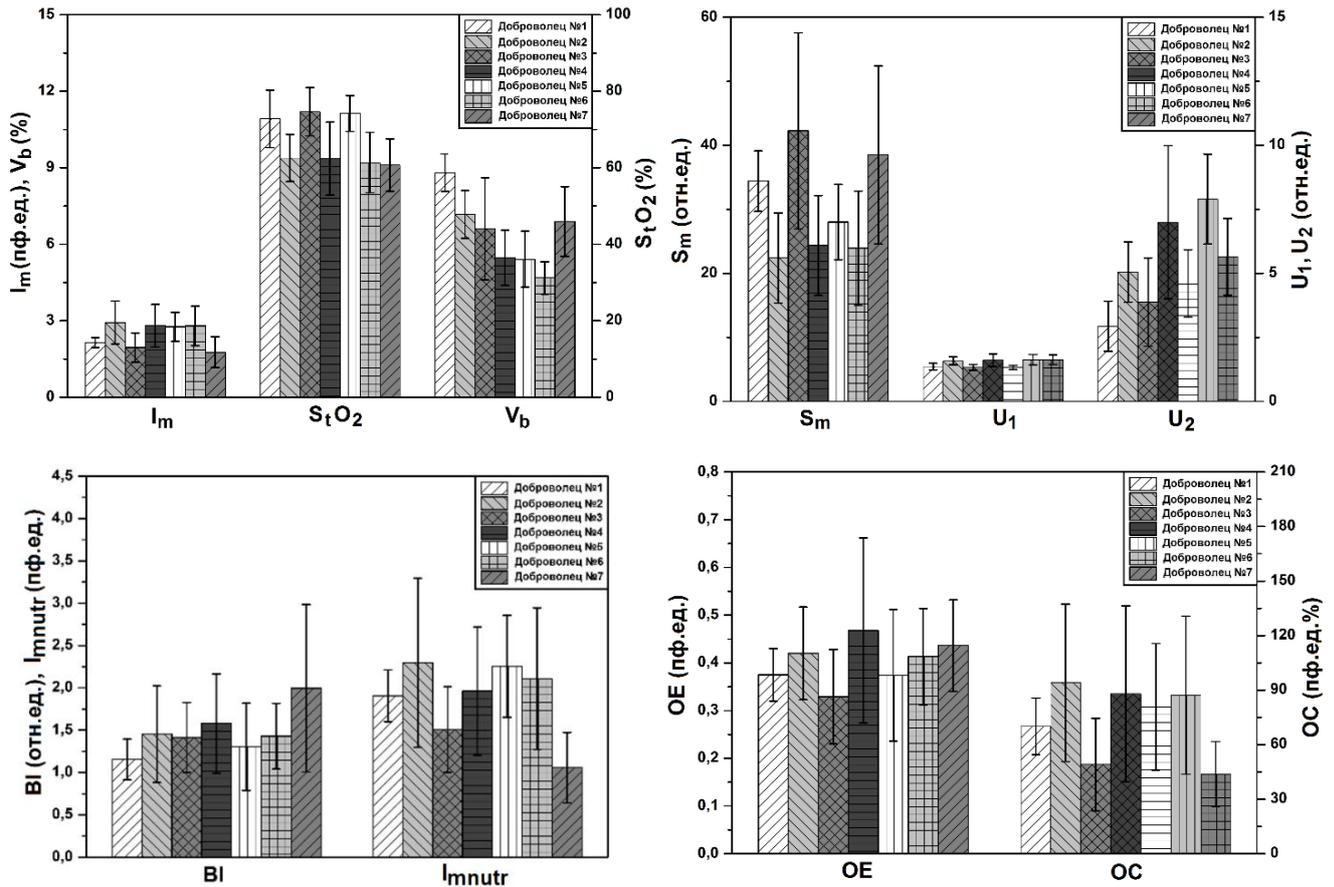


Рисунок 1.32 – Гистограммы распределений параметров микроциркуляторного русла добровольцев для кожи без АВА

Так как значение параметра k_v определяет разброс и выравненность исследуемых данных, при анализе вариабельности параметров целесообразно оценивать его величину [115]. Результаты расчёта k_v для параметров микроциркуляторного русла представлены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Коэффициенты вариации параметров микроциркуляторного русла (в %)

№ добровольца	Параметры										
	I_m	$S_t O_2$	V_b	S_m	I	U_1	U_2	B_I	I_{mnutr}	O_E	O_C
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Кожа с АВА										
1 (23)*	9,0	5,2	10,0	10,0	23,9	5,4	22,7	26,0	24,1	26,2	32,9

Продолжение таблицы 1.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2 (100)	12,5	4,0	9,3	14,8	22,6	4,1	18,9	20,5	22,5	18,2	29,5
3 (16)	21,0	4,7	11,1	30,2	32,3	4,7	29,4	24,7	31,6	32,0	52,9
4 (25)	22,5	3,7	11,8	25,6	39,8	3,8	24,6	40,0	40,2	32,6	52,3
5 (33)	15,0	4,5	16,1	16,7	36,7	4,8	30,9	19,3	38,8	31,1	37,8
6 (34)	11,5	6,3	13,4	14,4	20,9	6,3	26,3	21,2	19,7	23,8	30,4
7 (22)	24,0	5,5	12,0	28,5	30,1	5,5	30,7	16,7	30,3	17,6	31,7
8 (19)	14,2	5,8	9,4	16,1	28,0	5,7	22,8	18,8	26,0	17,2	22,9
	Кожа без АВА										
1 (5)	9,2	10,4	8,4	13,7	-	9,5	33,3	20,8	16,0	14,7	22,2
2 (41)	28,9	9,9	12,9	31,3	-	9,7	23,2	39,2	43,5	23,1	46,0
3 (25)	29,7	8,5	30,4	36,2	-	8,6	44,5	29,1	37,1	30,0	51,7
4 (17)	29,8	15,3	19,5	32,0	-	17,6	42,8	37,1	38,5	41,5	54,8
5 (30)	20,8	6,3	20,2	20,9	-	6,3	28,6	39,4	26,7	36,9	43,0
6 (31)	27,6	12,9	13,5	37,4	-	12,8	22,2	27,1	39,6	24,4	49,7
7 (21)	34,5	11,2	19,8	36,2	-	11,3	26,4	49,6	39,2	22,0	40,9

*указано количество значений, по которым произведена обработка данных

Сравнительный анализ полученных данных показал, что с точки зрения меньшей вариабельности параметров наиболее предпочтительной для проведения исследований микроциркуляторного русла является область с АВА. Высокая вариабельность параметров в области без АВА свидетельствует о влиянии на результаты исследований не только активных, но и в большей степени пассивных факторов. Также полученный результат для данной области объясняется трудностью поиска точки на предплечье и подразумевает наличие определённых навыков. У добровольца №4 с синдромом «холодных рук» разброс параметров составил 40-60 %. Вероятнее всего, полученный разброс связан с выявленной у него особенностью.

В рамках проведённых исследований для большинства добровольцев получены относительно небольшие величины разбросов непосредственно измеряемых параметров (I_m , S_tO_2 , V_b) и некоторых рассчитанных на их основе комплексных параметров (BI , S_m , U_1 , U_2). Полученные для данных параметров k_v составили менее

33%, что говорит об их однородности [115]. Меньший физиологический разброс параметров для ОТО-сигналов (параметры S_tO_2 и V_b) по сравнению с опубликованными данными в [109, 110] можно объяснить разницей в диагностических объёмах приборов, которые применялись при проведении исследований. МЛНДК «ЛАКК-М» и тканевой оксиметр «Спектротест» имеют разные параметры оптического волокна: различия в расстояниях между источником и приёмником излучения. Как известно, увеличение расстояния приводит к увеличению диагностического объёма и, как следствие, к росту физиологического разброса, что и наблюдается при проведении исследований с применением тканевого оксиметра «Спектротест».

Для параметров I , OE , OC и I_{mutr} уровень варибельности превысил 33 %, при этом для некоторых добровольцев значение данного параметра составило 50-60 %. Полученная высокая индивидуальная варибельность обусловлена тем, что при расчёте данных параметров используются результаты вейвлет-анализа (амплитуды активных и пассивных ритмов), подверженные большому разбросу (до 30-50 %) [110, 111]. Поэтому для интерпретации получаемых данных важно проводить дополнительный анализ колебаний периферического кровотока, что позволит выявить факторы, которые вносят наибольший вклад в изменение данных параметров, и оценить природу данных изменений.

Также стоит подчеркнуть, что применение функциональных (нагрузочных) проб (тестов) при исследовании состояния микроциркуляторного русла метрологически более достоверно ввиду методически строгой нормированности и регламентированности проведения функциональных проб и уменьшения разброса регистрируемых параметров [112, 116, 117].

1.10 Функциональные пробы в диагностике микроциркуляторных нарушений

В настоящее время при проведении исследований ранее рассмотренными диагностическими методами широкое распространение в медицинской практике по-

лучило применение различных функциональных (нагрузочных) проб. Медицинская функциональная проба (тест) представляет собой диагностическую процедуру, в ходе которой используется стандартное возмущающее воздействие или дозированная нагрузка на одну или несколько систем организма с целью определения функционального состояния соответствующей системы или организма в целом. Оказанное на организм воздействие ведёт к возникновению определённых функциональных сдвигов в работе систем организма. Важным критерием функциональной оценки является исследование динамики изменения физиологических показателей во время функциональных проб, а также динамики их восстановления после снятия нагрузки [118].

Функциональные пробы имеют важное значение в исследовании микроциркуляции крови. Они широко используются в клинике для выявления адаптационных резервов микроциркуляторного русла, оценки реактивности микрососудов и степени вовлечения их в реакции, оценки механизмов регуляции кровотока и общего состояния микроциркуляторного русла [15, 119]. Дополнение стандартных методов исследования микрососудистых нарушений функциональными пробами позволяет не только диагностировать факт наличия органного или системного нарушения, но и получать качественно новую информацию о его патогенезе [15].

В зависимости от реакции микрососудов на оказываемое возмущающее воздействие функциональные пробы можно разделить на две основные группы: пробы, основанные на эффекте вазоконстрикции, и пробы, основанные на эффекте вазодилатации. Другим признаком классификации может служить характер возмущающего воздействия, оказываемого на исследуемый объект.

На рисунке 1.33 представлена классификация функциональных проб, наиболее часто применяемых в диагностике микроциркуляторных нарушений.

Ниже приведено краткое описание процедуры проведения, физиологического смысла и диагностической значимости некоторых традиционно используемых медицинских функциональных проб.

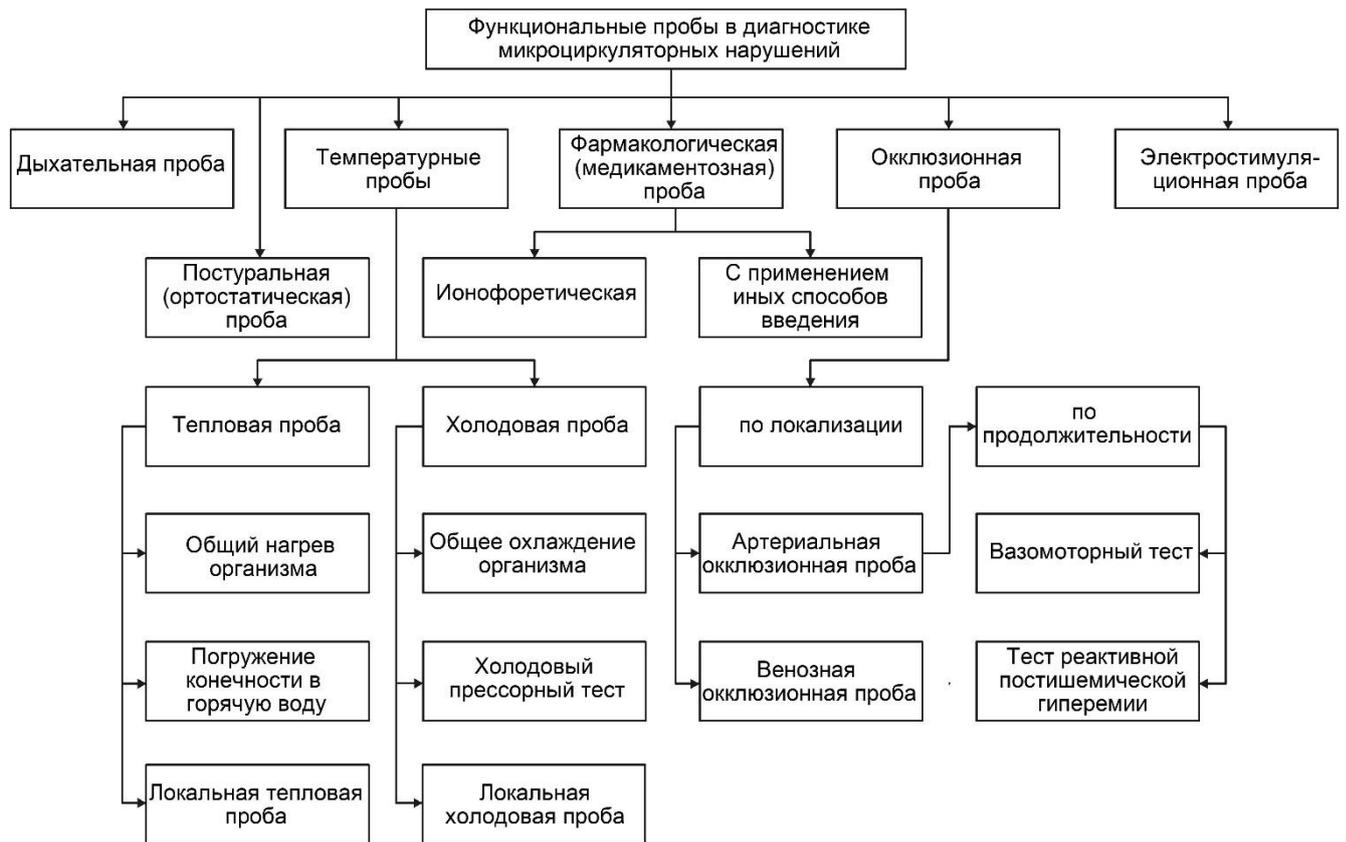


Рисунок 1.33 – Классификация функциональных проб, наиболее часто применяемых в диагностике микроциркуляторных нарушений

Дыхательная проба является одной из наиболее доступных функциональных тестов, поскольку не требует дополнительного оборудования, а только лишь соблюдения простых инструкций. Испытуемому предлагается сначала выдохнуть, затем сделать глубокий вдох и на высоте вдоха задержать дыхание на 15 с. В норме во время быстрого и глубокого вдоха происходит вызываемая вазомоторным рефлексом констрикция артериол, кроме того происходит увеличение венозного возврата к сердцу, при этом уменьшается кровенаполнение сосудов веноулярного звена. Это приводит к кратковременному уменьшению величины кожного кровотока у большинства людей (рисунок 1.34) [119, 120].

Надо отметить, что проведение стандартизации глубины вдоха не позволяет повысить эффективности диагностики [121], в то время как способ вдоха может оказывать влияние на величину и характер отклика сосудистой системы. Воспро-

изводимый вазоконстрикторный эффект наблюдается преимущественно при диафрагмальном дыхании, напротив, при грудном дыхании возможен парадоксальный обратный вазодилатирующий эффект [15].

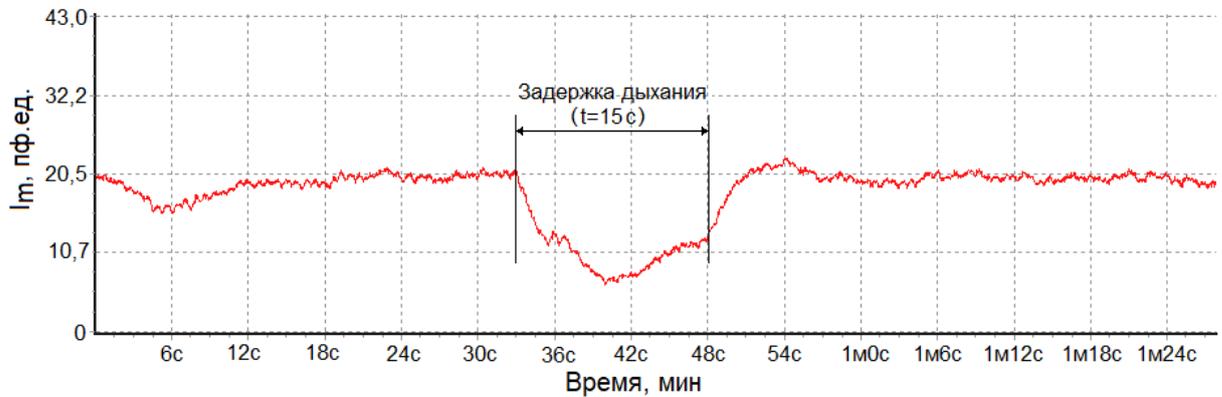


Рисунок 1.34 – Пример регистрации ЛДФ-сигнала при проведении дыхательной пробы

Несмотря на простоту в применении, дыхательная проба в*ысокоинформативна и способна обеспечить эффективную диагностику функционального состояния симпатической вазомоторной регуляции. В участках кожи с высокой плотностью симпатической регуляции она положительна у всех здоровых лиц. По результатам проведения дыхательной пробы оценивается не только характер отклика, но и количественные параметры изменения кровотока, что позволяет определить уровень реактивности микрососудов [119].

Постуральная (ортостатическая) проба заключается в изменении положения конечностей относительно уровня сердца. Объектом исследования могут являться как нижние, так и верхние конечности, проба может проводиться в положении сидя или лёжа на кушетке [119]. При стандартной процедуре проведения постуральной пробы рука испытуемого опускается ниже уровня сердца (свешивается с кушетки, если исследование проводится в положении лёжа), остаётся в этом положении в течение 1 мин, после чего возвращается в исходное положение. При проведении постуральной пробы на нижней конечности нога испытуемого опускается из горизонтального положения вниз на 1 мин, а затем возвращается в исходное положение

[15, 122]. В норме опускание конечности ниже уровня сердца приводит к увеличению посткапиллярного давления, вызывает сокращение мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров, что является причиной прекращения перфузии некоторых капилляров и общему снижению уровня микроциркуляции крови [15].

Постуральная проба применяется для оценки веноартериолярных реакций регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. Использование данного теста имеет важное значение для диагностики ортостатических расстройств, а также для определения функции венозного кровообращения [15]. Так, к примеру, в процессе развития венозной недостаточности уровень микроциркуляции крови при постуральной пробе снижается значительно меньше, а при тяжёлых степенях наблюдается обратная реакция с возрастанием величины, что свидетельствует о глубоких нарушениях регуляторных механизмов [119].

Также одними из распространённых в функциональной диагностике микроциркуляторного русла являются температурные пробы. Для оценки терморегуляторного контроля микрососудов, связанного с рефлекторными реакциями, используют общий нагрев или общее охлаждение организма, а также погружение конечности в горячую или холодную воду (холодовой прессорный тест). Для исследования термального контроля, реализуемого локально нерелекторным путём применяют локальную тепловую или локальную холодную пробу.

Для создания теплового стресса организма возможно использование ванны с циркулирующей водой заданной высокой температуры или инфракрасной сауны. Значения локальной перфузии при общем нагреве сравнивают с результатами максимально возможной дилатации в зоне измерения (нагрев кожи до 42 °С в течение 30 мин) и выражают в процентах от максимально возможной дилатации [15]. Для создания холодного стресса создают общее охлаждение организма, используя, например, ванну с циркулирующей водой заданной низкой температуры или установку общей воздушной криотерапии (криосауну) [15, 123]. Регистрация параметров микроциркуляции крови осуществляется до проведения сеанса общего охлаждения, сразу после него и через 15-20 мин после его окончания [123]. Однако данные две разновидности температурных проб пока не нашли широкого применения

на практике в силу следующих причин: высокая стоимость оборудования, оказание большой стрессовой нагрузки на организм и, как следствие, невозможность назначения подобных процедур отдельным пациентам в связи с целым рядом противопоказаний, а также отсутствие чётко сформулированных диагностических критериев. Погружение конечности в горячую воду используют как в качестве самостоятельного функционального теста, так и в качестве подготовительного или заключительного этапа эксперимента [64, 124].

Как правило, при проведении данной пробы конечность (чаще кисть) испытуемого погружается в теплоизолированную ёмкость с водой, температура которой составляет 42-43 °С. Выбор температуры объясняется тем, что воздействие высоких температур приводит к расширению сосудов и стабилизации кровотока на максимальном уровне [59, 125]. Таким образом, с помощью тепловой пробы возможно получить информацию о максимальных резервных возможностях периферического кровотока. Кроме того, применяя несколько методов диагностики в совокупности с тепловой пробой, появляется возможность построения параметрической функции зависимости регистрируемых величин. Тепловая проба может использоваться в качестве подготовительного этапа эксперимента для обеспечения равных начальных условий или в качестве заключительного этапа эксперимента, например, для интенсификации восстановления кровотока в кисти после её охлаждения или окклюзии [64].

Холодовой прессорный тест (ХПП) осуществляется путём погружения кисти или стопы испытуемого в ёмкость с холодной водой на 1-5 мин, после чего осуществляется регистрация восстановления кожного кровотока и сравнение значения показателей с соответствующими значениями до провокационного воздействия. Для холодого прессорного теста обычно используют температуру воды 3-15 °С, реже, ледяную (0 °С) или теплую (20 °С) воду. Время экспозиции также может варьироваться от нескольких (чаще 1-5 мин) до десятков мин и определяться целями исследования [126]. При выполнении ХПП происходит охлаждение и раздражение терморцепторов, что вызывает мощную симпатическую активацию [127], наблюдается констрикция мышечно-содержащих сосудов и снижение величины общей

перфузии [128]. После окончания холодого воздействия наблюдается реакция холодной вазодилатации, сосуды теряют способность к сокращению, расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе. В норме кровотоки стабилизируются спустя 20-30 мин после проведения пробы. Холодовую пробу проводят с целью оценки функционального состояния микроциркуляторного русла, а именно, для выявления скрытых нарушений в виде ангиоспазмов и микроангиопатий [129]. Более подробно о ХПП (физиологические процессы и обоснование режимов) будет изложено в параграфе 2.3.

Локальная тепловая проба заключается в создании кратковременной локальной гипертермии кожи и подлежащих тканей в зоне её контакта с нагревающим пробником специального прибора. Как правило, нагрев поверхности кожи осуществляется до температуры 42-45 °С. Скорость нагрева может варьироваться от 2 до 10 °С в мин. Быстрый нагрев сокращает время процедуры исследования, однако не позволяет исследовать динамику переходного процесса. Нагрев может осуществляться в ступенчатом или линейном режиме. На рисунке 1.35 представлен пример регистрации ЛДФ-сигнала при проведении ступенчатой пробы с последовательным охлаждением до 25 °С и нагревом до 35 и 42 °С [130].

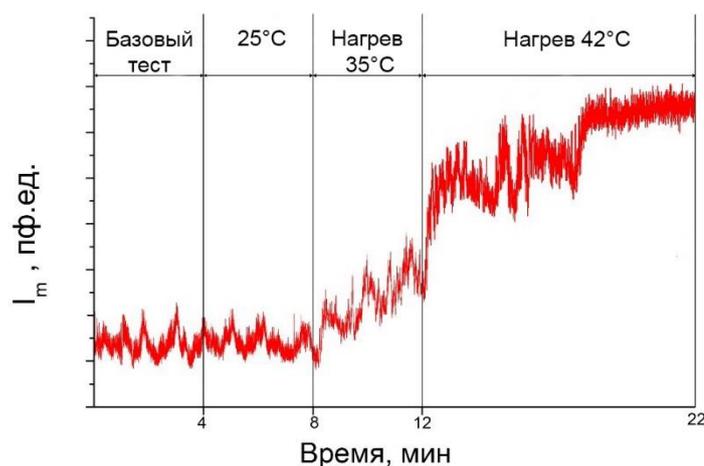


Рисунок 1.35 – Пример регистрации ЛДФ-сигнала при проведении ступенчатой пробы с последовательным охлаждением до 25 °С и нагревом до 35 и 42 °С

Реакция кожного кровотока на локальное высокотемпературное воздействие протекает в две фазы. В первую фазу активизируется вазомоторный механизм модуляции колебаний кровотока. Во вторую фазу наступает тепловая дилатация микрососудов при снижении собственной миогенной активности микрососудов [119]. Результаты возрастания кровотока выражают как в процентах от исходного значения, так и в процентах от максимально возможного значения при полной вазодилатации.

Локальную тепловую пробу используют для исследования состояния местных механизмов регуляции кожного кровотока. Она нашла широкое применение при диагностике синдрома Рейно, венозной недостаточности, ангиопатий у больных сахарным диабетом [130].

Локальная холодовая проба реализуется путём применения охлаждающего пробника специального прибора. При контакте кожи с данным пробником создаётся её локальная гипотермия. Для того чтобы избежать эффекта вазоконстрикции, в начале исследования, как правило, создают небольшую исходную гипертермию (33-34 °С) в течение 15 мин. Температура, создаваемая охлаждающим пробником во время исследования, может варьироваться от 19-24 °С до 10-15 °С и ниже, скорость охлаждения 4-5 °С в минуту [15]. Данная проба позволяет оценить реакцию холодной вазодилатации и изучить локальные особенности регуляции микрососудов. Также данный тест может явиться альтернативой холодной прессорной пробе в случае, если пациент не может перенести массивное длительное охлаждение [131].

Фармакологические (медикаментозные) пробы реализуются с применением различных вазоактивных веществ и применяются для оценки индивидуальной чувствительности сосудов микроциркуляторного русла к различным препаратам [119]. Часто для проведения проб применяются специфические агенты, вызывающие эффект вазодилатации. В свою очередь вазодилатация может быть эндотелий-зависимой (при введении веществ, стимулирующих локальное высвобождение эндотелием вазодилатирующих факторов) и эндотелий-независимая (при введении веществ, являющихся донорами оксида азота – NO) [15].

Одним из наиболее эффективных способов введения действующих агентов является ионофорез – чрескожное введение ионизированного лекарственного препарата при помощи постоянного (гальванического) электрического тока. Рекомендуемая сила тока при проведении ионофоретической пробы, как правило, не превышает 50 мкА, поскольку ток большой силы сам является эффективным раздражителем, вызывающим гиперемию (особенно при длительном воздействии). Действующие агенты применяются в виде водных растворов различной концентрации [15]. Для введения препаратов могут использоваться и другие способы, например, аппликации, ингаляции, пероральный приём, внутрикожные инъекции [15, 119, 132, 133]. Фармакологическая проба является эффективным методом диагностики состояния эндотелия, позволяющим оценивать наличие и степень эндотелиальной дисфункции [15].

Окклюзионная проба (ОП) реализуется путём временного пережатия регионарных кровеносных сосудов конечности испытуемого окклюзионной манжетой таким образом, чтобы создать искусственное затруднение или полное прекращение кровотока (рисунок 1.36) [64, 112]. Изменения кровотока на участке дистальнее места пережатия оценивают до, во время и после окклюзии. В зависимости от локализации оказываемого на кровеносные сосуды воздействия различают артериальную и венозную окклюзионную пробу.

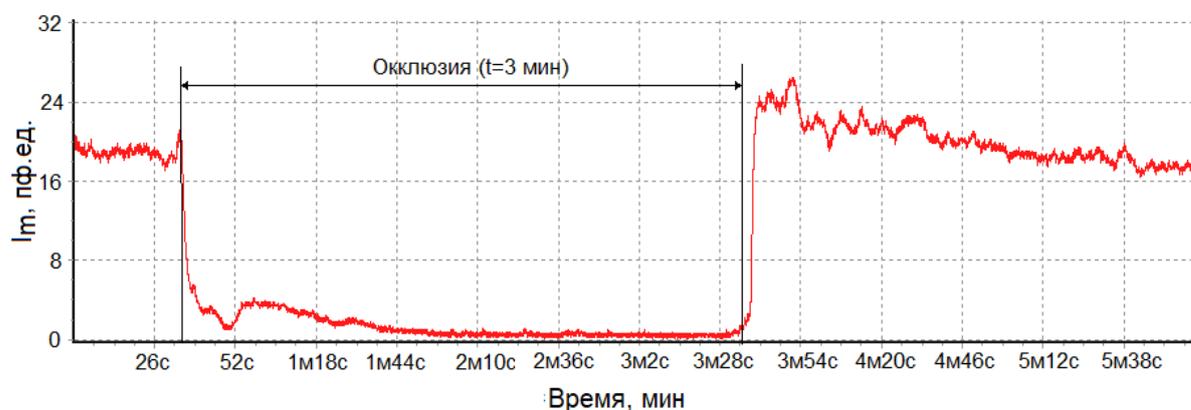


Рисунок 1.36 – Пример регистрации ЛДФ-сигнала во время проведения окклюзионной пробы

Для реализации артериальной окклюзии в окклюзионной манжете создают давление, которое по своему значению превышает систолическое давление на 30-40 мм.рт.ст. (150-250 мм рт. ст.). Остановка кровотока ведет к ишемии исследуемой области, происходит отток крови из сосудов микроциркуляторного русла. После декомпрессии развивается реактивная гиперемия – быстрое восстановление кровотока вслед за периодом его остановки. Эта реакция обычно объясняется миогенными и метаболическими механизмами. Миогенный компонент доминирует в случае кратковременной остановки кровотока (до 30-60 с). Такой вид артериальной окклюзионной пробы носит название вазомоторный тест. С увеличением длительности ишемии (от 3 мин) доминирующими становятся метаболические механизмы. Артериальную окклюзионную пробу длительностью 3-10 мин называют тестом реактивной постишемической гиперемии [119, 134, 135]. При проведении артериальной окклюзионной пробы оцениваются резервные возможности и реактивность микроциркуляторного русла. Оценка кровенаполнения до и во время компрессии позволяет оценить весь диапазон возможностей микроциркуляторного русла [15].

При проведении венозной окклюзии искусственно создаётся увеличение посткапиллярного давления с помощью создания в окклюзионной манжете давления, не препятствующего артериальному притоку крови (от 40-50 до 60-80 мм рт. ст. в зависимости от участка пережатия). Патологические механизмы венозной окклюзионной пробы аналогичны таковым при проведении постуральной пробы, однако в реализации кожной вазоконстрикции основное значение имеет миогенный ответ. Меньшая выраженность вазоконстрикции может свидетельствовать о патологических состояниях глубоких вен [15]. Используя методы визуализации капилляров совместно с венозной окклюзионной пробой, возможно проводить оценку истинного числа капилляров в заданной области. Известно, что в состоянии покоя функционирует лишь часть капилляров. При проведении венозной окклюзии на фоне нарушения венозного оттока кровью заполняются все сосуды микроциркуляторного русла. Оценивая число капилляров до и во время проведения венозной окклюзии, возможно определить, какую долю от общего числа капилляров составляют капилляры, функционирующие в состоянии покоя [136] .

Электростимуляционная проба состоит в использовании импульсов электрического тока для активации сенсорной пептидергической иннервации. Электростимуляция осуществляется чрескожно, сила тока подбирается индивидуально и не превышает болевой порог (частота тока составляет 2 Гц, длительность импульса 0,5 мс). Регистрацию параметров микроциркуляции крови проводят либо непосредственно в зоне стимуляции, либо на небольшом расстоянии от стимулирующего электрода. Длительность электростимуляции составляет около 1 мин, что приводит к кожной вазодилатации и приросту перфузии [137]. Однако, в некоторых случаях (например, в коже пальцев при непродолжительном воздействии тока) может наблюдаться обратная реакция [138]. Это можно объяснить преобладанием в акральных зонах симпатической вазоконстрикции, вызванной электростимуляцией. Данную пробу применяют для функционального тестирования локальной эффекторной функции сенсорных пептидергических волокон – одного из важнейших компонентов регионарной регуляции кровообращения и микроциркуляции тканей [139].

В функциональной диагностике микроциркуляторных нарушений применяются и другие пробы (проба с оказанием локального давления, пробы с фиксированной физической нагрузкой статического или динамического характера и т.д.) [119, 140]. Данные пробы не нашли широкого распространения при проведении исследований микроциркуляторного русла, что объясняется отсутствием стандартного протокола проведения исследований, а также чётко сформулированных диагностических критериев.

Тем не менее, функциональные пробы как разновидность функциональной диагностики нашли применение в клинической и исследовательской практике благодаря целому ряду преимуществ. Большой относительный физиологический разброс результатов измерений некоторыми методами накладывает определённые ограничения на интерпретацию результатов диагностики в терминах «норма» и «патология». При интерпретации результатов функциональных проб чаще оцениваются не абсолютные значения измеряемой величины, а абсолютные или относительные параметры её изменения во времени. Таким образом, снижается влияние

систематической составляющей погрешности и появляется возможность сравнения результатов измерений, сделанных в разное время разными исследователями. Выполнение функциональных проб может быть методически строго нормировано и регламентировано, поэтому их результаты по сравнению с регистрацией параметров в базовых тестах без оказания нагрузок более метрологически надежны и достоверны [117].

Кроме того, оказание провокационного воздействия на микроциркуляторное русло может искусственно спровоцировать проявление патологических состояний, что значительно снижает процент ложноотрицательных результатов диагностики.

На основании проведенного обзора для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений при РЗ наиболее предпочтительным видится применение ХПП. Воздействие холода в процессе выполнения пробы вызывает активацию симпатической нервной системы, индуцирование вазоконстрикции с последующей вазодилатацией. При развитии РЗ наблюдается сбой в ответ на холодовую стимуляцию сосудодвигательного центра, что приводит либо к повышенной спазмированности сосудов, либо к расширению сосудов.

Кроме того, в сочетании с различными диагностическими методами данная проба нашла широкое применение при исследовании и прогнозировании заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы, делая возможным идентификацию таких патологических состояний, как болезнь Альцгеймера, гипертония и др. [141, 142].

1.11 Оценка влияния холодной прессорной пробы на комплексные параметры микроциркуляторного русла

Как отмечено в предыдущем параграфе, для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений при РЗ наиболее оптимальным видится применение функциональных проб, в которых в качестве провокационного воздействия используется холод, например ХПП. Несмотря на то, что данная проба нашла широкое применение при исследовании и прогнозировании заболеваний

нервной и сердечно-сосудистой системы, на сегодняшний день отсутствуют сведения о её использовании совместно с регистрацией параметров микроциркуляторного русла методами ЛДФ, ОТО и ПО для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Для оценки влияния ХПП на изменение параметров микроциркуляторного русла, регистрируемых методами ЛДФ, ОТО и ПО, проведена серия предварительных исследований (n=18) на 3-х условно здоровых добровольцах женского пола (средний возраст – $21,3 \pm 0,5$ года) [143].

В один день проводилось только одно исследование с применением ХПП. Исследование включало регистрацию 6-ти базовых тестов (БТ) длительностью по 5 мин каждый: 2 БТ регистрировались до оказания холодового воздействия, а 4 БТ – после его прекращения. С целью получения достоверной диагностической информации регистрация БТ осуществлялась через каждые 5 мин. Холодовое воздействие при ХПП осуществлялось путём полного погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой. Время холодового воздействия составляло 5 мин, а температура охлаждающего фактора – порядка $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Проба считалась положительной при побелении фаланг кистей рук. Таким образом, общее количество зарегистрированных БТ по 5 мин поставило 108 шт.

С целью минимизации влияния циркадных ритмов кровотока на результат измерения все исследования проводились в одно и то же время, через 2 часа после приёма пищи с предварительной адаптацией к температуре помещения, в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца. При проведении исследования добровольцы находились в условиях физического и психического покоя.

В качестве диагностического оборудования в данных исследованиях применялся лазерный анализатор микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), представленный на рисунке 1.37а. Данный диагностический прибор предназначен для исследования параметров микроциркуляторного русла путём одновременного использования методов ЛДФ, ОТО и ПО.

В качестве области исследования для оценки микроциркуляторного русла методами ЛДФ и ОТО выбрана область волярной поверхности дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки (рисунок 1.37 б), которая, как показали результаты исследований, представленные в параграфе 1.9, имеет наименьшую вариабельность параметров. Стоит также отметить, что выбор данной области объясняется также тем, что при развитии РЗ от протекающих патологических процессов в первую очередь страдают пальцы кистей рук. Для контроля температуры применялся бесконтактный электронный термометр «Sensitec NB401» (Sensitec, Netherlands).



а)

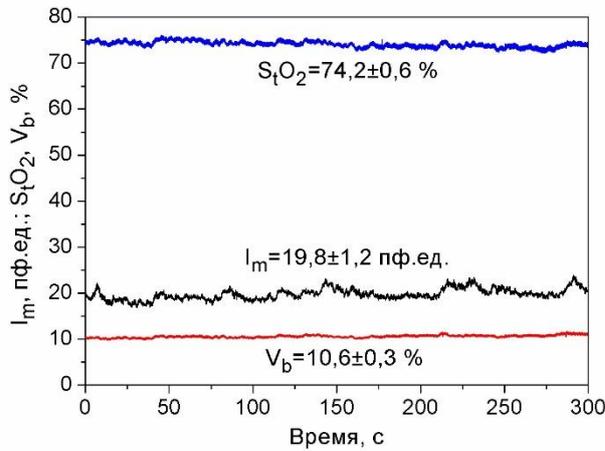


а)

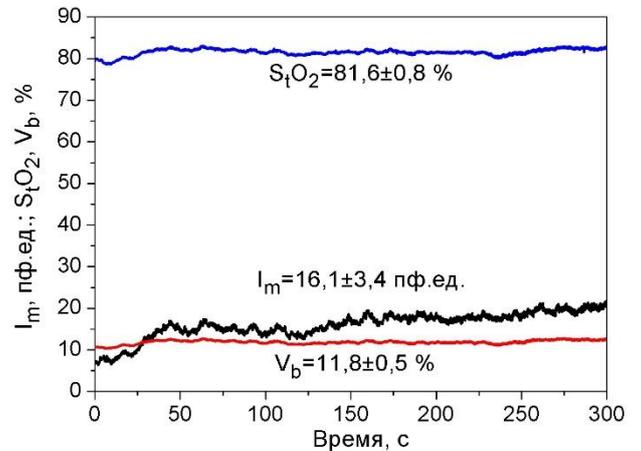
Рисунок 1.37 – Внешний вид лазерного анализатора микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (а) и расположение оптических датчиков на пальцах рук добровольца во время проведения исследований (б)

В процессе исследования осуществлялась регистрация параметров микроциркуляторного русла методами ЛДФ, ОТО и ПО, а именно: показателя микроциркуляции крови (I_m), тканевой сатурации (S_tO_2), уровня объёмного кровенаполнения (V_b), сатурации артериальной крови (S_aO_2). С применением встроенного программного обеспечения LDF3 (версия 3.0.2.388) проводился вейвлет-анализ ЛДФ- и ОТО-сигналов и оценка колебаний периферического кровотока. На рисунке 1.38 представлены пример регистрации ЛДФ- и ОТО-сигналов и результаты их вейвлет-

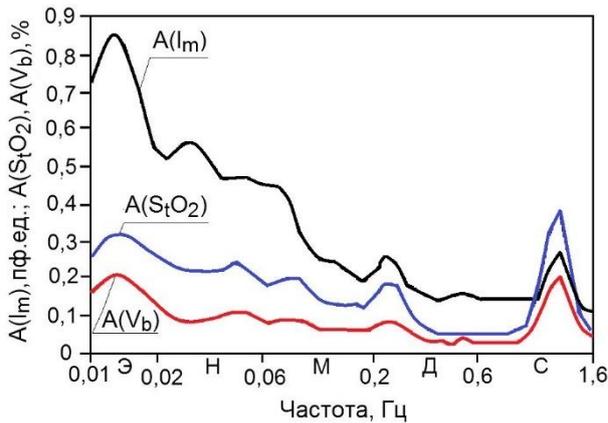
анализа (амплитудно-частотные спектры) до (а, в) и после (б, г) холодого воздействия.



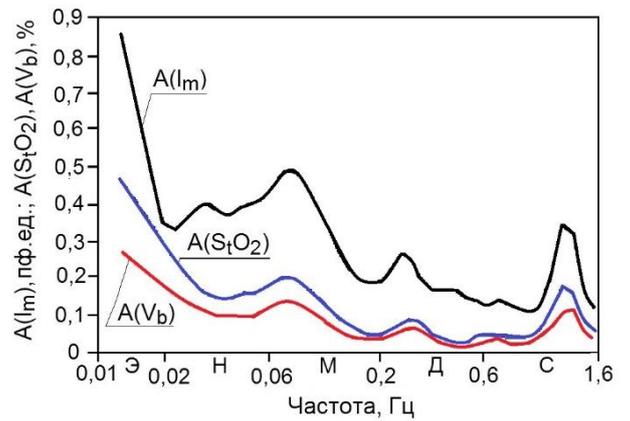
а)



б)



в)



г)

Рисунок 1.38 – Пример регистрации ЛДФ- и ОТО-сигналов и результаты их вейвлет-анализа (амплитудно-частотные спектры) до (а, в) и после (б, г) холодого воздействия

Далее по предложенной ранее методике [15, 114] на основании измеренных параметров и результата анализа колебаний периферического кровотока производился расчёт следующих комплексных параметров: показателя экстракции кислорода (OE), скорости потребления кислорода (OC), величины нутритивного кровотока (I_{nutr}), показателя шунтирования (BI), уровня венозной сатурации (S_vO_2), эндотелиального (ET), нейрогенного (NT) и миогенного (MT) тонусов.

Примеры изменений измеренных и рассчитанных параметров микроциркуляторного русла добровольцев во время ХПП представлены на рисунке 1.39.

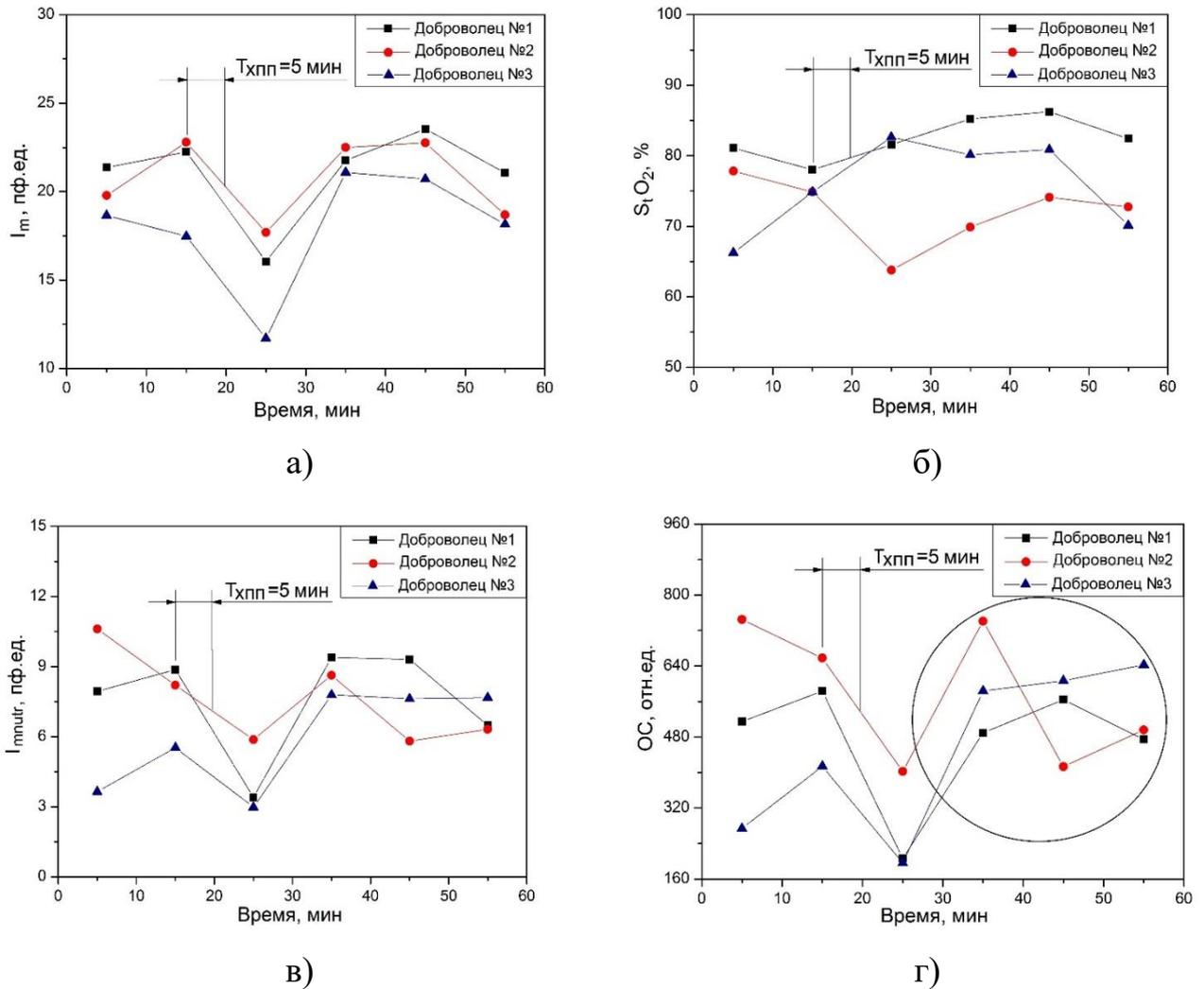


Рисунок 1.39 – Примеры изменений параметров микроциркуляторного русла добровольцев во время проведения ХПП: показатель микроциркуляции крови (а), тканевая сатурация (б), величина нутритивного кровотока (в), скорость потребления кислорода (г)

Как видно из рисунка 1.39, отклик параметров микроциркуляторного русла на холодное воздействие у добровольцев различен. Так, у добровольца №3 после оказания холодного воздействия восстановление параметра OC происходит достаточно быстро, через 5 мин значение данного параметра в 2 раза превосходит его

исходный уровень. Для добровольцев №1 и №2 характерен более длительный процесс восстановления, при этом по своему значению OC не превосходит исходный уровень. Оказание холодого воздействия у добровольца №2 вызывает возрастание, а затем значительное снижение данного параметра, что может свидетельствовать о протекающих переходных процессах и их колебательном характере.

С применением непараметрического критерия Манна-Уитни [68] проведена статистическая обработка всех полученных экспериментальных данных, оценено различие значений параметров до и после оказания холодого воздействия. Результаты предварительных экспериментальных исследований и анализа различий параметров представлены в таблице 1.6.

Таблица 1.6 – Итоговая таблица результатов предварительных экспериментальных исследований

№ п/п	Параметр	№ БТ					
		До ХПП		После ХПП			
		1	2	3	4	5	6
1	$T_t, ^\circ C$	32,9±4,1	34,5±3,1	16,8±1,2*	25,6±4,3	28,8±3,7	31,8±3,3
2	I_m , пф.ед.	19,9±3,4	21,7±2,6	15,4±3,0*	18,9±3,3	18,2±2,7	18,3±3,5
3	S_tO_2 , %	76,8±7,3	76,6±7,1	75,0±7,7	77,6±7,1	80,1±8,8	76,1±8,8
4	V_b , %	9,0±1,8	9,0±1,7	8,4±1,8	8,2±1,5	8,4±1,5	8,2±1,5
5	S_aO_2 , %	98,8±3	98,9±0,3	98,9±0,2	98,9±0,2	98,9±0,3	99,0
6	BI , отн.ед.	2,9±1,0	2,7±0,5	5,0±1,8*	3,3±0,9	3,7±1,7	3,9±1,9
7	S_vO_2 , %	29,0±14,7	25,8±12,1	35,4±12,3*	28,1±12,5	27,0±10,1	24,0±8,8
8	ET , отн.ед.	2,0±0,8	2,1±0,5	2,3±0,8	2,0±0,5	1,9±0,6	2,1±0,8
9	NT , отн.ед.	2,1±0,6	2,6±1,4	4,6±3,0*	2,9±1,3	2,7±1,2	2,1±0,5
10	MT , отн.ед.	2,8±0,7	3,2±1,4	7,0±2,7*	4,1±1,5	4,2±2,6	4,5±2,6
11	I_{mnutr} , пф.ед.	7,6±2,7	8,5±2,2	3,4±1,2*	6,3±2,2	5,8±2,3	5,6±2,4
12	OE , отн.ед.	0,71±0,15	0,74±0,13	0,64±0,19	0,72±0,13	0,73±0,10	0,76±0,07
13	OC , отн.ед.	532,9± 206,0	620,4± 165,4	219,5± 90,0*	456,4± 200,5	429,4± 201,7	430,0± 207,3

* – статистическая значимость различий параметров после холодого воздействия по отношению к параметрам до холодого воздействия с $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни

Как видно из представленных в таблице 1.6 данных, оказание холодого воздействия приводит к значительному изменению анализируемых параметров. Снижение температуры в области исследования приводит к раздражению холодых рецепторов кожи. В результате данного процесса происходит активация симпатической нервной системы, индуцирование вазоконстрикции мышечно-содержащих сосудов и уменьшение их просвета, что в совокупности приводит к уменьшению I_m ($21,7 \pm 2,6$ пф.ед. и $15,4 \pm 3,0$ пф.ед.) и перераспределению кровотока в микроциркуляторном русле.

На фоне уменьшения величины общей перфузии происходит увеличение MT ($3,2 \pm 1,4$ отн.ед. и $7,0 \pm 2,7$ отн.ед.), что свидетельствует о закрытии прекапиллярных сфинктеров и уменьшении кровообращения в капиллярах. Как следствие данных процессов, происходит увеличение BI ($2,7 \pm 0,5$ отн.ед. и $5,0 \pm 1,8$ отн.ед.), S_vO_2 ($25,8 \pm 12,1$ % и $35,4 \pm 12,3$ %) и уменьшение I_{mnutr} ($8,5 \pm 2,2$ пф.ед. и $3,4 \pm 1,2$ пф.ед.). Снижение кровотока в нутритивном русле приводит к уменьшению OC ($620,4 \pm 165,4$ отн.ед. и $219,5 \pm 90,0$ отн.ед.), в то же время значимых изменений OE не происходит ($0,74 \pm 0,13$ отн.ед. и $0,64 \pm 0,19$ отн.ед.).

На рисунке 1.40 представлены зависимости изменений комплексных параметров микроциркуляторного русла исследованных добровольцев в процессе проведения ХПП.

Как видно из этого рисунка, через 20-30 мин после холодого воздействия (БТ5) происходит нормализация колебаний кровотока, уменьшение MT ($4,2 \pm 2,6$ пф.ед.), снижение амплитуды колебаний симпатического диапазона и активация I_m ($18,2 \pm 2,7$ пф.ед.), в результате чего уменьшается BI ($3,7 \pm 1,7$ отн.ед.), увеличивается I_{mnutr} ($5,8 \pm 2,3$ пф.ед.), что приводит к возрастанию OC ($429,4 \pm 201,7$ отн.ед.).

В результате проведённых исследований у добровольца №2 на правой руке выявлена нетипичная реакция со стороны микроциркуляторного русла на холодое воздействие в форме повышенной спазмированности сосудов и в отсутствии

восстановления анализируемых параметров к окончанию ХПП. Полученные результаты подтверждены стандартной процедурой реовазографии с применением холодной пробы, проведённой в отделении функциональной диагностики БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница». У данного добровольца проба оказалась положительной справа, что может свидетельствовать о нарушениях в микроциркуляторном русле правой руки (заключение по реовазографическому исследованию приведено в Приложении Б).

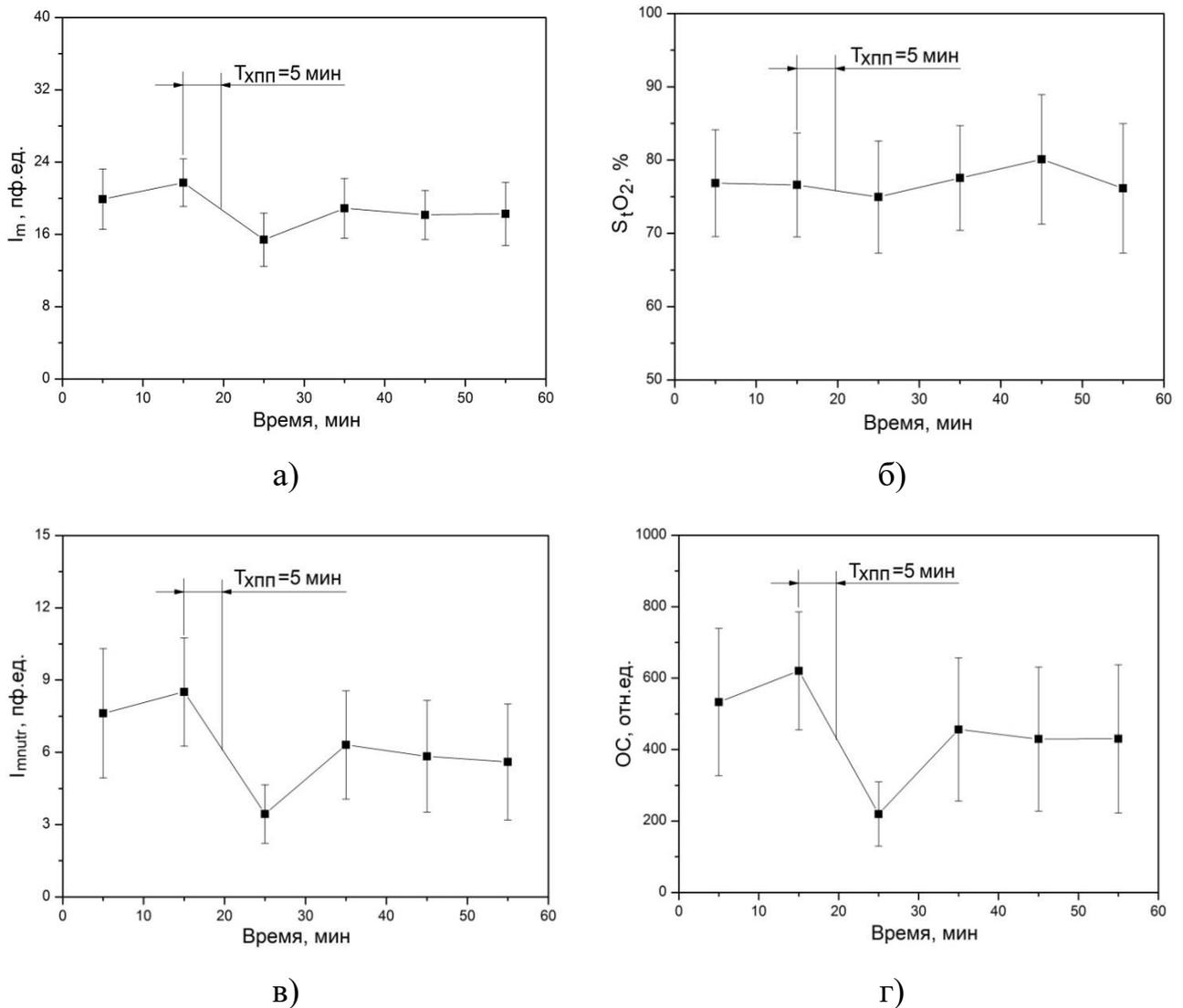


Рисунок 1.40 – Зависимости изменений комплексных параметров микроциркуляторного русла исследованных добровольцев в процессе проведения ХПП: показатель микроциркуляции крови (а), тканевая сатурация (б), величина нутритивного кровотока (в), скорость потребления кислорода (г)

Таким образом, как показали предварительные исследования, при проведении ХПП происходит изменение основных параметров микроциркуляторного русла. При этом совместное применение методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП является информативным при исследовании основных параметров микроциркуляторного русла, их резервных и адаптивных возможностей, что очень важно при оценке патогенеза различных заболеваний, связанных с нарушением микроциркуляторного русла и развитием трофических нарушений, к которым относятся РЗ.

1.12 Анализ изменений колебаний периферического кровотока при проведении холодной прессорной пробы

На следующем этапе диссертационного исследования для оценки информативности проведения анализа колебаний периферического кровотока при ХПП выполнены дополнительные экспериментальные исследования по ранее изложенной методике на условно-здоровых добровольцах ($n=32$). В исследуемую группу вошли 16 мужчин (средний возраст – $21,7 \pm 1,4$ года) и 16 женщин (средний возраст – $21,6 \pm 1,6$ года) без заболеваний сердечно-сосудистой системы, соединительной ткани, костно-мышечной системы, ведущие здоровый образ жизни (условно здоровые добровольцы). Для проведения исследований использовался анализатор микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). В процессе исследования осуществлялась регистрация параметров микроциркуляторного русла методами ЛДФ и ОТО. Далее с применением встроенного программного обеспечения LDF3 (версия 3.0.2.388) проводился вейвлет-анализ ЛДФ- и ОТО-сигналов и определялись значения амплитуд колебаний в эндотелиальном ($A_э$), нейрогенном (A_n), миогенном (A_m), дыхательном (A_d) и сердечном (A_c) частотных диапазонах [144, 145]. На рисунке 1.41 представлен пример 3D-анализа перфузии и тканевой сатурации до и после оказания холодного воздействия на одном из условно здоровых добровольцев.

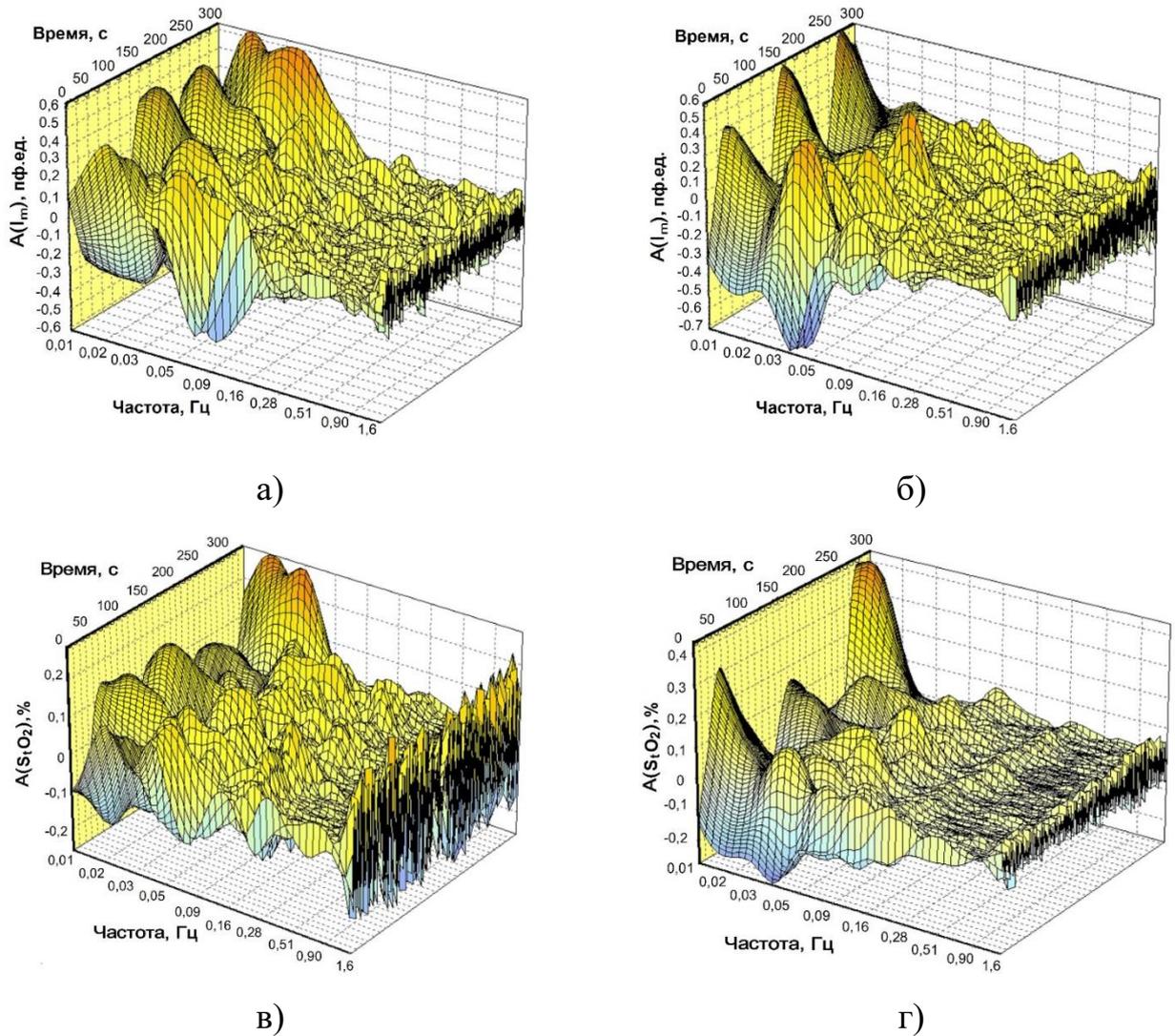


Рисунок 1.41 – Пример 3D-анализа перфузии (I_m) и тканевой сатурации (S_tO_2) до (а, в) и после (б, г) оказания холодового воздействия

На основании полученных данных производился расчёт значений нормированных амплитуд на σ и среднее значение для I_m и S_tO_2 . Нормирование амплитуд колебаний позволяет исключить влияние нестандартных условий проведения исследований и оценить выраженность колебаний в том или ином диапазоне по отношению к среднему колебательному процессу, а также определить напряжённость регуляции кровотока со стороны отдельных активных регуляторных факторов или модуляции кровотока со стороны пассивных механизмов регуляции [15].

Полученные данные анализа колебаний перфузии (I_m) статистически обработаны и сведены в итоговую таблицу 1.7, для тканевой сатурации (S_tO_2) – в таблицу

1.8. Для оценки различий значений анализируемых параметров в БТ2 и БТ3 по отношению к БТ1 применён непараметрический критерий Манна-Уитни.

Таблица 1.7 – Результаты оценки параметров колебаний перфузии (I_m)

№ п/п	Параметр	Базовый тест		
		БТ1	БТ2	БТ3
1	I_m , пф.ед.	18,0±4,5	12,0±6,2*	14,4±5,8*
2	$A_э$, пф.ед.	1,053±0,589	1,135±0,887	1,114±0,709
3	A_n , пф.ед.	0,929±0,445	0,951±0,499	1,223±0,602
4	A_m , пф.ед.	0,753±0,316	0,591±0,361*	0,782±0,398
5	$A_д$, пф.ед.	0,210±0,063	0,179±0,074*	0,193±0,083
6	A_c , пф.ед.	0,310±0,124	0,249±0,093*	0,303±0,137
7	$A_э/I_m$, отн.ед.	0,068±0,052	0,113±0,085*	0,097±0,077*
8	A_n/I_m , отн.ед.	0,059±0,038	0,098±0,060*	0,102±0,065
9	A_m/I_m , отн.ед.	0,047±0,028	0,058±0,039	0,061±0,037
10	$A_д/I_m$, отн.ед.	0,012±0,005	0,019±0,015*	0,015±0,010
11	A_c/I_m , отн.ед.	0,019±0,011	0,026±0,015*	0,026±0,016
12	$A_э/\sigma$, отн.ед.	0,520±0,128	0,449±0,145	0,473±0,163
13	A_n/σ , отн.ед.	0,475±0,135	0,440±0,195	0,542±0,118*
14	A_m/σ , отн.ед.	0,397±0,113	0,263±0,145*	0,372±0,169
15	$A_д/\sigma$, отн.ед.	0,127±0,072	0,088±0,049*	0,102±0,064
16	A_c/σ , отн.ед.	0,175±0,086	0,121±0,056*	0,153±0,068

* – статистическая значимость различий значений параметров в БТ2 и БТ3 по отношению к значениям в БТ1 с $p < 0,05$

Таблица 1.8 – Результаты оценки параметров колебаний тканевой сатурации (S_tO_2)

№ п/п	Параметр	Базовый тест		
		БТ1	БТ2	БТ3
1	2	3	4	5
1	S_tO_2 , %	72,1±6,2	71,8±10,0	71,3±6,9
2	$A_э$, %	0,819±0,456	1,105±0,863	0,973±0,685
3	A_n , %	0,642±0,309	0,738±0,485	0,851±0,550

Продолжение таблицы 1.8

1	2	3	4	5
4	A_m , %	0,407±0,169	0,354±0,208	0,464±0,281
5	A_d , %	0,105±0,058	0,082±0,053*	0,092±0,072
6	A_c , %	0,298±0,148	0,154±0,086	0,246±0,154
7	A_3/ S_tO_2 , отн.ед.	0,012±0,007	0,018±0,018	0,014±0,011
8	A_H/ S_tO_2 , отн.ед.	0,009±0,005	0,011±0,009	0,013±0,009
9	A_M/ S_tO_2 , отн.ед.	0,006±0,003	0,005±0,004	0,007±0,005
10	A_d/ S_tO_2 , отн.ед.	0,002±0,001	0,001±0,001	0,001±0,001
11	A_c/ S_tO_2 , отн.ед.	0,004±0,002	0,002±0,001*	0,004±0,002
12	A_3/σ , отн.ед.	0,531±0,143	0,505±0,165	0,556±0,157
13	A_H/σ , отн.ед.	0,434±0,137	0,396±0,198	0,508±0,162
14	A_M/σ , отн.ед.	0,296±0,124	0,200±0,121*	0,296±0,152
15	A_d/σ , отн.ед.	0,083±0,060	0,054±0,046*	0,068±0,067
16	A_c/σ , отн.ед.	0,240±0,161	0,108±0,098*	0,188±0,132

* – статистическая значимость различий значений параметров в БТ2 и БТ3 по отношению к значениям в БТ1 с $p < 0,05$

Анализ данных, полученных в результате проведения экспериментальных исследований, показал различия в адаптационных изменениях у добровольцев на оказанное холодового воздействие. При этом наибольшие изменения выявлены в параметрах, полученных с применением метода ЛДФ и вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов. Так, например, в БТ2 по отношению к БТ1 у большинства добровольцев происходит уменьшение I_m , возрастание нормированных на среднее значение I_m амплитуд колебаний эндотелиального и (или) нейрогенного диапазонов, а также снижение амплитуд колебаний в высокочастотной области спектра. Данная реакция со стороны микроциркуляторного русла связана с активацией адренергических симпатических нервных волокон в результате раздражения холодовых рецепторов [146]. Активация симпатической нервной системы приводит к индуцированию вазоконстрикции мышечно-содержащих сосудов, уменьшению их просвета, что в совокупности приводит к снижению объёма прокачиваемой крови и перераспределению энергии пульсаций по спектру [145].

Анализ параметров в БТЗ по отношению к БТ1 показал, что к окончанию ХПП у большинства добровольцев наблюдается восстановление анализируемых параметров, что может свидетельствовать о прекращении адаптивных изменений и восстановлении состояния микроциркуляторного русла.

Таким образом, анализ колебаний перфузии и тканевой сатурации позволяет проследить динамику изменений комплексных параметров микроциркуляторного русла и количественно оценить их адаптивные изменения после проведения функциональных тестов в виде ХПП, что и будет являться основой разрабатываемого метода диагностики микроциркуляторных нарушений у пациентов с РЗ [147, 148].

1.13 Выводы по главе 1

1) Ревматические болезни относят к группе социально значимых заболеваний, которыми по данным международной статистики страдают 8,4 % женщин и 5 % мужчин. Развитие РЗ вызывает поражение внутренних органов, что в совокупности с основными проявлениями заболевания приводит к инвалидизации, к потере трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни.

2) На сегодняшний день насчитывается свыше 100 нозологических форм РЗ, среди которых наибольшее распространение имеют ревматоидный артрит, системная красная волчанка, подагра, системная склеродермия, ювенильный идиопатический артрит, синдром Шегрена, спондилоартриты, ревматическая полимиалгия, ревматический и системный васкулит.

3) Этиология РЗ имеет мультифакторный характер. Микроциркуляторные нарушения являются объединяющим звеном патогенеза всех ревматических заболеваний и могут проявляться в сбое функционирования регуляторных механизмов микрососудов, расстройствах микроциркуляции крови и в архитектурной дезорганизации микрососудов. Степень вовлечённости микроциркуляторного русла в патологический процесс во многом определяет течение и прогноз ревматической болезни. При этом на долю данных внесуставных проявлений РЗ приходится 30-50 % всех смертей.

4) Микроциркуляторные нарушения провоцируют возникновение сопутствующих осложнений, которые могут приводить к ухудшению проницаемости мембран для кислорода, влекущее за собой развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов.

5) При выявлении микроциркуляторных нарушений важно оценивать общий уровень кровотока в микроциркуляторном русле, его регуляцию (колебания периферического кровотока), а также уровень насыщения крови и тканей кислородом.

6) В настоящее время выявление микроциркуляторных нарушений ограничено вследствие небольшого количества инструментальных методов исследования. Также в силу трудности одновременной оценки уровня кровотока в микроциркуляторном русле, механизмов регуляции кровотока, уровня насыщения крови и тканей кислородом, их применение в диагностическом арсенале врача является ограниченным. Кроме того, экспертная оценка вероятности ложноотрицательного результата инструментальной диагностики данными методами превышает 0,3, в то время как максимально допустимый уровень вероятности 0,2.

7) Современным требованиям практической медицины в полной мере удовлетворяют методы оптической неинвазивной диагностики – лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия, при этом их совместное применение позволяет проводить оценку колебаний периферического кровотока и тканевой сатурации, на основании анализа изменений которых делать вывод о функционировании регуляторных механизмов и состоянии микроциркуляторного русла.

8) Для диагностики микроциркуляторного русла, оценки его общего состояния, резервных и адаптивных возможностей применяют различные функциональные пробы. Для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ наиболее предпочтительной является холодовая прессорная проба, которая вызывает активацию симпатической нервной системы, индуцирование вазоконстрикции с последующей вазодилатацией.

9) На основании проведённой оценки индивидуальной variability параметров микроциркуляторного русла методами ЛДФ, ОТО и ПО в качестве области

исследования была выбрана область дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки, которая имеет наименьший разброс. Кроме того, при развитии РЗ от протекающих патологических процессов в первую очередь страдают пальцы кистей рук, что подтверждает физиологическую значимость данной области исследования.

10) Предварительные исследования с использованием методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП и оценкой колебаний периферического кровотока и тканевой сатурации показали высокую информативность при анализе комплексных параметров микроциркуляторного русла, их резервных и адаптивных возможностей, выявлении микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений, что является важным при оценке патогенеза РЗ, и поэтому предложенный подход будет являться основой разрабатываемого метода диагностики.

ГЛАВА 2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

2.1 Цель и задачи теоретических и экспериментальных исследований

Следующим этапом диссертационной работы явилось проведение теоретических и экспериментальных исследований с целью обоснования принципа диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, заключающегося в совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП, а также обоснование параметров, на которых будет базироваться модель классификации для выявления фактов наличия или отсутствия данных нарушений, и диагностических критериев выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин.

Для реализации данного этапа были сформулированы следующие задачи:

- 1) выбор и обоснование подхода анализа колебаний периферического кровотока;
- 2) выбор и обоснование режимов проведения ХПП;
- 3) проведение экспериментальных исследований микроциркуляторного русла на выборках условно здоровых добровольцев и пациентов с РЗ;
- 4) оценка и интерпретация различий измеряемых и рассчитываемых параметров в исследуемых группах.

2.2 Обоснование подхода к анализу колебаний периферического кровотока

Известно, что кровоток в микроциркуляторном русле является нестабильным и подвержен временным и пространственным вариациям, при этом колебания кровотока являются отражением изменчивости и приспособляемости к постоянно меняющимся условиям гемодинамики [98]. Для выявления основных частотных ком-

понт колебаний периферического кровотока, описанных в параграфе 1.7, в настоящее время широкое применение получили методы спектрального анализа, применение которых делает возможным проведение количественной оценки колебаний в широком диапазоне частот.

Как и большинство медицинских сигналов, сигналы, описывающие периферический кровоток, имеют сложные частотно-временные характеристики (частотное наполнение меняется во времени). Данные сигналы состоят из низкочастотных и высокочастотных компонент. Высокочастотные компоненты являются короткоживущими и хорошо локализованы по времени, низкочастотные компоненты являются долговременными и хорошо локализованы по частоте. Таким образом, для анализа данных сигналов нужен метод, который способен обеспечить хорошее разрешение как по времени, так и по частоте для разрешения как высокочастотных, так и низкочастотных компонент [149].

Для оценки нестационарных медицинских сигналов применяют ряд подходов. Первый известный подход заключается в использовании преобразования Фурье [150]:

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \cdot e^{-2i\pi\nu t} dt, \quad (2.1)$$

где ν – частота;

$x(t)$ – анализируемый сигнал;

t – время.

Экспоненциальный член в (2.1) может быть представлен как: $\cos(2\pi\nu t) + j \sin(2\pi\nu t)$.

Согласно (2.1) выделение частотной компоненты заданного во временной области сигнала осуществляется путём умножения исходного сигнала на комплексное выражение из синусов и косинусов частоты ν с последующим интегрированием полученных произведений. При этом анализируемая частота будет присутствовать в сигнале в случае, если результат интегрирования отличен от нуля, и будет тем

больше, чем большее значение принимает результат интегрирования. Стоит отметить, что интеграл в (2.1) вычисляется для каждого заданного значения ν .

Основной недостаток преобразования Фурье применительно к анализу нестационарных сигналов заключается в применении в качестве анализирующей функции моночастотных неограниченных по времени функций (синус или косинус). Таким образом, интегрирование осуществляется по всей временной оси, что не позволяет учесть время появления той или иной частоты.

Так как частотные компоненты не могут быть локализованы во времени, данный вид спектрального анализа не может быть адекватно применен для изучения нестационарной динамики периферического кровотока, в частности, для анализа отклика на проведение различных функциональных проб, когда важно оценивать изменение той или иной частотной компоненты до и после оказания функционального воздействия.

Проблемы спектрального анализа сигналов частично решаются путём перехода к так называемому оконному преобразованию Фурье (ОПФ) [151, 152], которое описывается как:

$$F_x(\nu, t) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \cdot \omega^*(t - t') e^{-2i\pi\nu t} dt, \quad (2.2)$$

где ω – оконная функция.

Отличие данного преобразования от преобразования Фурье заключается в умножении сигнала на некоторую локальную функцию, которая называется окном. В результате ОПФ оконная функция перемещается вдоль временной оси для вычисления преобразования Фурье в нескольких позициях, тем самым разбивая сигнал на отрезки, равные ширине окна, в пределах которого его можно считать стационарным. В результате перемещения окна преобразование становится зависимым от времени, что позволяет получить частотно-временное описание сигнала. Разрешающая способность данного метода также невелика, так как используемое

окно имеет фиксированную ширину и будет фильтровать локальные особенности изучаемого сигнала.

Как отмечается в работах [153, 154], данные трудности могут быть преодолены путём применения вейвлет-анализа. Благодаря хорошей приспособленности к анализу нестационарных сигналов, вейвлет-анализ позволил отказаться от применения преобразования Фурье для решения большого числа медицинских задач, в том числе и для оценки колебаний периферического кровотока [155]. Применение вейвлет-анализа позволяет определять не только частотные составляющие сигнала, но и характерные временные особенности.

Данное преобразование описывается следующим выражением [156] :

$$W_x(\nu, t) = \sqrt{\nu} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^*(\nu(t-t')) dt', \quad (2.3)$$

где ψ – анализирующий вейвлет.

Для того, чтобы функция была вейвлетом, на неё накладывают следующее ограничение – хорошая частотно-временная локализация. Хорошая локализация во временной области означает, что анализирующая функция принимает ненулевые значения в достаточно узком временном диапазоне, а хорошая локализация в частотной области означает, что в анализирующей функции присутствуют моночастотные колебания.

В основе вейвлет-анализа лежат две основные процедуры: масштабирование и сдвиг. В результате масштабирования изменяется частотная составляющая вейвлета, что обеспечивает возможность выявления различных частотных составляющих сигнала. В результате сдвига происходит перемещение вейвлета по оси времени, что позволяет выявить характерные временные особенности анализируемого сигнала.

Таким образом, вейвлет-функция имеет две переменные, которые описывают частотные (масштаб) и временные (сдвиг) характеристики. На рисунке 2.1 представлен пример масштаба и сдвига вейвлет-функции [149].

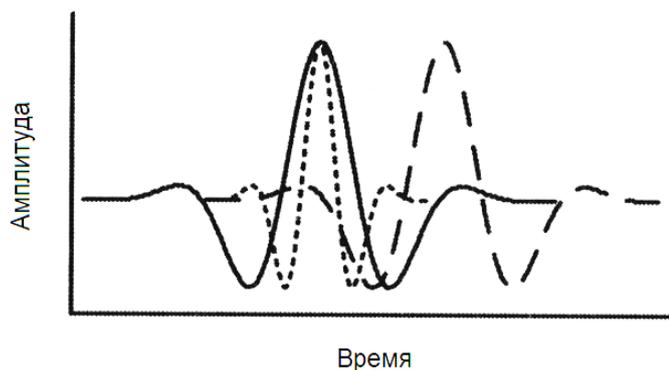


Рисунок 2.1 – Пример масштаба (точечная линия) и сдвига (пунктирная линия) вейвлет-функции

Проведение вейвлет-анализа позволяет получить набор коэффициентов, которые показывают, на сколько анализируемый сигнал совпадает с анализирующим вейвлетом на данном масштабе (для данной частоты). При этом, чтобы коэффициент был равен ± 1 , вид исследуемого сигнала должен полностью совпадать с анализирующим вейвлетом. Чем ближе сигнал к виду функции (в какой-то окрестности), тем большую величину имеет коэффициент. Таким образом, применение данного вида спектрального анализа позволяет получить поверхность в трёхмерном пространстве «частота-время-коэффициент».

В случае анализа поличастотных сигналов, к которым относятся ЛДФ- и ОТО-сигналы, можно проводить амплитудно-частотный или амплитудно-временной анализ, каждый из которых позволяет получить информацию о средней величине амплитуд колебаний в выбранном частотном диапазоне или о динамике амплитуд колебаний с заданной частотой во времени.

В настоящее время в качестве анализирующего вейвлета применяют вещественный вейвлет и комплексный вейвлет Морле. Вещественный вейвлет применяется при решении задач, где необходимо обеспечить хорошее пространственное разрешение. В случае, если задачи требуют лучшего спектрального разрешения, применяется комплексный вейвлет Морле. При исследовании колебаний периферического кровотока наиболее часто применяется комплексный вейвлет Морле [157], который имеет вид:

$$\psi(t) = e^{2\pi i t} e^{-t^2 / 2a^2}. \quad (2.4)$$

где a – параметр затухания, который характеризует ширину вейвлета.

В случае, если a больше 1, применение вейвлет-анализа обеспечивает хорошую локализацию в частотной области, при a меньше 1 – во временной. Пример ЛДФ-сигнала, зарегистрированного с кожи волярной поверхности (подушечки) дистальной фаланги среднего пальца кисти правой руки условно здорового добровольца с применением комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), и проекция коэффициентов результата вейвлет-анализа на плоскость «время-частота» с соответствующим цветовым кодированием представлены на рисунке 2.2. В качестве анализирующего вейвлета был применён комплексный вейвлет Морле (расчёты производились в программной среде MathLAB).

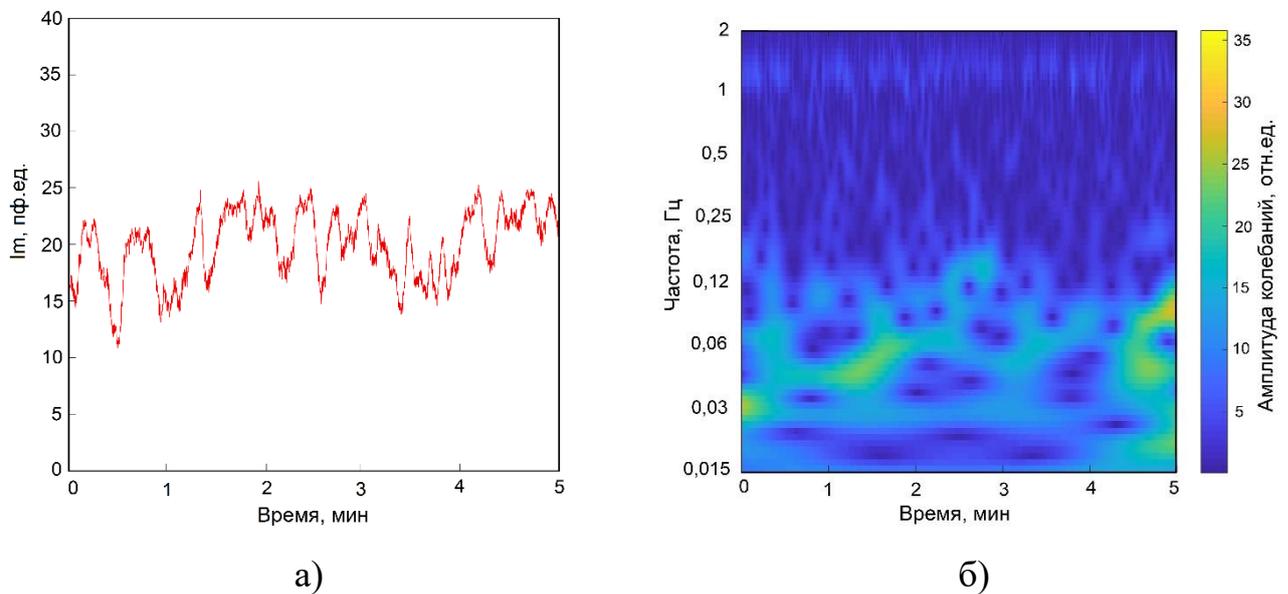


Рисунок 2.2 – Пример исходного ЛДФ-сигнала (а) и проекция поверхности вейвлет-коэффициентов (б)

Для построения глобальных вейвлет-спектров производится интегрирование вейвлет-коэффициентов по интервалу времени $[0, T]$:

$$M(\nu) = \frac{1}{T} \int_0^T |W(\nu, t)|^2 dt. \quad (2.5)$$

На основании проведённого обзора данных методов спектрального анализа и результатов ранее опубликованных работ [114, 158] для спектрального анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов наиболее приемлемым видится применение вейвлет-анализа с использованием в качестве анализирующего вейвлета комплексного вейвлета Морле. Типовой вид ЛДФ- и ОТО-сигналов и результатов их вейвлет-анализа с применением программного обеспечения LDF3 (версия 3.0.2.384) (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) представлен на рисунке 1.30.

2.3 Обоснование режима проведения холодной прессорной пробы

Как было выявлено в результате проведённого обзора функциональных проб и предварительных исследований, на сегодняшний день ХПП является широко используемым инструментом при проведении функциональной диагностики в различных областях медицины, при этом холодное воздействие приводит к значительным изменениям параметров микроциркуляторного русла.

Рассмотрим более подробно физиологические процессы, происходящие в организме человека при проведении ХПП, а также режимы их проведения, с целью обоснования выбора наиболее приемлемого для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ. Как было описано в параграфе 1.10, охлаждение при ХПП осуществляется путём полного погружения конечности в холодную воду, при этом холодное воздействие приводит к запуску различных физиологических механизмов и реакций в организме человека. На рисунке 2.3 представлен нейронный путь холодной прессорной пробы [146].

Оказание холодного воздействия при проведении пробы приводит к стимуляции терморцепторов, расположенных на поверхности кожного покрова. После раздражения терморцепторов сигнал по афферентным волокнам через спинной

мозг поступает в продолговатый мозг, веролиев мост, а также средний отдел головного мозга и достигает прессорной области – латеро-ростральной области [159]. После получения периферического стимула данная область через симпатический эфферентный путь направляет обратный сигнал. Данная реакция представляет собой симпатический разряд по отношению к сосудам и сердцу.

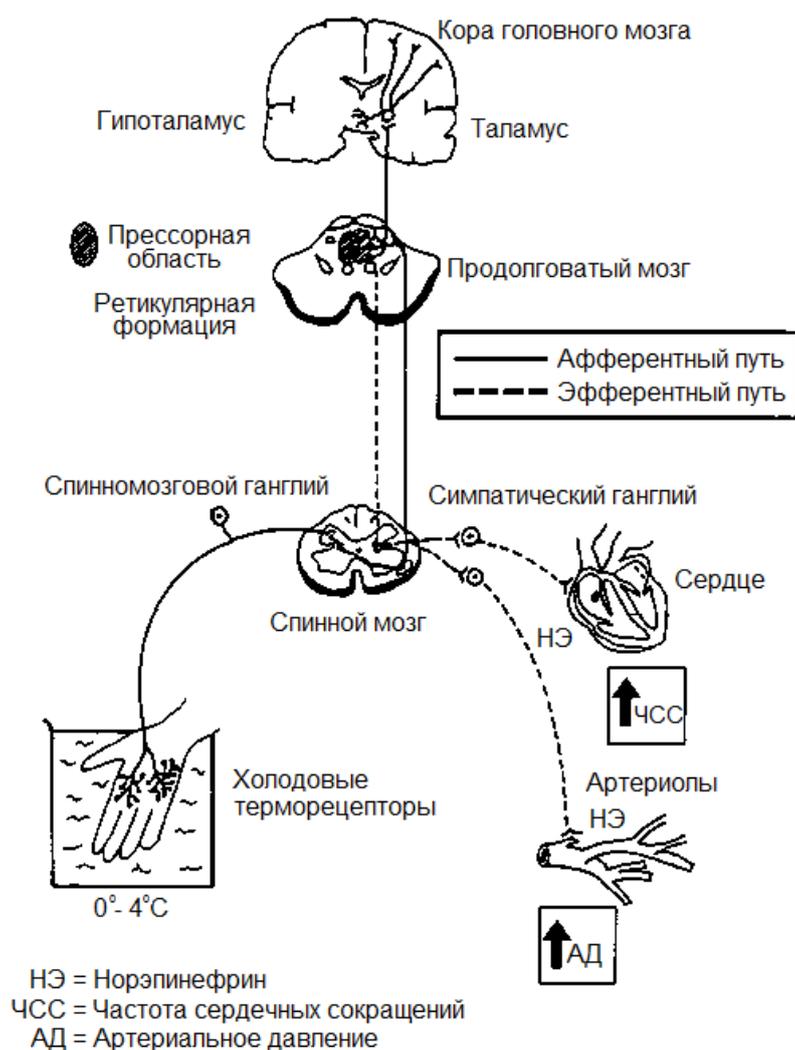


Рисунок 2.3 – Нейронный путь холодной прессорной пробы

В результате активации симпатической нервной системы происходит индуцирование вазоконстрикции мышечно-содержащих сосудов (артерий, артериол, артериоло-венулярных анастомозов), уменьшается просвет сосудов, что на фоне увеличения стимуляции сосудистых альфа-адренорецепторов и сердечных бета-адре-

норецепторов приводит к значительным изменениям параметров сердечно-сосудистой системы [160-162]. Данные изменения проявляются в форме повышения артериального давления, умеренного увеличения содержания катехоламинов плазмы крови без изменения частоты сердечных сокращений [163-165]. Однако в ряде исследований отмечается факт увеличения частоты сердечных сокращений [166-168] в ответ на воздействие холодом.

Оказание холодового воздействия приводит к возникновению холодовой вазодилатации (увеличению просвета сосудов). Данная реакция со стороны микроциркуляторного русла объясняется возникновением холодового паралича лейомиоцитов сосудистой стенки [169, 170]. В результате данного процесса сосуды теряют способность к сокращению, расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе. Увеличение объема циркулирующей в микрососудах крови вызывает рост температуры стенок сосудов, что приводит к восстановлению их сократительной способности и индуцированию очередной фазы вазоконстрикции. При длительном охлаждении может наблюдаться чередование данных фаз сокращения и расслабления сосудов [171]. ХПП является полезным инструментом оценки симпатической функции коронарных артерий и периферических артериол, целостности симпатических нервов, а также может применяться для оценки сердечной и системной гемодинамики при холодовом воздействии.

Температура раздражающего фактора при проведении ХПП может составлять от 0 до 15 °С [172], при этом было установлено, что снижение температуры охлаждающего фактора приводит к развитию болевого синдрома. С целью исключения активации ноцицепторов, первичных афферентных нейронов, активизирующихся болевым раздражителем, а также для минимизации болевых и дискомфортных ощущений вследствие наблюдаемой у пациентов с РЗ повышенной чувствительности к боли и холоду, температура воды выбрана равной 15 °С. В зависимости от задач исследования длительность охлаждения при проведении ХПП может варьироваться от нескольких мин и достигать 30 мин. Поскольку при охлаждении до 15 °С увеличение локальной температуры кожи и возникновение холодовой вазо-

дилатации сосудов происходит через 5-10 мин после начала холодого воздействия [15], чтобы зарегистрировать фазу вазоконстрикции, время экспозиции (охлаждения) выбрано равным 5 мин.

Наиболее оптимальным с позиции оценки изменений параметров микроциркуляторного русла, оценки их резервных и адаптивных возможностей при РЗ видится использование традиционного подхода в применении ХПП, который заключается в регистрации параметров до, сразу после оказания холодого воздействия и спустя какое-то время (так называемый период восстановления). Анализ опубликованных данных показывает [172], что время стабилизации всех регуляторных механизмов после оказания холодого воздействия может варьироваться от 15 до 30 мин в зависимости от температуры охлаждающего фактора и времени охлаждения. При температуре 15 °С восстановление данных процессов должно происходить в течение 15-20 мин [173-176]. На основании проведённого анализа длительность периода для восстановления в разрабатываемом методе выбираем равной 15 мин.

Установлено, что на результат проведения ХПП оказывают влияние внешние факторы, такие как температура помещения, период адаптации к данной температуре. Доказано, что изменение температуры помещения приводит к изменению температуры кожи и к росту или снижению регистрируемых параметров [177]. Наиболее оптимальной для проведения ХПП по данным обзора опубликованных работ [172] оказалась температура окружающей среды 25 °С со временем предварительной адаптации 15-20 мин. Установлено также, что приём пищи оказывает менее значимое влияние на результаты исследования, однако с целью минимизации влияния данного фактора оптимальным видится проведение исследования спустя 2 часа после приёма пищи.

2.4 Описание экспериментального оборудования

Для регистрации параметров микроциркуляторного русла использовался многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М» (рисунок 1.29) и лазерный анализатор микроциркуляции крови для

врача общей практики «ЛАКК-ОП» (рисунок 1.37а) (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Данные диагностические приборы имеют идентичные каналы измерения ЛДФ и ОТО и позволяют получать диагностическую информацию практически в одном объёме биоткани (около 1-3 мм³). Комплекс «ЛАКК-М», помимо методов ЛДФ, ОТО и ПО, реализует также метод флуоресцентной спектроскопии (ФС), который в рамках данного диссертационного исследования не применялся. Основные технические характеристики «ЛАКК-М» и «ЛАКК-ОП» представлены в таблице 2.1 (технические характеристики для ФС-канала не приводятся).

Таблица 2.1 – Основные технические характеристики МЛНДК «ЛАКК-М» и анализатора «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия)

Техническая характеристика, единица измерения	Значение	
	ЛАКК-М	ЛАКК-ОП
1	2	3
Канал ЛДФ		
Тип источника	Одномодовый полупроводниковый лазерный диод	
Длина волны, нм	1064	
Мощность излучения на выходе волокна, мВт	<3,0	
Полоса регистрации частоты доплеровского сдвига, Гц	20-24000	
Диапазон скоростей эритроцитов, мм/с	0,3-6	
Диапазон изменения выходной величины, пф.ед.	0-99	
Канал ОТО		
Тип источника	Твердотельный лазер (для зелёного света); лазерный диод (для красного света)	
Длина волны, нм	532, 635	
Мощность излучения на выходе волокна, мВт	<1,0	
Диапазон изменения выходной величины, %	0-100	
Канал ПО		
Тип источника	Светодиоды	
Длина волны, нм	660, 940	

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3
Диапазон изменения выходной величины, %	0-100	
Общие характеристики		
Питание, В (Гц)	220 (50)	
Время установки рабочего режима, мин	30	
Время непрерывной работы, ч	4	
Программное обеспечение (версия)	LDF3 (3.1.1.407)	LDF3 (3.0.2.384)
Габаритные размеры, мм	300×260×255	305×260×193
Масса, не более, кг	7	5

Перед проведением исследований согласно инструкции проводилась предварительная подготовка к работе приборов. После 30 мин стабилизационного режима проводилась калибровка каналов ЛДФ и ОТО с помощью калибровочного эталона из фторопласта. Далее осуществлялся запуск программного обеспечения и установка оптических волокон на области исследования.

При проведении исследований оптический зонд каналов ЛДФ и ОТО устанавливался на ладонной поверхности дистальной фаланги 3-го пальца кисти правой руки, датчик ПО устанавливался на 4-ом пальце кисти правой руки. Схемы экспериментальной установки во время измерения, оказания холодового воздействия и расположения датчиков на пальцах рук приведены на рисунках 2.4а, 2.4б и 2.4в соответственно.

Для контроля температуры воды и кожи в области исследования применялся бесконтактный электронный термометр «Sensitec NB401» (Sensitec, Netherlands). Внешний вид бесконтактного электронного термометра и его технические характеристики представлены на рисунке 2.5 и в таблице 2.2 соответственно.

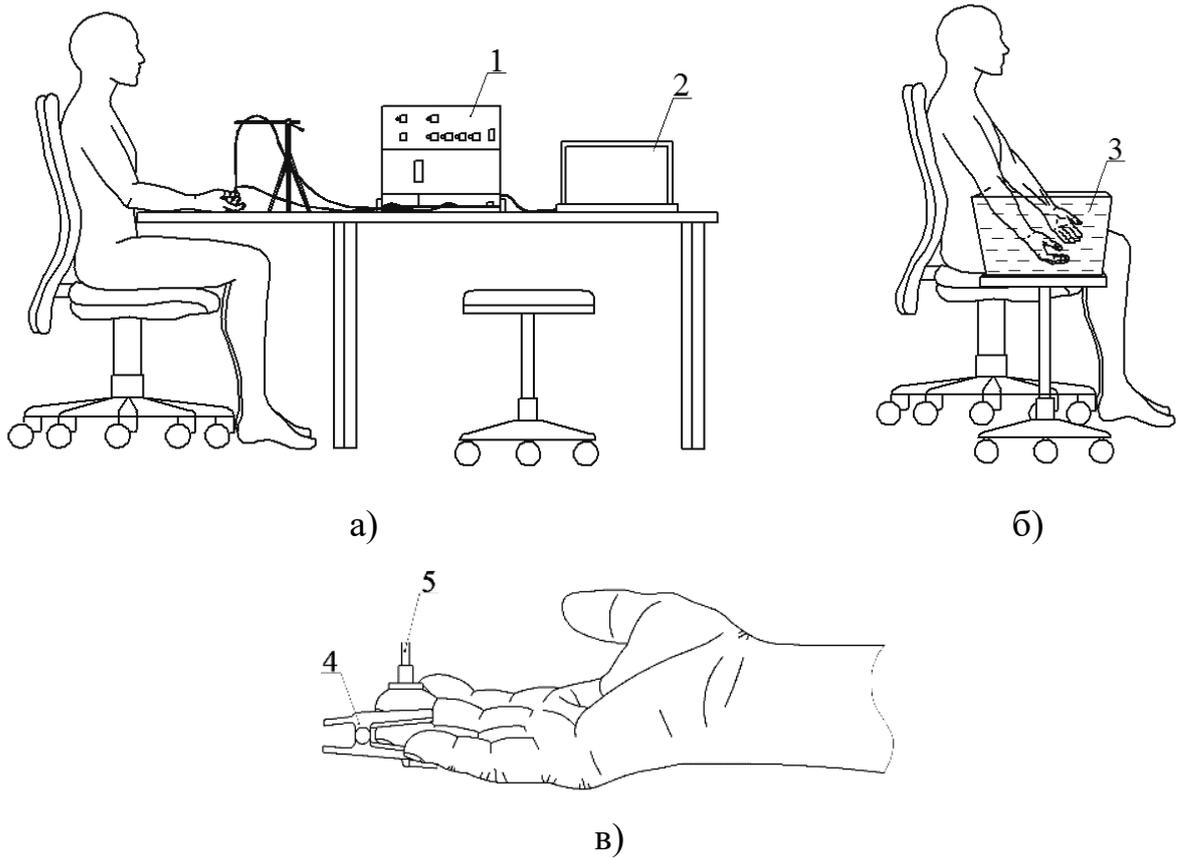


Рисунок 2.4 – Схемы экспериментальной установки во время проведения измерения (а), оказания холодового воздействия (б) и расположения датчиков на пальцах рук (в), где 1 – экспериментальное оборудование (МЛНДК «ЛАКК-М», анализатор «ЛАКК-ОП»), 2 – ПК, 3 – контейнер с водой, 4 – датчик ПО, 5 – оптический зонд каналов ЛДФ и ОТО



Рисунок 2.5 – Внешний вид бесконтактного электронного термометра «Sensitec NB401»

Таблица 2.2 – Технические характеристики бесконтактного электронного термометра «Sensitec NB401» (Sensitec, Netherlands)

Техническая характеристика, единица измерения	Значение
Тип	Инфракрасный
Способ измерения	Бесконтактный
Дисплей	ЖК-дисплей с цветовой подсветкой, изменяющейся в зависимости от температуры: красный цвет – температура высокая; зелёный – нормальная; синий – понижена
Диапазон измерения температуры тела, °С	32-42,5
Диапазон измерения температуры окружающих объектов, °С	0-60
Точность измерения, °С	0,1
Время измерения, с	0,5
Количество измерений в памяти, шт.	32
Рабочее расстояние, мм	50-150
Питание	2 батарейки типа «ААА»
Длина прибора, мм	150
Масса прибора, кг	0,16

2.5 Методика проведения экспериментальных исследований

На основании проведённого обзора и результатов предварительных экспериментов был предложен протокол исследований микроциркуляторного русла с применением методов ЛДФ, ОТО и ПО во время проведения ХПП, представленный в таблице 2.3.

ХПП осуществлялась путём полного погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой. Измерение параметров проводилось в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца. Все испытуемые находились в условиях физического и психического покоя. Исследования начинались через 2 ч после приёма

пищи с предварительной адаптацией испытуемых к температуре помещения 24-25 °С в течение 15-20 мин.

Таблица 2.3 – Протокол проведения исследований

Базовый тест (БТ)	БТ1	ХПП $T_{\text{воды}}=15\text{ }^{\circ}\text{C}$	БТ2	Период восстановления	БТ3
Длительность этапа, мин	5	5	5	15	5
Длительность исследования, мин	35				

Вид экспериментальной установки при проведении исследований во время регистрации БТ и оказания холодного воздействия представлены на рисунке 2.6.



а)



б)

Рисунок 2.6 – Вид экспериментальной установки при проведении исследований во время регистрации БТ (а) и оказания холодного воздействия (б)

Исследование микроциркуляторного русла проводилось в двух группах: контрольной и основной. В контрольную группу входили добровольцы, лица мужского ($n = 16$) и женского ($n = 16$) пола без заболеваний сердечно-сосудистой системы, соединительной ткани, костно-мышечной системы, ведущие здоровый образ жизни (условно здоровые добровольцы). Как известно [1], ревматические заболевания наиболее часто встречаются в возрастной категории от 35 лет и старше. Для того

чтобы чётко различать наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений при РЗ и обеспечить низкую вероятность проявления каких-либо нежелательных физиологических изменений микроциркуляторного русла и гарантировать максимальное состояния здоровья, в контрольную группу вошли молодые здоровые добровольцы (средний возраст в контрольной группе составил 22 ± 2 лет).

Основную группу составляли пациенты – мужчины ($n = 12$) и женщины ($n = 48$), находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница». В данную группу вошли пациенты со следующими заболеваниями: ревматоидный артрит ($n = 31$), системная красная волчанка ($n = 8$), первичный двусторонний гонартроз ($n=6$), анкилозирующий спондилоартрит ($n = 3$), подагра ($n = 2$), псориатический артрит ($n = 2$), системная склеродермия ($n = 2$), первичный остеоартроз ($n = 1$), хронический подагрический артрит ($n = 1$), хроническая ревматическая болезнь сердца ($n = 1$), идиопатический дерматополимиозит ($n = 1$), первичный генерализированный остеоартроз ($n=1$), серонегативный спондилоартрит ($n = 1$). Средний возраст в основной группе составил 55 ± 14 лет.

Основные клиничко-лабораторные показатели обследованных пациентов с РЗ представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Основные клиничко-лабораторные показатели обследованных пациентов с РЗ

Характеристика	Значение
1	2
Длительность заболевания, лет	9 (0,1-36)
Систолическое давление, мм.рт.ст.	129,1 (105-160)
Диастолическое давление, мм.рт.ст.	74,4 (56-84)
Пульс/мин	81,3 (70-90)
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	121,7 (8,0-512,0)
С-реактивный белок, мг/л	51,8 (6,0-192,0)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,4 (3,5-6,7)

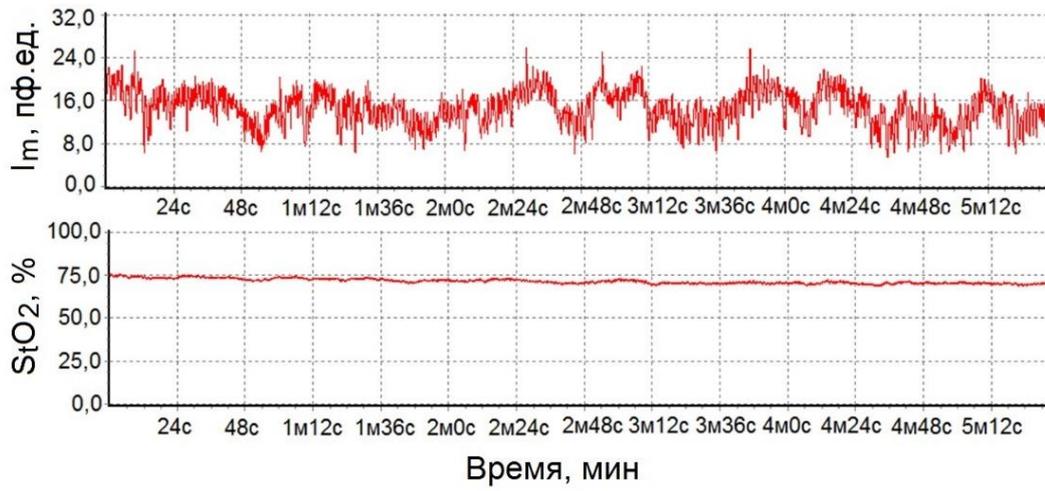
Продолжение таблицы 2.4

1	2
Гемоглобин, г/л	127,7 (91,0-155,0)
Средняя концентрация гемоглобина	0,9 (0,7-1,0)
Тромбоциты, $10^9/л$	334,0 (118,0-3850,0)
Лейкоциты, $10^9/л$	7,5 (3,0-18,7)
Лимфоциты, %	31,4 (6,0-83,0)
Моноциты, %	4,4 (1,0-31,0)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	23,1 (2,0-62,0)

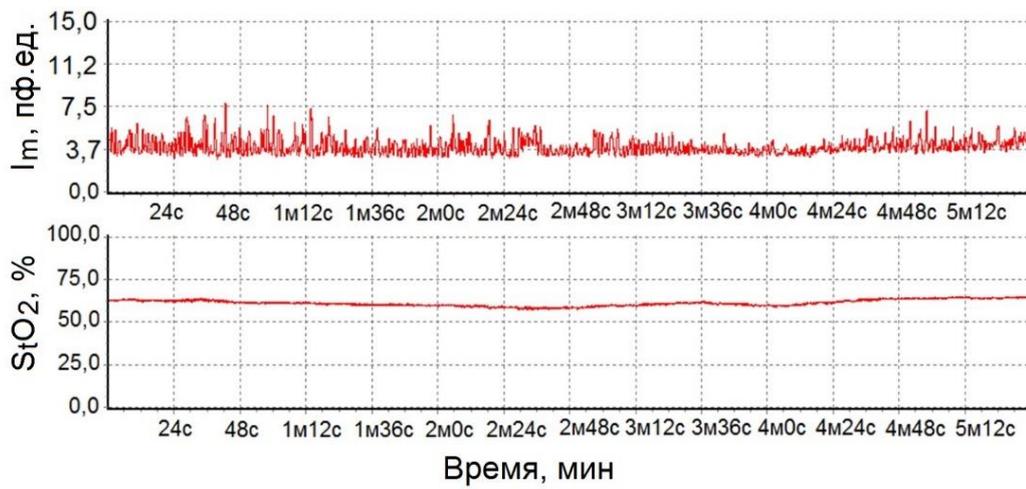
Выбор лиц в основную группу осуществлялся лечащим врачом на основании истории болезни, анализа основного и сопутствующих заболеваний, результатов ранее проведённых исследований другими методами диагностики, наличия изменений в лабораторных анализах крови (повышение лабораторных показателей, таких как ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, тромбоцитоз, анемия), а также жалоб пациентов на боли в пальцах, повышенную чувствительность пальцев к холоду и изменение их цвета при воздействии холода.

В процессе проведения экспериментальных исследований с применением методов ЛДФ, ОТО и ПО производилась регистрация основных параметров микроциркуляторного русла, а именно: показателя микроциркуляции крови (I_m), тканевой сатурации (S_tO_2), уровня объёмного кровенаполнения (V_b) и сатурации артериальной крови (S_aO_2).

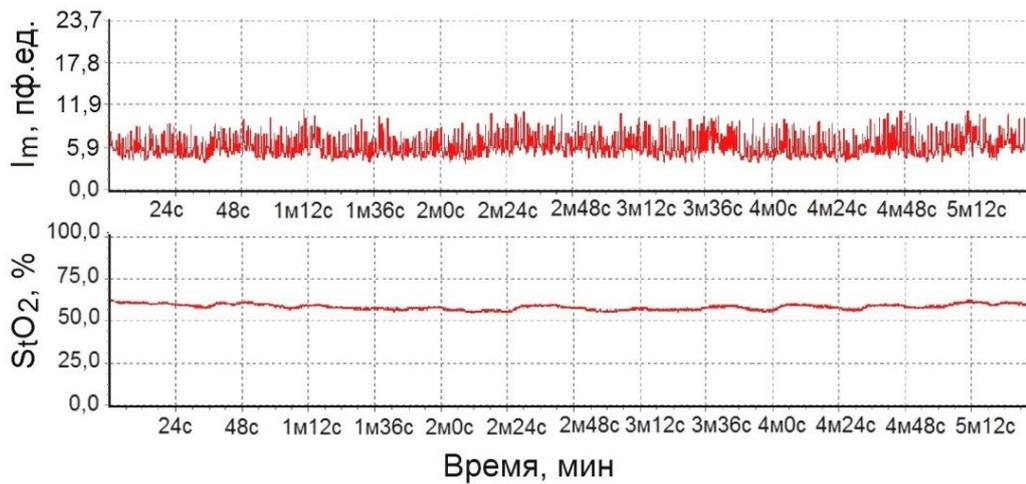
Примеры зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов (параметры I_m и S_tO_2) на пациенте с РЗ в БТ1, БТ2 и БТ3 представлены на рисунке 2.7а, 2.7б и 2.7в соответственно.



а)



б)



в)

Рисунок 2.7 – Примеры зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов на пациенте с РЗ в БТ1 (а), БТ2 (б) и БТ3 (в)

2.6 Методика расчёта комплексных параметров гемодинамики и тканевого дыхания

Совместное применение методов ЛДФ, ОТО и ПО с результатами вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов позволяет проводить расчёт и анализ комплексных параметров микроциркуляторного русла и тканевого дыхания: показателя экстракции кислорода (OE), скорости потребления кислорода (OC), венозной сатурации (S_vO_2), величины нутритивного кровотока (I_{nutr}), показателя шунтирования (BI), а также величин эндотелиального ($ЭТ$), нейрогенного ($НТ$), миогенного тонусов ($МТ$) (Приложение В. Патент РФ №582764 «Способ диагностики склонности к ангиоспазму периферического сосудистого русла»).

Как было отмечено в параграфах 1.2 и 1.7, микроциркуляторное русло представляет собой сложный анатомо-физиологический комплекс, который находится под многоуровневым контролем различных механизмов регуляции. На рисунке 2.8 представлена схема строения микроциркуляторного русла и локализация компонентов тонуса микрососудов, которые регулируют приток крови в нутритивное русло (капилляры), а также соотношение нутритивного и шунтового путей кровотока [15].

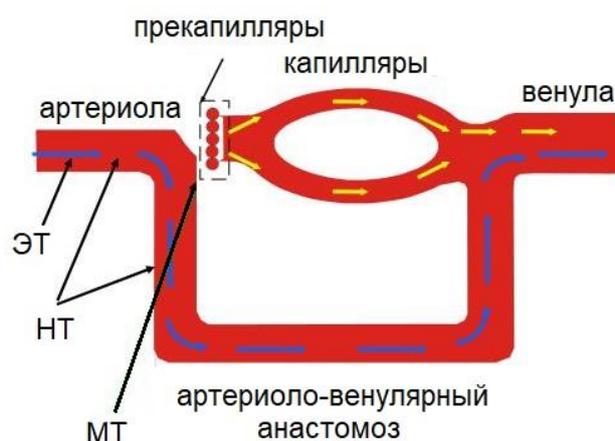


Рисунок 2.8 – Схема строения микроциркуляторного русла и локализация компонентов регуляции тонуса микрососудов

Показатель экстракции кислорода рассчитывается по данным вейвлет-анализа ОТО-сигналов и значения S_aO_2 с канала ПО согласно формуле:

$$OE = (S_aO_2 - S_vO_2) / S_aO_2, \quad (2.6)$$

где S_vO_2 – сатурация венозной крови;

S_aO_2 – сатурация артериальной крови.

Для определения значения сатурации венозной крови анализируются результаты спектрального анализа ОТО-сигналов. Если отношение амплитуды колебаний кровотока в сердечном и дыхательном диапазонах больше 1, то есть $A_c / A_d > 1$, сатурация венозной крови рассчитывается как:

$$S_vO_2 = \frac{S_tO_2}{A_c / A_d}, \quad (2.7)$$

где S_tO_2 – тканевая сатурация.

В случае резонанса колебаний в общем миогенном или дыхательных диапазонах, сатурация венозной крови рассчитывается как:

$$S_vO_2 = \frac{S_tO_2}{BI}, \quad (2.8)$$

где BI – показатель шунтирования:

$$BI = 1 + \frac{A_n}{A_m}, \quad (2.9)$$

где A_n , A_m – амплитуды колебаний в нейрогенном и миогенных диапазонах, определяемые по результатам вейвлет-анализа ОТО-сигналов.

Скорость потребления кислорода рассчитывается на основании анализа ЛДФ-сигналов и рассчитанного ранее значения венозной сатурации:

$$OC = I_{mnutr} (S_a O_2 - S_v O_2), \quad (2.10)$$

где I_{mnutr} – доля нутритивного кровотока в общем кровотоке (рисунок 2.8):

$$I_{mnutr} = I_m / BI, \quad (2.11)$$

где I_m – показатель микроциркуляции крови;

BI – показатель шунтирования, рассчитываемый по ЛДФ-сигналам и, в свою очередь, по формуле:

$$BI = BI_1 + BI_2. \quad (2.12)$$

Составляющая BI_1 рассчитывается по формуле (2.9) с применением данных ЛДФ. В случае выраженного увеличения амплитуды эндотелиальных колебаний, при расчёте показателя шунтирования амплитуда колебаний (A_n) заменяется на амплитуду колебаний (A_9).

Составляющая BI_2 учитывается при расчёте BI , если $BI_2 \geq 1$, и рассчитывается как:

$$BI_2 = A_{nacc} / A_m, \quad (2.13)$$

где A_{nacc} – максимальная амплитуда колебаний кровотока, связанная с колебаниями сердечного или дыхательного генеза;

A_m – наибольшее значение амплитуды колебаний кровотока в миогенном диапазоне.

Эндотелиальный, нейрогенный и миогенный тонусы рассчитываются с учётом данных ЛДФ следующим образом:

$$\mathcal{E}T = \sigma / A_{\mathcal{E}}, \quad (2.14)$$

$$NT = \sigma / A_n, \quad (2.15)$$

$$MT = \sigma / A_m, \quad (2.16)$$

где σ – среднеквадратическое отклонение I_m .

Как известно, процесс переноса кислорода из внешней среды в организме человека состоит из трёх основных этапов: лёгочного дыхания, транспорта газов кровью и тканевого (внутреннего) дыхания [12, 15].

Первый этап включает конвекционный транспорт в лёгочные альвеолы (вентиляция) и диффузию кислорода из альвеол в кровь лёгочных капилляров. Второй этап – конвекционный перенос кислорода кровью к тканевым микрососудам, формирующим поверхность диффузии для кислорода. Третий этап – непосредственную диффузию кислорода из микрососудов в ткани и достижение им митохондрий клеток, а также биохимическую реакцию с цитохромной системой митохондрий для синтеза АТФ [15].

При исследовании микроциркуляторного русла особое внимание уделяется оценке транспорта газов кровью и тканевому дыханию. Расчёт и анализ предлагаемых комплексных параметров делает возможным проведение оценки данных процессов. Так, параметры OE и OC определяют величину фракций кислорода, которые удаляются из артериальной крови путём диффузии в ткань, а также характеризуют состояние поверхности микрососудистого русла мельчайших артериол и капилляров, участвующих в процессе диффузии кислорода. Анализ параметров S_aO_2 , S_vO_2 и S_tO_2 позволяет оценить долю фракций кислорода в артериальной, венозной и смешанной крови, а анализ I_{mnuotr} и BI – соотношение шунтового и внешунтового

(нутритивного) путей кровотока и долю вклада каждого из путей в общий кровоток (рисунок 2.8).

Проведение анализа данных параметров совместно с анализом колебательных компонент тонусов микрососудов позволяет выявить внутренние механизмы микроциркуляторного русла, участвующие в регуляции кровотока и оказывающие непосредственное влияние на транспорт газов кровью и тканевое дыхание, а также оценить их вклад.

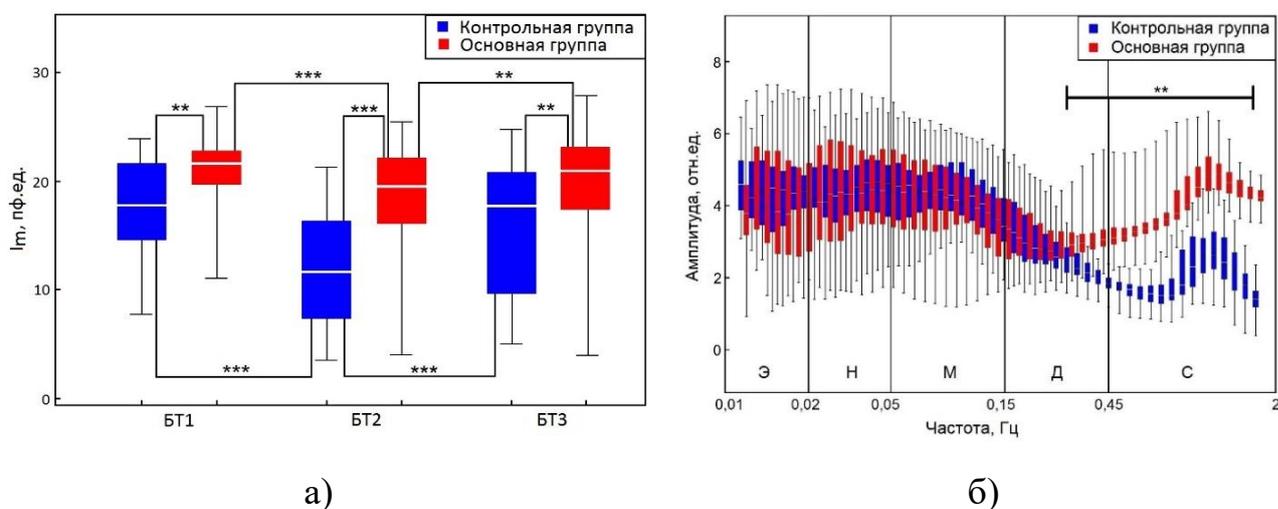
2.7 Анализ результатов экспериментальных исследований

Для оценки регуляторных механизмов проводился вейвлет-анализ зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов с применением в качестве анализирующего вейвлета комплексный вейвлет Морле, который обладает достаточным частотно-временным разрешением для задач исследования. Параметр затухания вейвлета был выбран равным 1, что обеспечивает достаточное разрешение как по времени, так и по частоте. Производился расчёт вейвлет-коэффициентов для частотного диапазона от 0,01 до 2 Гц с логарифмическим разбиением на 50 частотных поддиапазонов. Глобальные вейвлет-спектры мощности рассчитывали для обеих исследуемых групп в каждом БТ. По результатам вейвлет-анализа определялись максимальные амплитуды эндотелиальных колебаний (A_e) для частотного диапазона 0,01-0,02 Гц, нейрогенных колебаний (A_n) – 0,021-0,046 Гц, миогенных колебаний (A_m) – 0,047-0,145 Гц, колебаний, связанных с дыхательными движениями грудной клетки, (A_d) – 0,2-0,4 Гц и пульсовых колебаний, связанных с сердечными сокращениями, (A_c) – 0,8-1,6 Гц.

Принимая во внимание относительно небольшие размеры выборок, статистический анализ измеренных и рассчитанных параметров выполнен с использованием непараметрических критериев: критерия Манна-Уитни для сравнения значений между группами и критерия Вилкоксона для сравнения значений внутри одной группы.

Экспериментальные исследования показали, что у пациентов с РЗ по сравнению с условно здоровыми добровольцами наблюдаются значимые различия значений измеренных и рассчитанных параметров в процессе проведения ХПП.

Результаты анализа изменений показателя микроциркуляции крови для обеих групп в процессе проведения исследования представлены на рисунке 2.9а. Усреднённые по всем измерениям вейвлет-спектры ЛДФ-сигналов для обеих групп в БТ1 представлены на рисунке 2.9б [148].



** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$; *** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,005$

Рисунок 2.9 – Результаты анализа показателя микроциркуляции крови в БТ1, БТ2 и БТ3 (а), усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 (б)

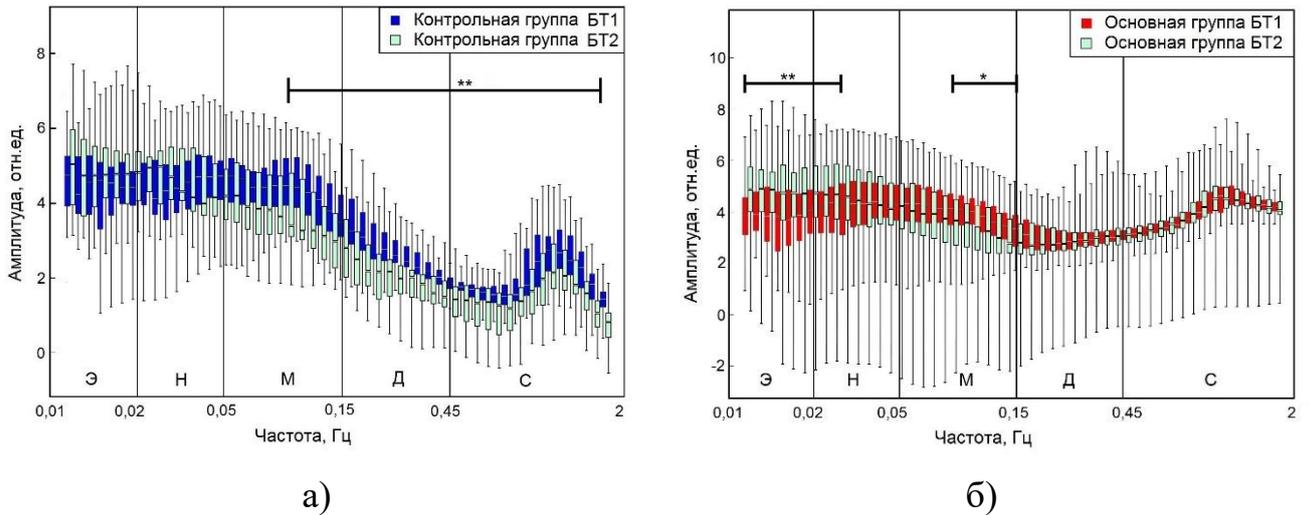
Как видно из этого рисунка, в БТ1 у пациентов с РЗ по сравнению с условно здоровыми добровольцами наблюдаются более высокие значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока. Данная реакция связана со слабой демпфирующей способностью сосудистого русла вследствие снижения эластичности сосудистой стенки и повышения её жёсткости [178, 179], а также из-за возникающих при РЗ морфологических нарушений (формирование мегакапилляров, прореживание капиллярной сети) [180, 181]. При отсутствии нарушений микроциркуляторного русла в капиллярной сети амплитуда пульсовой

волны значительно затухает, при этом энергия пульсовой волны в артериолах становится значительно выше, чем в капиллярах. В результате морфологической дезорганизации микроциркуляторного русла при РЗ происходит снижение гидродинамического сопротивления капилляров на единицу объёма прокачиваемой крови, уменьшается расход энергии на деформацию эритроцитов, большой вклад в кровоток вносят артериолы и артериоло-веноулярные анастомозы, что в совокупности вызывает повышение амплитуды пульсовых колебаний, связанных с сердечными сокращениями. Данные нарушения объясняют и более высокое значение I_m у пациентов по сравнению с условно здоровыми добровольцами в условиях покоя.

Оказание провокационного воздействия в виде холодной стимуляции (БТ2) вызывает различные реакции со стороны микроциркуляторного русла в исследуемых группах. Холодовое воздействие провоцирует значительно более сильную вазоконстрикцию (сужение) сосудов в группе условно здоровых добровольцев, что приводит к более выраженному снижению I_m (рисунок 2.9а). Снижение кровотока приводит к перераспределению энергии пульсаций по спектру. Усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 и БТ2 для исследуемых групп представлены на рисунке 2.10 [148].

В группе условно здоровых добровольцев значимые отличия в амплитудах колебаний кровотока в БТ2 по сравнению с БТ1 обнаружены на частотах выше 0,1 Гц (рисунок 2.10а). Снижение показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока в частотном диапазоне выше 0,1 Гц, связанных с миогенной, дыхательной и сердечной активностью, является наиболее характерной реакцией со стороны микроциркуляторного русла на холодное воздействие при отсутствии нарушений [182].

В группе пациентов оказание холодного воздействия вызывает уменьшение амплитуд колебаний кровотока на частоте близкой к 0,1 Гц, что говорит о сократимости гладких мышц и активации симпатической нервной системы, и рост амплитуд низкочастотных колебаний (рисунок 2.10б) [148].



* – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$

Рисунок 2.10 – Усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 и БТ2 для контрольной (а) и основной (б) групп

Преобладание низкочастотных колебаний в сочетании с высокоамплитудными колебаниями, связанными с сердечными сокращениями, свидетельствуют о дилатации (расширении) артерий и крупных артериол, что является аномальной реакцией со стороны микроциркуляторного русла на холодовую стимуляцию [15, 183]. В БТ3 в обеих группах происходит восстановление показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока, что согласуется с ранее проведёнными исследованиями [184]. Стоит отметить, что в группе пациентов амплитуда пульсовых колебаний кровотока остаётся неизменной в процессе проведения всей ХПП. Таким образом, анализ значений показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока, в том числе в высокочастотной области, при проведении ХПП может использоваться для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Результаты анализа комплексных параметров микроциркуляторного русла для обеих групп представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Результаты анализа комплексных параметров микроциркуляторного русла для обеих групп

№	Параметр	Контрольная группа			Основная группа		
		БТ1	БТ2	БТ3	БТ1	БТ2	БТ3
1	I_m , пф.ед.	17,8±4,2	11,7±5,5	15,9±5,7	20,7±3,2**	18,1±5,1***	19,5±4,8**
2	S_rO_2 , %	72,0±6,2	71,7±10,0	72,3±5,8	71,8±5,7	68,3±10,1	70,4±6,9
3	V_b , %	9,7±1,8	8,0±1,7†	8,9±1,7	9,1±2,3	8,6±2,4	8,9±2,3
4	S_aO_2 , %	98,0±0,8	98,5±0,7	98,3±0,9	98,1±1,2	97,8±2,3	97,9±2,0
5	BI , отн.ед.	2,5±0,5†	3,8±2,2	2,7±1,3 ^{vv}	4,2±1,5***	5,4± 2,2***†††	4,4± 1,6*** ^{vvv}
6	S_vO_2 , %	28,3±11,3	33,8±15,4	25,5±10,6 ^v	26,0±14,1	29,1±17,2	27,5±13,9
7	ET , отн.ед.	2,1±0,7	2,5±0,9	2,3±0,9	3,6±1,8***	2,8±1,3†	2,9±1,2*
8	NT , отн.ед.	2,2±0,6	3,4±2,8†	1,9±0,4 ^{vv}	2,8±1,3*	3,3±2,0	2,9±1,3***
9	MT , отн.ед.	2,7±0,9	5,1±3,4†††	2,2±2,3 ^{vvv}	3,5±1,4***	5,0±2,1†††	3,9± 1,6*** ^{vvv}
10	I_{mmtr} , пф.ед.	7,4±2,4	4,0±2,6†††	7,0±3,2 ^{vvv}	5,6±2,0***	3,2±2,0†††	5,2±2,5 ^{vvv}
11	OE , отн.ед.	0,71±0,12	0,66±0,16	0,74±0,11 ^v	0,74±0,14	0,70±0,18	0,71±0,12
12	OC , отн.ед.	513,9± 185,6	258,7± 185,3†††	515,2± 256,8 ^{vvv}	498,8± 154,5**	269,4± 146,5†††	365,6± 184,9*** ^{vvv}

Статистически значимые различия значений параметров после холодового воздействия (БТ2 и БТ3) по отношению к их начальным значениям (БТ1) внутри группы: † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,005$

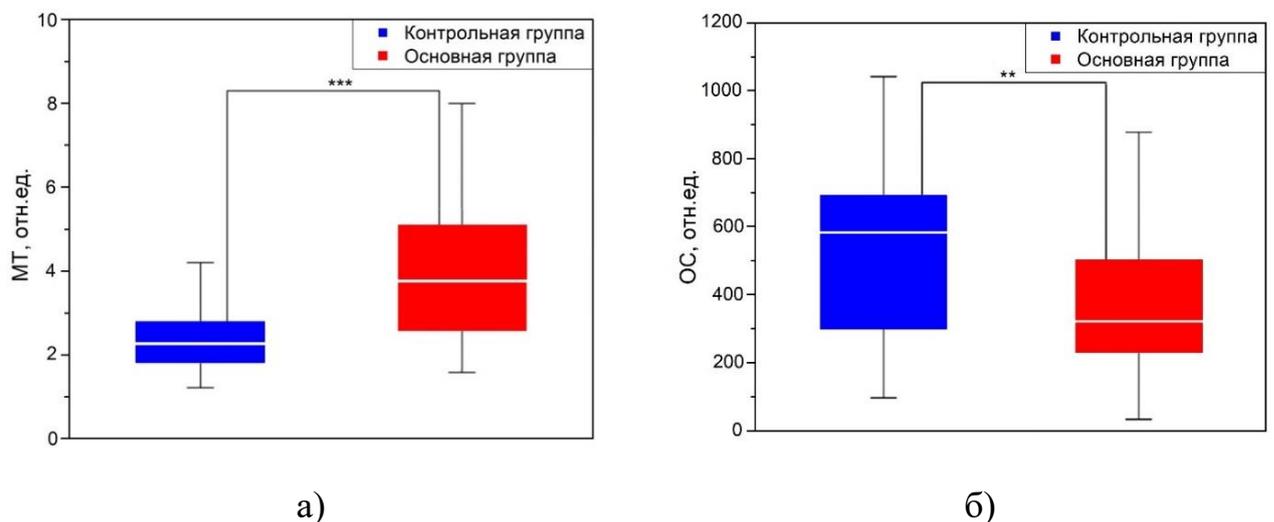
Статистически значимые различия значений параметров между БТ3 и БТ2: ^v – $p < 0,05$; ^{vv} – $p < 0,01$; ^{vvv} – $p < 0,01$;

Статистически значимые различия значений параметров между контрольной и основной группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$

Анализ комплексных параметров показал, что с точки зрения выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений, которые могут проявляться в ухудшении проницаемости мембран для кислорода и вызывать развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов, наиболее оптимальными видятся расчёт и анализ комплексных параметров – миогенного тонуса сосудов (MT) и скорости потребления кислорода (OC). Особую роль в обеспечении

кислородного обмена между кровеносной системой и тканями играют капилляры [185]. Площадь обменной поверхности капилляров и количество функционирующих капилляров конечностей определяются состоянием прекапиллярных сфинктеров. Анализ *MT* и *OC* позволяет оценить колебательную компоненту тонуса прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, определяющих перфузию в нутритивном русле, а также количественно описать процесс диффузии кислорода через стенки микрососудов [15].

Анализ комплексных параметров *MT* и *OC* между исследуемыми группами выявил значимость их различий в БТЗ (рисунок 2.11).



** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$; *** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,005$

Рисунок 2.11 – Результаты анализа миогенного тонуса сосудов (а) и скорости потребления кислорода (б) в БТЗ

Более высокий уровень *MT* в группе пациентов с РЗ в БТЗ (рисунок 2.11а) свидетельствует о закрытии прекапиллярных сфинктеров и уменьшении кровообращения в капиллярах, что при снижении I_m относительно его уровня в БТ1 является признаком повышенной спазмированности сосудистой стенки. Различие в *OC* и снижение данного параметра в группе пациентов (рисунок 2.11б) свидетельствует о возможных нарушениях поверхности микрососудистого русла мельчайших артериол и капилляров, а также на фоне повышенного миогенного тонуса – о снижении

диффундируемого через стенки сосудов кислорода, что при несвоевременной диагностике и отсутствии лечения может приводить к гипоксии, отёку тканей и появлению некробиотических процессов.

Для выявления возможных причин осложнений, сопутствующих микроциркуляторным нарушениям, предложены критерии, базирующиеся на анализе изменений MT и отношения A_c/A_o в процессе проведения исследования [129, 147, 186]. Параметр A_c/A_o рассчитывается по результатам вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов и позволяет оценить отношение кровотока артериального отдела микроциркуляторного русла к его веноулярному отделу [85]. В случае, если к окончанию экспериментального исследования происходит рост миогенного тонуса и при этом $A_c/A_o > 1$, то причина осложнений связана с повышением MT , то есть миогенная причина, а при $A_c/A_o \leq 1$ осложнения связаны с повышением миогенного тонуса и венозным застоем, то есть миогенно-застойная причина [147].

Согласно предложенным критериям выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений у 15 из 60 обследованных пациентов выявлены сопутствующие осложнения в форме склонности к ангиоспазму. В таблице 2.6 представлены результаты исследований, а также результаты анализа различий значений параметров для данной группы ($n=15$) в сравнении с контрольной, значения параметров которой представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.6 – Результаты исследований группы пациентов с выявленной склонностью к ангиоспазму ($n=15$)

№	Параметр	БТ1	БТ2	БТ3
1	2	3	4	5
1	I_m , пф.ед.	19,8±4,3	15,1±6,2 [†]	14,7±5,6 ^{†*}
2	S_tO_2 , %	68,7±6,5 [†]	64,9±12,6 [*]	69,2±6,9
3	V_b , %	8,0±1,8	8,0±2,6	9,0±2,5
4	S_aO_2 , %	98,3±0,9	96,7±4,1 [†]	97,7±3,2
5	VI , отн.ед.	4,0±1,4 [*]	5,2±2,1 ^{†*}	6,0±1,7 ^{†**}
6	S_vO_2 , %	24,1±14,5	30,1±17,1	28,6±10,5
7	ET , отн.ед.	3,1±1,8	2,9±1,2	2,8±1,4

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
8	<i>NT</i> , отн.ед.	2,9±1,3	4,0±1,7	3,2±1,4
9	<i>MT</i> , отн.ед.	3,1±0,9	5,0±1,6	5,6±1,2 ^{†††}
10	<i>I_{mnutr}</i> , пф.ед.	5,6±2,3 [*]	3,3±1,7 [†]	2,8±1,6 ^{†**}
11	<i>OE</i> , отн.ед.	0,76±0,15	0,69±0,18	0,71±0,10
12	<i>OC</i> , отн.ед.	406,3±165,3	212,7±107,9 ^{†*}	194,4±106,0 ^{†††**}

Статистически значимые различия значений параметров после холодого воздействия (БТ2 и БТ3) по отношению к их начальным значениям (БТ1) внутри группы: † – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,005$

Статистически значимые различия значений параметров между контрольной группой и группой пациентов со склонностью к ангиоспазму: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$

В группе с выявленной склонностью к ангиоспазму к окончанию экспериментальных исследований восстановление комплексных параметров микроциркуляторного русла тканевого дыхания не происходит. Данная реакция со стороны микроциркуляторного русла является результатом нарушения в балансе между вазокострикцией и вазодилатацией в сторону вазокострикции вследствие интенсивного и продолжительного спазмирования сосудистой стенки и уменьшения концентрации эндогенных вазодилататоров, действующих на эндотелий, а именно снижения синтеза NO по причине эндотелиальной дисфункции [187].

В результате данных процессов наблюдается уменьшение величины I_m и рост MT . Все эти процессы приводят к ещё большему снижению I_{mnutr} и OC . Анализ возможных причин склонности к ангиоспазму выявил их связь в большинстве случаев с повышением миогенного тонуса, лишь у двоих пациентов на фоне повышения миогенного тонуса наблюдался венозный застой.

Дальнейший анализ полученных данных и соотнесение их с диагнозом и результатами лабораторных исследований показал, что существует ряд факторов, которые указывают и подтверждают наличие у данных пациентов склонности к ангиоспазму [147].

У четырех из 15 пациентов с диагностированной склонностью к ангиоспазму

в основном диагнозе был поставлен синдром Рейно. Как известно, в основе синдрома Рейно лежит локальный дефект регуляции вазомоторных реакций, поэтому выявленное нарушение кровообращения и повышенная спазмированность является лишь его проявлением. У других пациентов на фоне основного заболевания наблюдались гематологические нарушения в виде анемии ($n=5$), что свидетельствует об уменьшении гемоглобина, а следовательно, и об ухудшении кровотока. Нарушение кровообращения и ангиоспазм могли провоцировать и системные проявления ревматоидных заболеваний в виде васкулитов ($n=3$), характеризующиеся воспалением и разрушением стенок кровеносных сосудов, в результате которых происходит сужение повреждённых сосудов, нарушение кровообращения и гибель тканей [188]. Также повышенная спазмированность сосудов могла быть результатом нарушения вазодилатации и ослабления вазодилататорных стимулов на фоне усиления активности симпатической нервной системы, которые являются одним из возможных патогенетических факторов артериальной гипертензии ($n=8$) [189].

Стоит отметить, что у некоторых пациентов наблюдалось сочетанное действие сразу нескольких описанных факторов. Лишь у одного пациента (женщины) в диагнозе не было обнаружено фактора, который мог бы привести к повышенной спазмированности. Вероятнее всего, выявленное отклонение было связано с кратковременной вспышкой вазоспастической активности на фоне эмоционального или гормонального всплеска, что характерно для лиц женского пола [190].

Таким образом, комплексные параметры MT , OC , а также A_c / A_o , могут выступать дополнительными диагностическими критериями для выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин.

По результатам проведённых экспериментальных исследований на пациентах ревматологического отделения получены Акты об использовании данных результатов в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (Приложение Г) и о внедрении их на производственной базе ООО НПП «ЛАЗМА» (Приложение Д).

2.8 Выводы по главе 2

1) Для оценки колебаний периферического кровотока выбран вейвлет-анализ с использованием в качестве анализирующего вейвлета комплексного вейвлета Морле, который обладает хорошей приспособленностью к анализу нестационарных сигналов и позволяет определять не только частотные составляющие сигнала, но и характерные временные особенности.

2) С целью исключения влияния на регистрируемый сигнал при проведении ХПП первичных афферентных нейронов, активизирующихся болевым раздражителем, а также для минимизации болевых и дискомфортных ощущений вследствие наблюдаемой у пациентов с РЗ повышенной чувствительности к боли и холоду, температура воды выбрана равной 15 °С. Для того, чтобы зарегистрировать фазу вазоконстрикции, время экспозиции (охлаждения) выбрано равным 5 мин. Остальные параметры ХПП выбраны следующими: температура помещения – 25 °С, время адаптации до проведения исследования – 15-20 мин, длительность периода восстановления после оказания холодого воздействия – 15 мин.

3) Разработан протокол исследования с одновременным применением методов ЛДФ, ОТО и ПО во время проведения ХПП, включающий в себя регистрацию 3-х базовых тестов длительностью 5 мин каждый: БТ1 регистрируется до проведения холодого воздействия, БТ2 сразу после и БТ3 – через 20 мин после её окончания. Холодое воздействие при ХПП осуществляется путём погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой.

4) Предложена методика расчёта комплексных параметров микроциркуляторного русла и тканевого дыхания, основанная на результатах измерения параметров с помощью методов ЛДФ, ОТО и ПО и вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов.

5) Согласно разработанному протоколу проведены экспериментальные исследования микроциркуляторного русла на выборках условно здоровых добровольцев (n=32) и пациентов с РЗ (n=60).

6) Выявлены значимые различия измеряемых и рассчитываемых комплексных параметров в исследуемых группах. Установлено, что у пациентов с РЗ наблюдаются более высокие значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока в БТ1, при этом амплитуда пульсовых колебаний кровотока остаётся неизменной в процессе проведения всей ХПП. Наблюдается перераспределение колебаний кровотока эндотелиального и миогенного генеза. В группе пациентов в БТ3 установлен более высокий уровень миогенного тонуса и снижение скорости потребления кислорода, что свидетельствует о закрытии прекапиллярных сфинктеров, уменьшении кровообращения в капиллярах и о возможных нарушениях поверхности микрососудистого русла мельчайших артериол и капилляров.

7) Экспериментальные исследования показали, что анализ значений показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока, в том числе в высокочастотной области, при проведении ХПП может использоваться для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

8) Анализ комплексных параметров гемодинамики и тканевого дыхания показал, что комплексные параметры MT , OC и A_c / A_o могут выступать дополнительными диагностическими критериями для выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ

3.1 Выбор подхода к построению модели классификации

Одним из главных этапов любого исследования является разделение рассматриваемой совокупности получаемых объектов на группы, объединённые по какому-либо признаку, либо отнесение каждого из анализируемой совокупности объектов к одной из групп, априорная информация о которых заранее известна, то есть этап проведения классификации.

На «входе» всех задач классификации лежит априорная информация, которая может быть представлена в форме объектов для классификации, а также в форме обучающих выборок, в которых все объекты принадлежат определённому классу. Решение данных задач позволяет получить на «выходе» результат в двух формах. При известном числе классов и их свойствах каждый из объектов классификации снабжается номером, который определяет его принадлежность к тому или иному классу. Если задача классификации сводится к выявлению числа классов и их свойств, то результат классификации представляет собой разделение объектов на определённые группы (классы) [65].

Все задачи классификации можно разделить по типу входных данных, по количеству классов, их пересечению, а также по наличию или отсутствию обучающих выборок [191].

В настоящее время в качестве входных данных в задачах классификации применяют признаковое описание, матрицу расстояний между объектами, временной ряд или сигнал, изображение или видеоряд. Наиболее распространённым типом входных данных является признаковое описание. При данном представлении объекту соответствуют признаки, которые описывают ту или иную его характеристику. Помимо собственных характеристик объекты могут описываться расстояниями до других объектов в выборке. Стоит отметить, что такое представление вход-

ных данных накладывает ограничение на применяемые для классификации подходы, поскольку лишь небольшая часть методов позволяет решить задачи классификации с описанным типом данных на входе. В случае временных рядов входные данные являются последовательностью измерений во времени, при этом каждое измерение может быть представлено в числовом или вектором виде. Задачи, в которых в качестве входных данных выступают сигналы или изображения, называются также задачами распознавания образов.

В ряде задач классификации данные на входе могут иметь более сложное представление, а именно: графы, тексты, запросы к базам данных и др. При работе с такими данными осуществляется их предварительная обработка и извлечение признаков. Обработка входных данных и приведение их к признаковому описанию или матрице расстояний между объектами значительно упрощает решение задачи классификации.

По количеству классов все задачи классификации делятся на две группы:

- двухклассовая классификация – наиболее простой тип задач, является базисом в решении сложных задач;
- многоклассовая классификация – более сложные задачи, число классов может достигать 10^3 .

С точки зрения пересечения классов выделяют:

- непересекающиеся классы – объект относится только к одному классу;
- пересекающиеся классы – объект относится сразу к нескольким классам;
- нечёткие классы – определяется степень принадлежности объекта к тому или иному классу.

Как было описано выше, априорная информация на входе решаемой задачи может быть представлена в форме объектов для классификации, а также в форме обучающих выборок. По наличию или отсутствию обучающей выборки все решаемые задачи делятся на группы обучения с учителем и без учителя, а также их комбинацию [191]. Основные типы задач по наличию обучающей выборки представлены на рисунке 3.1.

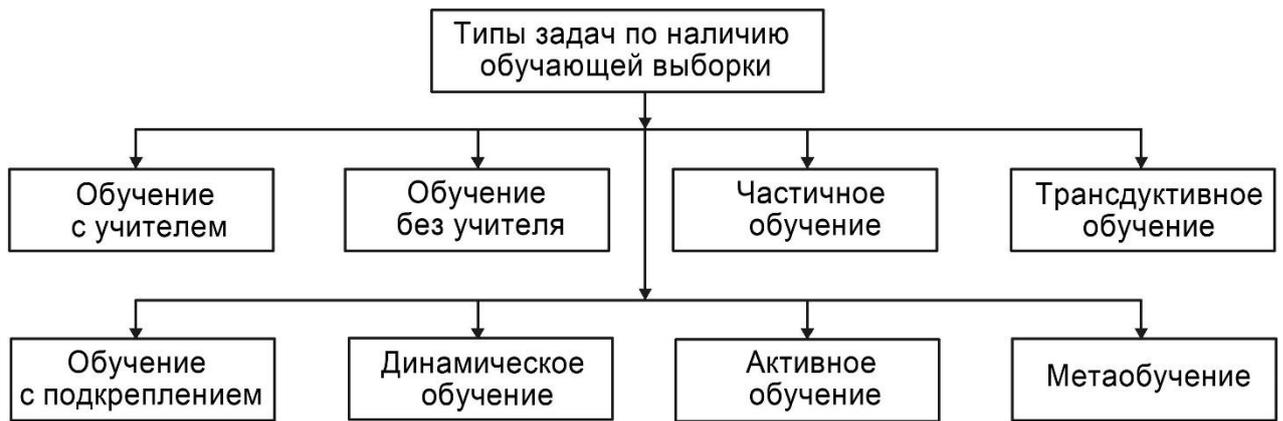


Рисунок 3.1 – Типы задач по наличию обучающей выборки

Наиболее распространёнными являются задачи обучения с учителем. В данных задачах помимо описания объектов даётся информация о конкретной группе (ответы), при этом определяется зависимость ответов от описания объектов. При обучении без учителя, так как ответы не задаются, решение заключается в поиске взаимосвязи между объектами. Задачи, в которых имеются ответы только для части объектов, относятся к задачам частичного обучения. При трансдуктивном обучении задаётся обучающая выборка, с использованием которой необходимо сделать предположение относительно выборки, подвергающейся тестированию, при этом предсказания общей закономерности является необязательным. В обучении с подкреплением учитывается фактор времени, объектами является пара из ситуации и принятого решения, а ответами – значения функционала качества, характеризующие принятые решения и их правильность. При динамическом обучении требуется немедленное принятие решений по каждому из поступающих потоком анализируемых объектов, при этом осуществляется одновременное доучивание классификатора, принимая во внимание новые объекты. Во время активного обучения имеется возможность назначения объекта, который в дальнейшем станет известен, а при метаобучении осуществляется постоянное автоматическое улучшение алгоритма, поскольку в качестве объектов используются задачи, которые были уже решены ранее.

Стоит отметить, что все задачи классификации относятся к задачам обучения с учителем и без учителя. Методы классификации при решении данных задач

можно условно разделить на следующие группы: методы статистической классификации, кластер-анализ, задачи группировки, нейронные сети. Целесообразность и эффективность применения конкретных методов классификации определяется математической постановкой задачи классификации, а также видом априорной информации [65].

При наличии некоторых самых общих предположений о законе распределения исследуемого вектора, например, о его гладкости, сосредоточенности, внутриграницных областях, и при наличии обучающей выборки применяются непараметрические методы статистической классификации. В случае, если обучающая выборка отсутствует, применяются методы классификации без обучения: кластер-анализ, таксономия, распознавание образов «без учителя», иерархические классификации [65, 192].

Если априорная информация о генеральной совокупности задана в виде параметрического семейства законов распределения вероятностей, а предварительная выборочная информация представлена обучающей выборкой, применяются методы параметрической статистической классификации. При отсутствии предварительной выборочной информации осуществляется интерпретация исследуемой генеральной совокупности как смеси генеральных совокупностей с последующим расщеплением данной смеси с помощью методов оценивания неизвестных параметров.

В случае, если различные генеральные совокупности заданы однозначным описанием соответствующих законов, классификация осуществляется путём различения статистических гипотез. В применяемых в настоящее время для решения задач классификации нейронных сетях обучение может осуществляться как при наличии, так и при отсутствии обучающей выборки.

Поскольку информация на входе решаемой в рамках данной работы задачи классификации представлена в форме априорной информации о генеральной совокупности и обучающей выборкой для выбора наиболее оптимального подхода, на котором будет базироваться модель классификации, рассмотрим особенности методов, реализующих классификацию с учётом обучающей выборки.

Первым и наиболее часто применяемым подходом к решению задач классификации при наличии обучающей выборки является подход статистической классификации, данный подход также называют дискриминантным анализом. При реализации статистической классификации наиболее часто применяется байесовская теория классификации [193].

В основе байесовской теории классификации лежит оптимальный байесовский классификатор и оценка плотностей распределения классов по выборке, используемой для обучения. Байесовский классификатор базируется на принципе максимума вероятности наступления случайного события (апостериорная вероятность) при условии, что известны данные, полученные после проведения эксперимента (апостериорные данные) [192]. Реализация байесовского классификатора сводится к вычислению функции правдоподобия и апостериорной вероятности классов. Отнесение объектов к тому или иному классу определяется апостериорной вероятностью, при этом объект получит номер того класса, значение данной вероятности для которого будет больше.

В байесовской теории классификации построение алгоритма сводится к решению двух задач. В случае, если плотности классов известны, решается задача построения оптимального классификатора, если же данная информация о плотности распределения классов отсутствует, решается задача восстановления плотностей по обучающей выборке [191].

Результатом решения первой задачи построения классификатора при известных плотностях распределения классов является алгоритм, применение которого позволяет обеспечить минимальный уровень среднего риска отнесения объекта к другому классу. Данный алгоритм может быть представлен в форме [191]:

$$a(x) = \arg \max_{y \in Y} \lambda_y P_y p_y(x), \quad (3.1)$$

где P_y – априорная вероятность, что появится объект класса y ;

$p_y(x)$ – плотность распределения классов;

λ_y – цена ошибки в случае отнесения объекта класса y в другой класс.

Значение $P_y p_y(x)$ интерпретируется как апостериорная вероятность того, что объект x принадлежит классу y . При равнозначности классов, то есть при $\lambda_y P_y = \text{const}(y)$, объект x будет отнесён к классу с наибольшей плотностью распределения в точке x .

При восстановлении плотностей классов по обучающей выборке осуществляется обратная задача, которая заключается в построении эмпирических оценок P_y и $p_y(x)$, при этом в качестве оценки P_y используется доля объектов данного класса в обучающей выборке. Решение данной задачи составляет основную сложность байесовской теории классификации.

Для восстановления плотности распределения классов в настоящее время наибольшее распространение получили три подхода (рисунок 3.2) [191].

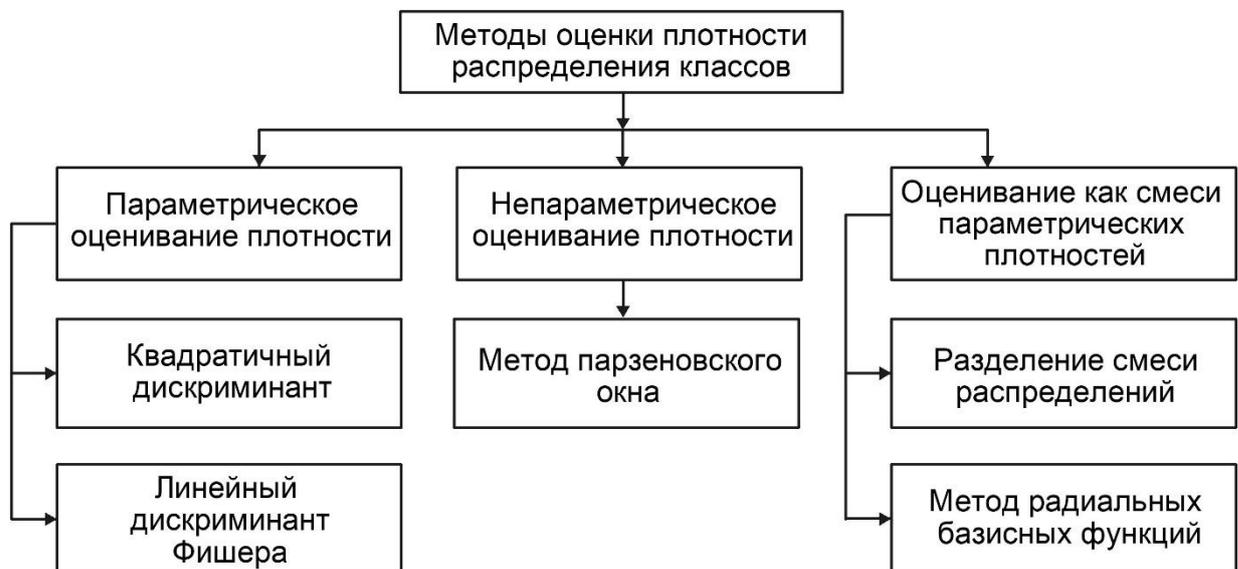


Рисунок 3.2 – Методы оценки плотности распределения классов

Первый подход основан на предположении, что плотность распределения известна с точностью до параметра. Непараметрическое оценивание плотности основывается на локальной аппроксимации плотности в окрестности классифицируемого объекта. Оценивание плотности распределения классов как смеси параметри-

ческих плотностей применяется, если функцию плотности не удаётся смоделировать параметрическим распределением, в этом случае она представляется как смесь нескольких распределений. Разнообразие подходов и методов оценки плотности распределения классов позволяет получить большое количество байесовских алгоритмов классификации [191, 192].

Ещё одним подходом при реализации статистической классификации является наивный байесовский классификатор. При применении данного классификатора делается предположение, что признаки, описывающие объекты, являются независимыми. Введение данного предположения упрощает задачу, это объясняется тем, что проведение оценки нескольких одномерных плотностей, по сравнению с одной многомерной, является более простым, однако вводимое предположение на практике является невыполнимым [191]. Данный подход может комбинироваться с одним из трёх методов оценки плотности распределения классов и в зависимости от применяемого метода может быть параметрическим и непараметрическим, при этом основным его недостатком является низкое качество классификации [65].

В отличие от наивного байесовского классификатора, основным достоинством методов, основанных на байесовском классификаторе, является их гибкость и возможность проведения обучения и определения аппроксимирующей функции для классов с небольшим количеством объектов. Байесовский классификатор легко реализуем, при этом его применение позволяет получить решение в аналитическом виде [193]. Данный подход удобен в применении в качестве эталонного при тестировании алгоритмов классификации на модельных данных. Недостаток данного подхода заключается в том, что среди применяемых методов оценки распределения плотностей классов нет лучшего, поэтому выбор метода оценки при решении практических задач осуществляется эмпирическим путём [192].

Ещё одним инструментом, в котором решение задачи классификации осуществляется при наличии обучающей выборки, являются нейронные сети (НС). На сегодняшний день НС – эффективный подход к решению задач классификации, по-

сколько генерируется большое число регрессионных моделей, как и в случае статистической классификации [194]. Данный подход применяется для соединения большого числа относительно простых элементов.

Организация и функционирование искусственной НС аналогично биологическим НС и представляет собой конструкцию, состоящую из нескольких слоёв, в каждом из которых располагается один или несколько нейронов. На рисунке 3.3 представлена структурная схема модели искусственного нейрона [194].

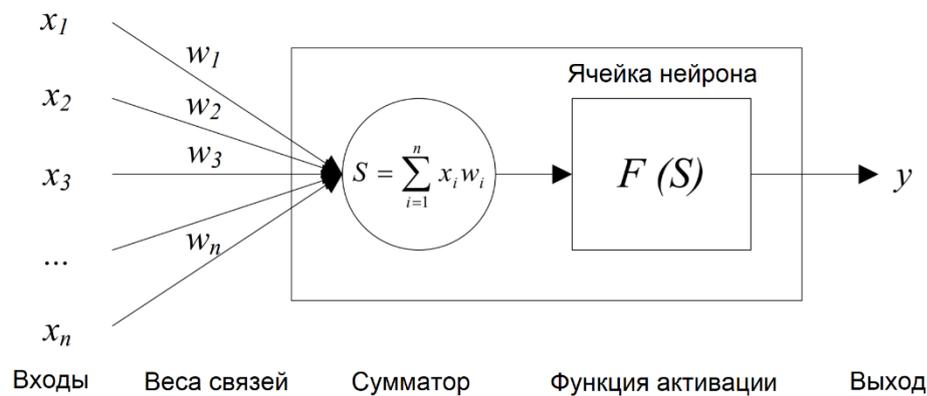


Рисунок 3.3 – Структурная схема модели искусственного нейрона

Нейрон осуществляет суммирование всех сигналов, поступающих на его вход с учётом веса связей (весовые коэффициенты) и применяет к полученной сумме некоторую функцию (активационная функция). Данная функция вычисляет сигнал на выходе искусственного нейрона, при этом в качестве аргумента на входе данной функции применяется сигнал с выхода сумматора. В качестве активационной функции применяется функция единичного скачка, сигмоидальная функция и гиперболический тангенс [195].

Стоит отметить, что при построении нейронных сетей могут применяться фиксированные связи, когда выбор весовых коэффициентов осуществляется до начала проведения обучения нейронной сети, и динамические – значения весовых коэффициентов определяются при обучении [196].

Поиск весовых коэффициентов между различными нейронами является результатом обучения НС, при этом НС делает возможным определение сложных

связей между данными на входе и выходе, а также их обобщение. Хорошо обученная НС делает возможным возвращение верного результата с учётом отсутствующих в обучающей выборке данных, а также при неполных и зашумлённых данных [195]. Таким образом, обучение при нейронных сетях сводится к построению оптимальной структуры и настройке параметров связей.

При решении задач классификации с применением нейронных сетей необходимо обеспечить соблюдение баланса между размерностью пространства признаков и количеством параметров. Если количество параметров мало, может возникнуть ситуация, когда один и тот же параметр относится к разным классам. Для решения данной проблемы необходимо увеличить размерность пространства признаков, при этом может возникнуть ситуация, что число параметров станет недостаточным для обучения. В связи с этим к подвергающимся обучению данным предъявляются требования обеспечения репрезентативности и их непротиворечивости, этап выбора и обработки данных является одним из сложнейших этапов решения задач с использованием НС [194].

В процессе проведения обучения осуществляется преобразование исходных данных к виду, в котором их можно подать на входы сети. При этом формируются обучающие пары (обучающие векторы), которые представляют собой пару из данных со входа и выхода НС. Обучающий вектор содержит по одному значению на каждый вход сети и, в зависимости от типа обучения (с учителем или без), по одному значению для каждого выхода сети. Нормировка, квантование и фильтрация применяются для улучшения восприятия НС. При этом нормировка позволяет привести данные, поступающие на вход НС, к одной размерности, квантование преобразует непрерывную величину в набор дискретных значений, а фильтрация применяется для обработки «зашумлённых» данных, для которых характерно наличие «выбросов» и пропуски.

Архитектура НС определяется слоем входных данных (нейроны, входящие первыми в реакцию с исходными данными), слоем скрытых нейронов, а также слоем выходных нейронов (определяют результат работы НС). В настоящее время

выделяют следующие модели НС: сети прямого распространения, рекуррентные НС, радиально базисные функции, самоорганизующиеся карты или сети Кохонена [194].

Основные преимущества НС заключаются в эффективности решения задач по выборкам, которые являются неполными, а также имеют пропуски и выбросы, большое количество моделей нейронных сетей делает возможным решение различных задач. Основными недостатками данного подхода являются трудности в соблюдении баланса между размерностью пространства признаков и количеством параметров, высокая вычислительная сложность процесса обучения при решении задач, связанных с большими данными, а также наличием переобучения.

Также для классификации данных при наличии обучающей выборки могут применяться подходы на основе сходства и делимости. Классификационный подход на основе сходства применяется в тех случаях, когда объекты заданы не описывающими их признаками, а попарным расстоянием между ними. Данный подход базируется на метрических алгоритмах классификации. В основе данного классификатора лежит предположение, что схожие объекты с большей частотой располагаются внутри одного класса, чем разных (гипотеза компактности) [65, 191]. Наиболее часто для реализации данного подхода применяются методы: ближайших соседей, при котором объект классификации получает номер того класса, к которому относятся ближайшие к нему объекты в обучающей выборке; парзеновского окна, основанный на предположении, что плотность выше в тех точках, рядом с которыми находится большое количество объектов выборки; потенциальных функций и др. Основным достоинством данного подхода решения задач классификации является простота реализации алгоритмов и возможность их модификации [191, 197]. Классификация на основе делимости представляет собой большую группу методов классификации, которая основана на построении разделяющей поверхности в пространстве объектов. При этом наибольшее распространение среди методов на основе делимости получили линейные классификаторы: линейный дискриминант Фишера, однослойный персептрон, логистическая регрессия и др.[191, 192]

Поскольку классы заданы небольшим количеством объектов и имеют признаковые описания, для построения модели классификации наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений, учитывая особенности рассмотренных подходов к решению задач классификации при наличии обучающей выборки, был выбран подход, основанный на статистической классификации (дискриминантный анализ), который обладает лёгкостью и простотой реализации.

3.2 Построение модели классификации с применением дискриминантного анализа

Как было отмечено в предыдущем параграфе, поскольку классы заданы небольшим количеством объектов и имеют признаковые описания, для построения модели классификации наиболее приемлемым видится применением подхода, основанного на статистической классификации, который также называют дискриминантным анализом. Применение дискриминантного анализа позволяет определить комбинацию признаков, наилучшим образом разделяющих группы объектов с минимальной вероятностью ошибки. Допустимый уровень ошибки второго рода, который был установлен путём проведения экспертного анализа с привлечением ведущих врачей-специалистов в области диагностики микроциркуляторных нарушений (Приложение А), должен составлять менее 0,2.

Алгоритм дискриминантного анализа рассматривает многомерное пространство признаков изучаемых объектов, при этом отличительной особенностью данного подхода является формирование правила, которое в наибольшей степени отражает различия между группами объектов и с применением которого новые объекты совокупности относятся к одному из существующих классов. Для формирования данного правила применён канонический дискриминантный анализ, результатом которого является дискриминантная функция, которая имеет вид [192]:

$$f(x) = \sum_1^n a_i x_i + c, \quad (3.2)$$

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).

Одной из главных трудностей дискриминантного анализа является выбор вида дискриминантной функции, а также дискриминантных переменных, наилучшим образом разделяющих рассматриваемые множества.

При проведении дискриминантного анализа должны выполняться следующие требования [191, 198]:

- 1) численное представление дискриминантных переменных;
- 2) линейная независимость дискриминантных переменных и статистическая значимость различия их значений;
- 3) нормальное распределение разделяемой на классы многомерной величины;
- 4) число объектов наблюдения должно превышать число дискриминантных переменных, как минимум, на два.

С целью определения дискриминантной функции, которая позволила бы максимально разделить рассматриваемые группы объектов с минимальной ошибкой классификации, рассмотрен набор дискриминантных переменных. Поскольку, как было описано в главе 1, нарушения микроциркуляторного русла в первую очередь проявляются в сбое функционирования регуляторных механизмов микрососудов, расстройствах микроциркуляции крови и в архитектурной дезорганизации микрососудов, для выявления данных нарушений, что также подтверждено результатами экспериментальных исследований на этапе обоснования принципа получения диагностической информации (Глава 2), наиболее приемлемым и достаточным видится применение метода ЛДФ. Поэтому в качестве $x_1 \dots x_n$ рассмотрены измеренные и рассчитанные параметры ЛДФ-сигналов в БТ1, БТ2 и БТ3, которые удовле-

творяют принципам статистической независимости и значимости различий значений в исследуемых группах, которая была подтверждена на этапе обоснования принципа получения диагностической информации (Глава 2).

В качестве x_1 применялся показатель микроциркуляции крови (I_m), в качестве x_2 – максимальная амплитуда колебаний периферического кровотока в одном из частотных диапазонов (эндотелиальном ($A_э$), нейрогенном (A_n), миогенном (A_m), дыхательном (A_d) и сердечном (A_c)), рассчитываемая из вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов. Проверка гипотезы о законе распределения многомерной величины с применением непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова [198] подтвердила соответствие случайного значения каждой из дискриминантных переменных внутри рассматриваемых групп нормальному закону распределения.

Исходные матрицы переменных для 1-й и 2-й групп имели вид:

$$X_1 = \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{2,1} \\ x_{1,2} & x_{2,2} \\ \vdots & \vdots \\ x_{1,p_1} & x_{2,p_1} \end{pmatrix}; \quad X_2 = \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{2,1} \\ x_{1,2} & x_{2,2} \\ \vdots & \vdots \\ x_{1,p_2} & x_{2,p_2} \end{pmatrix}, \quad (3.3)$$

где p_1, p_2 – количество объектов в 1-й и 2-й группах, при этом $p_1 = 32, p_2 = 60$.

Коэффициенты дискриминантной функции $a_1 \dots a_n$ вычислялись по формуле:

$$A = S_*^{-1}(\overline{X}_2 - \overline{X}_1), \quad (3.4)$$

где \overline{X}_1 и \overline{X}_2 – векторы средних значений дискриминантных переменных в 1-й и 2-й группах;

S_* – совместная ковариационная матрица;

S_*^{-1} – матрица, обратная совместной ковариационной матрице.

Установлено, что переменные в группах X_1 и X_2 для уровня значимости $\alpha=0,05$ описываются бинормальным распределением с параметрами вектора средних значений дискриминантных переменных \overline{X}_1 , \overline{X}_2 и параметрами рассеяния σ_1 , σ_2 и ρ . Для бинормального распределения матрица ковариаций вычисляется как [197]:

$$S = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ \rho\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}, \quad (3.5)$$

Совместная ковариационная матрица S_* при этом вычислялась как сумма ковариационных матриц для первой и второй групп.

Свободный член в (3.2), определяющий границу, которая разделяет в частном случае две рассматриваемые группы, рассчитывался по формуле:

$$c = -A \frac{1}{2} (\overline{X}_1 + \overline{X}_2). \quad (3.6)$$

Был произведен расчёт вектора коэффициентов дискриминантной функции и её свободного члена для каждой из комбинаций дискриминантных коэффициентов, определён вид дискриминантной функции.

В таблице 3.1 представлены векторы средних значений дискриминантных переменных \overline{X}_1 , \overline{X}_2 и параметры рассеяния σ_1 , σ_2 и ρ для исследуемых групп.

Таблица 3.1 – Векторы средних значений дискриминантных переменных \overline{X}_1 , \overline{X}_2 и параметры рассеяния σ_1 , σ_2 и ρ для исследуемых групп

Дискриминантные переменные	Контрольная группа				Основная группа			
	\overline{X}_1	σ_1	σ_2	ρ	\overline{X}_2	σ_1	σ_2	ρ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
$I_{m1}; A_{e1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 1,05 \end{pmatrix}$	4,15	0,60	-0,51	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,83 \end{pmatrix}$	3,22	0,86	-0,19

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$I_{m1}; A_{e1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 1,05 \end{pmatrix}$	4,15	0,60	-0,51	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,83 \end{pmatrix}$	3,22	0,86	-0,19
$I_{m1}; A_{n1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 0,94 \end{pmatrix}$	4,15	0,44	-0,44	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,73 \end{pmatrix}$	3,22	0,62	-0,44
$I_{m1}; A_{m1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 0,77 \end{pmatrix}$	4,15	0,31	-0,41	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,53 \end{pmatrix}$	3,22	0,32	-0,35
$I_{m1}; A_{d1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 0,21 \end{pmatrix}$	4,15	0,06	-0,06	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,33 \end{pmatrix}$	3,22	0,15	-0,06
$I_{m1}; A_{c1}$	$\begin{pmatrix} 17,73 \\ 0,31 \end{pmatrix}$	4,15	0,12	-0,34	$\begin{pmatrix} 20,7 \\ 0,75 \end{pmatrix}$	3,22	0,37	-0,30
$I_{m2}; A_{m2}$	$\begin{pmatrix} 11,74 \\ 0,61 \end{pmatrix}$	5,54	0,36	0,29	$\begin{pmatrix} 18,07 \\ 0,42 \end{pmatrix}$	5,08	0,21	0,08
$I_{m2}; A_{d2}$	$\begin{pmatrix} 11,74 \\ 0,17 \end{pmatrix}$	5,54	0,06	0,48	$\begin{pmatrix} 18,07 \\ 0,36 \end{pmatrix}$	5,08	0,27	0,03
$I_{m2}; A_{c2}$	$\begin{pmatrix} 11,74 \\ 0,24 \end{pmatrix}$	5,54	0,09	0,26	$\begin{pmatrix} 18,07 \\ 0,77 \end{pmatrix}$	5,08	0,42	-0,12
$I_{m3}; A_{n3}$	$\begin{pmatrix} 15,88 \\ 1,15 \end{pmatrix}$	5,68	0,54	-0,07	$\begin{pmatrix} 19,51 \\ 0,75 \end{pmatrix}$	4,79	0,52	-0,07
$I_{m3}; A_{m3}$	$\begin{pmatrix} 15,88 \\ 0,91 \end{pmatrix}$	5,68	0,51	0,10	$\begin{pmatrix} 19,51 \\ 0,52 \end{pmatrix}$	4,79	0,32	0,13
$I_{m3}; A_{d3}$	$\begin{pmatrix} 15,88 \\ 0,2 \end{pmatrix}$	5,68	0,08	0,3	$\begin{pmatrix} 19,51 \\ 0,32 \end{pmatrix}$	4,79	0,15	0,10
$I_{m3}; A_{c3}$	$\begin{pmatrix} 15,88 \\ 0,32 \end{pmatrix}$	5,68	0,17	-0,07	$\begin{pmatrix} 19,51 \\ 0,71 \end{pmatrix}$	4,79	0,29	0,07

Рассчитанные матрицы ковариаций для контрольной и основной групп и матрица, обратная совместной ковариационной матрице, полученные для комбинации дискриминантных переменных, представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Матрицы ковариаций для контрольной и основной групп и матрица, обратная совместной ковариационной матрице

Дискриминантные переменные	S_1	S_2	S_*^{-1}
$I_{m1}; A_{e1}$	$\begin{pmatrix} 17,24 & -1,27 \\ -1,27 & 0,35 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,34 & -1,32 \\ -1,32 & 0,74 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,04 & 0,07 \\ 0,07 & 1,02 \end{pmatrix}$
$I_{m1}; A_{n1}$	$\begin{pmatrix} 17,24 & -0,80 \\ -0,80 & 0,19 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,34 & -0,88 \\ -0,88 & 0,38 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,04 & 0,13 \\ 0,13 & 2,12 \end{pmatrix}$
$I_{m1}; A_{m1}$	$\begin{pmatrix} 17,24 & -0,53 \\ -0,53 & 0,10 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,34 & -0,36 \\ -0,36 & 0,10 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,04 & 0,19 \\ 0,19 & 5,78 \end{pmatrix}$
$I_{m1}; A_{d1}$	$\begin{pmatrix} 17,24 & 0,02 \\ 0,02 & 0,004 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,34 & -0,03 \\ -0,03 & 0,02 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,04 & 0,02 \\ 0,02 & 37,35 \end{pmatrix}$
$I_{m1}; A_{c1}$	$\begin{pmatrix} 17,24 & -0,17 \\ -0,17 & 0,01 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 10,34 & -0,35 \\ -0,35 & 0,13 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 7,16 & 0,14 \\ 0,14 & 0,04 \end{pmatrix}$
$I_{m2}; A_{m2}$	$\begin{pmatrix} 30,68 & 0,58 \\ 0,58 & 0,13 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 25,84 & 0,09 \\ 0,09 & 0,04 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & -0,07 \\ -0,07 & 6,13 \end{pmatrix}$
$I_{m2}; A_{d2}$	$\begin{pmatrix} 30,68 & 0,17 \\ 0,17 & 0,004 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 25,84 & 0,05 \\ 0,05 & 0,07 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & -0,05 \\ -0,05 & 13,46 \end{pmatrix}$
$I_{m2}; A_{c2}$	$\begin{pmatrix} 30,68 & 0,14 \\ 0,14 & 0,01 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 25,84 & -0,25 \\ -0,25 & 0,18 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & 0,01 \\ 0,01 & 5,40 \end{pmatrix}$
$I_{m3}; A_{n3}$	$\begin{pmatrix} 32,32 & 0,22 \\ 0,22 & 0,29 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 22,94 & -0,17 \\ -0,17 & 0,27 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & 0,01 \\ 0,01 & 1,78 \end{pmatrix}$
$I_{m3}; A_{m3}$	$\begin{pmatrix} 32,32 & 0,28 \\ 0,28 & 0,26 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 22,94 & 0,19 \\ 0,19 & 0,10 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & -0,02 \\ -0,02 & 2,81 \end{pmatrix}$
$I_{m3}; A_{d3}$	$\begin{pmatrix} 32,32 & 0,14 \\ 0,14 & 0,01 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 22,94 & 0,07 \\ 0,07 & 0,02 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & -0,14 \\ -0,14 & 35,35 \end{pmatrix}$
$I_{m3}; A_{c3}$	$\begin{pmatrix} 32,32 & -0,07 \\ -0,07 & 0,03 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 22,94 & 0,10 \\ 0,10 & 0,08 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,02 & -0,005 \\ -0,005 & 8,93 \end{pmatrix}$

В таблице 3.3 представлены рассчитанный вектор коэффициентов, свободный член, а также общий вид дискриминантной функции, полученные для комбинации дискриминантных переменных исследуемых групп.

Таблица 3.3 – Вектор коэффициентов A , свободный член c и общий вид дискриминантной функции

Дискриминантные переменные	A	c	Общий вид дискриминантной функции
$I_{m1}; A_{e1}$	$\begin{pmatrix} -0,11 \\ -0,03 \end{pmatrix}$	-2,01	$f(x) = -0,11I_{m1} - 0,03A_{e1} - 2,01$
$I_{m1}; A_{n1}$	$\begin{pmatrix} 0,10 \\ -0,05 \end{pmatrix}$	-1,96	$f(x) = 0,10I_{m1} - 0,05A_{n1} - 1,96$
$I_{m1}; A_{m1}$	$\begin{pmatrix} 0,08 \\ -0,85 \end{pmatrix}$	-0,99	$f(x) = 0,07I_{m1} - 0,85A_{m2} - 0,99$
$I_{m1}; A_{d1}$	$\begin{pmatrix} 0,11 \\ 0,47 \end{pmatrix}$	-3,34	$f(x) = 0,11I_{m1} + 0,47A_{d1} - 3,34$
$I_{m1}; A_{c1}$	$\begin{pmatrix} 0,17 \\ 3,53 \end{pmatrix}$	-5,24	$f(x) = 0,17I_{m1} + 3,53A_{c1} - 5,24$
$I_{m2}; A_{m2}$	$\begin{pmatrix} 0,13 \\ -1,58 \end{pmatrix}$	-1,13	$f(x) = 0,13I_{m2} - 1,58A_{m2} - 1,13$
$I_{m2}; A_{d2}$	$\begin{pmatrix} 0,10 \\ 2,18 \end{pmatrix}$	-2,12	$f(x) = 0,10I_{m2} - 2,18A_{d2} - 2,12$
$I_{m2}; A_{c2}$	$\begin{pmatrix} 0,12 \\ 2,93 \end{pmatrix}$	-3,25	$f(x) = 0,12I_{m2} + 2,93A_{c2} - 3,25$
$I_{m3}; A_{n3}$	$\begin{pmatrix} 0,06 \\ -0,67 \end{pmatrix}$	-0,45	$f(x) = 0,06I_{m3} - 0,67A_{n3} - 0,45$
$I_{m3}; A_{m3}$	$\begin{pmatrix} 0,08 \\ -1,19 \end{pmatrix}$	-0,49	$f(x) = 0,08I_{m3} - 1,19A_{m3} - 0,49$
$I_{m3}; A_{d3}$	$\begin{pmatrix} 0,05 \\ 3,68 \end{pmatrix}$	-1,87	$f(x) = 0,05I_{m3} + 3,68A_{d3} - 1,87$
$I_{m3}; A_{c3}$	$\begin{pmatrix} 0,06 \\ 3,49 \end{pmatrix}$	-2,92	$f(x) = 0,06I_{c3} + 3,49A_{c3} - 2,92$

С применением выбранного подхода (канонического дискриминантного анализа) для набора дискриминантных переменных определён общий вид дискриминантных функций, на которых будет базироваться итоговая модель классификации.

3.3 Верификация, оценка чувствительности и специфичности модели классификации

Неотъемлемым этапом при построении модели классификации является проведение её верификации. Наибольшее распространение при проведении верификации получили методы, основанные на скользящем контроле. В результате скользящего контроля исходная выборка разбивается на контрольную и обучающую подвыборки, суммарное число объектов в которых в процессе верификации остаётся неизменным. Для каждого разбиения выполняется вычисление алгоритма классификации по обучающей подвыборке, а затем с применением объектов контрольной подвыборки вычисляется средняя ошибка оценивания. Разбиение основной выборки позволяет получить независимую контрольную подвыборку, для которой средняя ошибка скользящего контроля даёт несмещённую оценку вероятности ошибки, тем самым позволяет исключить влияние переобучения, что характерно для средней ошибки на обучающей подвыборке [199, 200].

Для проведения верификации полученных дискриминантных функций был применён метод скользящего экзамена (leave-one-out), который относится к группе методов скользящего контроля [201]. При применении данного подхода исходная выборка из m объектов, где $m=p_1+p_2$, разделялась на обучающую выборку L , состоящую из $(m - 1)$ объектов, и контрольную K из 1 объекта. С учётом изменившихся матриц ковариации и вектора средних значений дискриминантных переменных вычислялись значения вектора коэффициентов дискриминантной функции, свободного члена, формировалась модифицированная дискриминантная функция, с применением которой оценивалось, к какой из двух распределяемых групп принадлежит контрольный объект.

После верификации для каждой дискриминантной функции рассчитывались значения показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp):

$$Se = \frac{e}{e + g}, \quad (3.7)$$

где e – количество пациентов, у которых выявлены микроциркуляторные нарушения при проведении исследования (истинно положительные);

g – количество пациентов, у которых не выявлены микроциркуляторные нарушения при проведении исследования (ложноотрицательные).

$$Sp = \frac{h}{h + f}, \quad (3.8)$$

где h – количество условно здоровых добровольцев, у которых выявлены микроциркуляторные нарушения при проведении исследования (ложноположительные);

f – количество условно здоровых добровольцев, у которых не выявлены микроциркуляторные нарушения при проведении исследования (подлинно отрицательные).

Также для каждой дискриминантной функции рассчитывались ошибки первого и второго рода, как $g/(e + g)$ и $f/(h + f)$ соответственно. Значения чувствительности и специфичности, а также ошибки первого и второго рода для полученных дискриминантных функций представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Значения чувствительности и специфичности, ошибки первого и второго рода для полученных дискриминантных функций

Параметр	$I_{m1},$ $A_{\partial 1}$	$I_{m1},$ $A_{н1}$	$I_{m1},$ $A_{м1}$	$I_{m1},$ $A_{\partial 1}$	$I_{m1},$ $A_{с1}$	$I_{m2},$ $A_{м2}$	$I_{m2},$ $A_{\partial 2}$	$I_{m2},$ $A_{с2}$	$I_{m3},$ $A_{н3}$	$I_{m3},$ $A_{м3}$	$I_{m3},$ $A_{\partial 3}$	$I_{m3},$ $A_{с3}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Se	0,72	0,75	0,72	0,80	0,85	0,78	0,83	0,92	0,73	0,72	0,75	0,90
Sp	0,53	0,53	0,56	0,75	0,94	0,78	0,75	0,97	0,59	0,69	0,78	0,94
Ошибка 1-го рода	0,47	0,47	0,44	0,25	0,06	0,22	0,25	0,03	0,41	0,31	0,22	0,06

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ошибка 2-го рода	0,28	0,25	0,28	0,20	0,15	0,22	0,17	0,08	0,27	0,28	0,25	0,10

С точки зрения достижения наибольшей специфичности и чувствительности в качестве наиболее приемлемой выбрана дискриминантная функция с применением в качестве дискриминантных переменных значения показателя микроциркуляции крови (I_{m2}) и амплитуды пульсовых колебаний (A_{c2}) кровотока в БТ2 (сразу после охлаждения рук). При этом ошибка 1-го рода (ложноположительный результат) составляет 0,03, а 2-го рода (ложноотрицательный результат) – 0,08, что меньше желаемого уровня ошибки (0,2), установленного в результате экспертного анализа (параграф 1.5).

3.4 Синтез итоговой модели классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях

Итоговая модель классификации, базирующаяся на выбранной дискриминантной функции, имеет вид:

$$f(x) = 0,12I_{m2} + 2,93A_{c2} - 3,25. \quad (3.9)$$

Диаграмма рассеяния значений показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока в БТ2 с нанесённой дискриминантной функцией, которая делит объекты на две группы (условно здоровые добровольцы и пациенты с РЗ) представлена на рисунке 3.4а. ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации, отображающая соотношение между её чувствительностью и специфичностью, представлена на рисунке 3.4б.

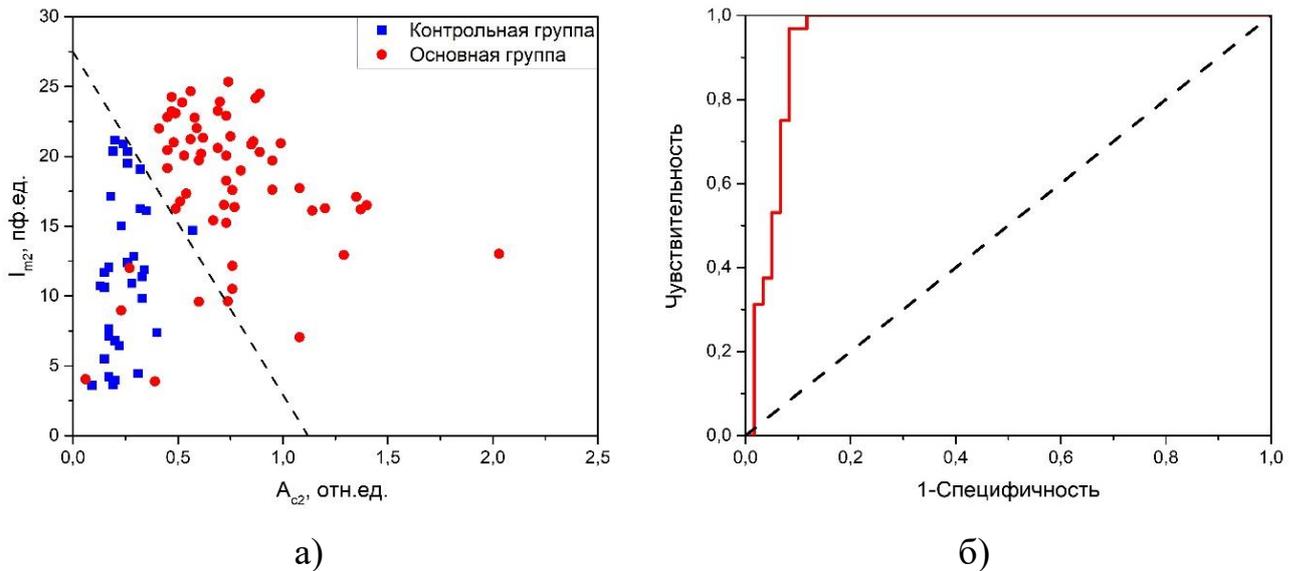


Рисунок 3.4 – Диаграмма рассеяния значений показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока в БТ2 (а), ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации (б)

Как видно из рисунка 3.4а, сдвиг вправо характеризует переход к состоянию наличия микроциркуляторных нарушений. Поскольку ROC-кривая располагается выше уровня (диагонали), соответствующего случайному угадыванию, можно говорить о высоком уровне эффективности синтезированной модели классификации.

3.5 Выводы по главе 3

1) Рассмотрены основные подходы к решению задач классификации. С учётом особенностей рассмотренных подходов, поскольку исследуемые группы заданы небольшим количеством объектов и имеют признаковые описания, для построения модели классификации наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений был выбран подход, основанный на статистической классификации (дискриминантный анализ).

2) С целью определения дискриминантной функции, которая позволила бы максимально разделить рассматриваемые группы объектов с минимальной ошибкой классификации, рассмотрен набор дискриминантных переменных, в качестве

которых рассмотрены измеренные и рассчитанные по вейвлет-анализу ЛДФ-сигналов параметры в БТ1, БТ2 и БТ3, определён вид дискриминантной функции для каждой комбинации дискриминантных переменных.

3) С применением метода скользящего экзамена проведена верификация полученных дискриминантных функций. После верификации для каждой дискриминантной функции оценена их чувствительность и специфичность.

4) С точки зрения достижения наибольшей специфичности (0,97) и чувствительности (0,92) наиболее приемлемой выбрана дискриминантная функция с применением в качестве дискриминантных переменных значения показателя микроциркуляции крови (I_{m2}) и амплитуды пульсовых колебаний (A_{c2}) периферического кровотока в БТ2 (сразу после охлаждения).

5) Вероятность ложноотрицательного результата диагностики (ошибка 2-го рода) с помощью синтезированной модели классификации составила 0,08. Полученное значение не превышает уровень вероятности 0,2, который был установлен на основе экспертного анализа.

6) Обоснованный принцип диагностики микроциркуляторных нарушений, синтезированная модель классификации, а также диагностические критерии выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин станут основой метода диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА И УСТРОЙСТВА ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

4.1 Метод диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях

На основании проведённого обзора инструментальных методов диагностики микроциркуляторных нарушений (Глава 1), проведённых теоретических и экспериментальных исследований (Глава 2) и разработанной модели классификации (Глава 3), предложен метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ. Схема алгоритма предложенного метода диагностики представлена на рисунке 4.1.

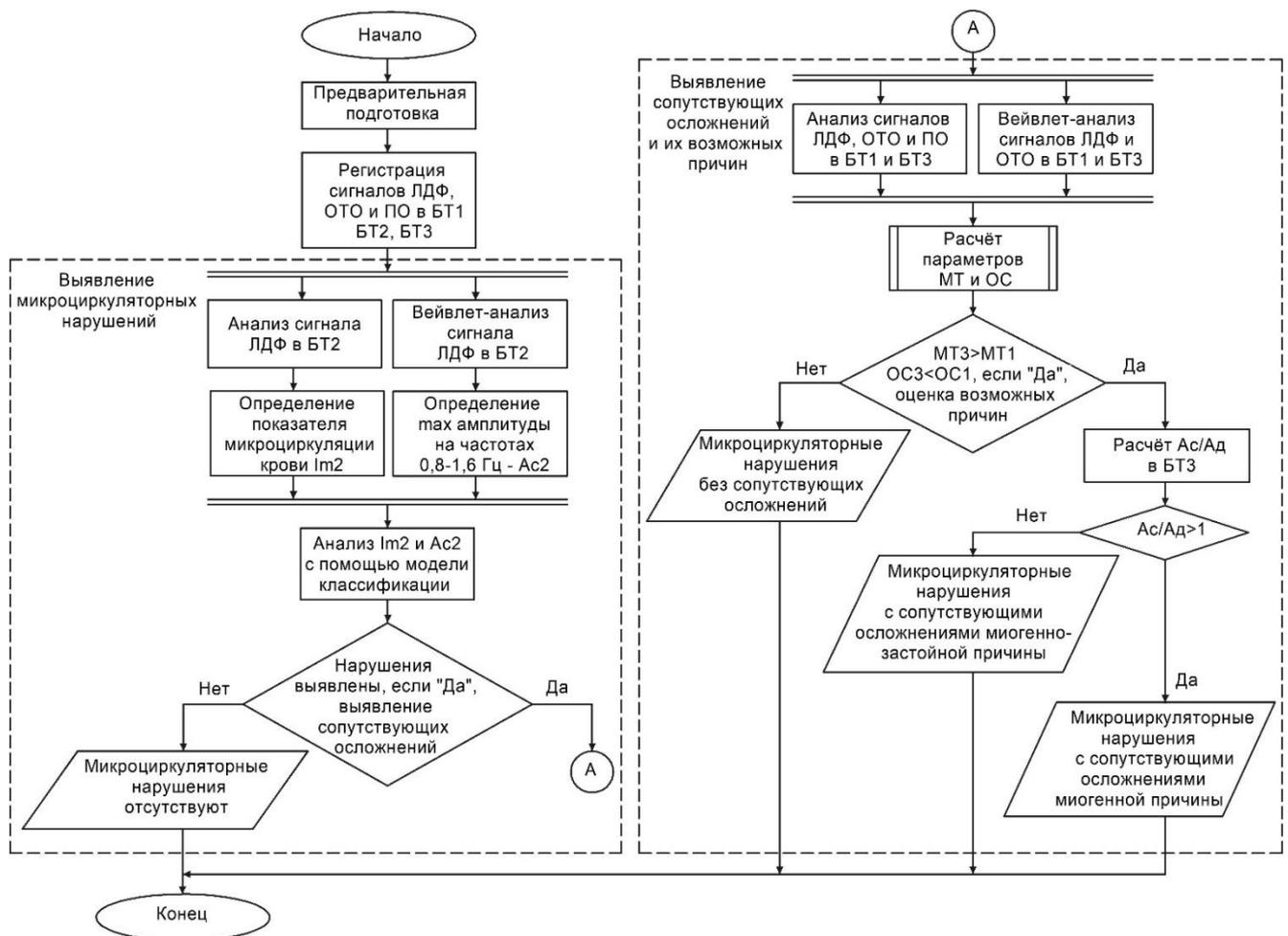


Рисунок 4.1 – Схема алгоритма диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ

Предложенный метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ заключается в одновременной регистрации сигналов методами ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП в области дистальной фаланги пальца кисти руки и последующем анализе сигналов (в том числе вейвлет-анализ), который включает в себя два основных этапа: этап выявления микроциркуляторных нарушений и этап выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин.

Перед проведением первого этапа осуществляется предварительная подготовка и непосредственная регистрация сигналов ЛДФ, ОТО и ПО в БТ1, БТ2 и БТ3.

Предварительная подготовка включает:

- информирование испытуемого о проводимом исследовании;
- предварительную подготовку к работе и калибровку прибора (ЛДФ и ОТО каналов);
- адаптацию испытуемого к условиям помещения (24-25 °С) в течение 15-20 мин;
- ввод в программу информации о пациенте и параметрах процедуры.

После предварительной подготовки реализуется непосредственная регистрация сигналов. Перед каждым БТ на область исследования устанавливаются оптический волоконный зонд прибора, реализующего методы ЛДФ, ОТО (3-й палец кисти руки) и датчик ПО (4-й палец кисти руки). После проведения регистрации параметров осуществляется их снятие. При регистрации БТ испытуемый находится в положении сидя, предплечье исследуемой руки лежит горизонтально на столе на специальной медицинской подушке на уровне сердца.

Непосредственная регистрация сигналов включает в себя следующую последовательность действий:

- регистрация БТ1 – 5 мин;
- оказание холодного воздействия – кисти рук испытуемого погружаются в ёмкость с холодной водой (15 °С) – 5 мин;
- извлечение кистей рук из ёмкости с холодной водой;
- регистрация БТ2 – 5 мин;

– восстановление параметров микроциркуляторного русла испытуемого в положении сидя, предплечье исследуемой руки лежит горизонтально на столе на уровне сердца – 15 мин;

– регистрация БТЗ – 5 мин.

В таблице 4.1 представлены основные параметры предварительной подготовки и регистрации сигналов ЛДФ, ОТО и ПО в БТ.

Таблица 4.1 – Основные параметры предварительной подготовки и регистрации сигналов ЛДФ, ОТО и ПО в БТ

Наименование параметра	Обозначение	Значение	Единица измерения
Температура помещения	$T_{помещ.}$	25	°С
Температура воды	$T_{воды}$	15	°С
Время адаптации к температуре помещения	$t_{адапт.}$	15-20	мин
Время базового теста (БТ)	t	5	мин
Время охлаждения	$t_{охл.}$	5	мин
Время периода восстановления	$t_{восстан.}$	15	мин

На этапе выявления микроциркуляторных нарушений на основании анализа ЛДФ-сигналов и результатов их вейвлет-анализа с применением модели классификации (3.9) делают вывод о наличии или отсутствии микроциркуляторных нарушений. При обнаружении микроциркуляторных нарушений реализуется второй этап, который заключается в выявлении сопутствующих осложнений и их возможных причин с применением диагностических критериев, базирующихся на расчёте и анализе комплексных параметров гемодинамики и тканевого дыхания (динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом), полученных на основании ЛДФ-, ОТО- и ПО-сигналов и результатов вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов по методике, описанной в параграфе 2.6. Производится расчёт миогенного тонуса (2.16) и скорости потребления кислорода (2.10) и сравнение значений данных па-

раметров в БТ1 и БТ3. Если к окончанию исследования не происходит восстановление данных параметров, то есть $MT_3 > MT_1$ и $OC_3 < OC_1$, делается вывод о наличии сопутствующих осложнений и производится анализ возможных причин осложнений. В случае, если к окончанию исследования происходит рост миогенного тонуса и при этом $A_c/A_d > 1$, то причина осложнений связана с повышением MT , то есть миогенная причина, а при $A_c/A_d \leq 1$ осложнения связаны с повышением миогенного тонуса и венозным застоем, то есть миогенно-застойная причина.

Предложенный метод диагностики микроциркуляторных нарушений, а также другие результаты, полученные в рамках выполнения диссертационной работы, применяются в учебном процессе ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» по направлению подготовки магистров 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Биомедицинская фотоника и электроника») при выполнении лабораторных работ в рамках дисциплины «Оптико-электронные устройства в диагностике, терапии и хирургии» (Приложение Е).

4.2 Синтез биотехнической системы диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях

С целью разработки принципов построения устройства диагностики предложена биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ (рисунок 4.2), включающая устройство диагностики, состоящее из блоков электроники и сопряжения с пациентом, персональный компьютер, оператора и пациента.

Как видно из данного рисунка, при проведении исследований после предварительной подготовки и калибровки прибора оператор с использованием персонального компьютера через блок интерфейса и/или с помощью блока ввода осуществляет ввод информации о пациенте и параметрах процедуры. Параметры процедуры через устройство управления передаются на блоки ЛДФ, ОТО, ПО и блок регулировки температуры воды. Перед началом проведения исследования и в про-

цессе его проведения оператор (или иной вспомогательный персонал) осуществляет закрепление (до регистрации БТ) и снятие (после прекращения регистрации БТ) в области исследования волоконный зонд прибора для ЛДФ- и ОТО-каналов (как правило, 3-й палец кисти руки) и датчик для канала ПО на соседнем пальце (как правило, 4-й палец), а также осуществляет заполнение блока охлаждения водой для оказания холодового воздействия при реализации ХПП.

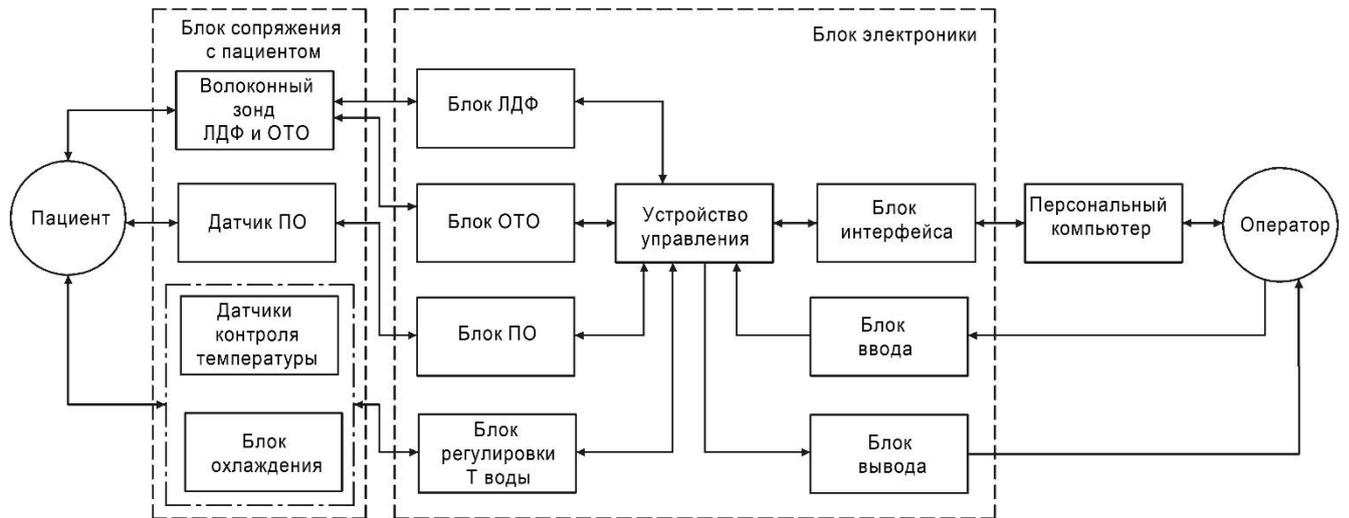


Рисунок 4.2 – Биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ

Оператор инициирует начало процедуры, а также осуществляет контроль за ходом записи и сохранением БТ в процессе проведения исследования, а также оповещает и инструктирует испытуемого в процессе проведения исследования. Холодовое воздействие осуществляется с помощью блока охлаждения путём понижения температуры воды до заданной температуры. Посредством датчика контроля температуры блок регулировки температуры воды осуществляет регистрацию текущей температуры воды и передает полученную информацию в блок охлаждения. По достижении заданной температуры устройство управления передаёт сигнал в блок вывода информации о готовности блока охлаждения. В процессе проведения охлаждения блок регулировки температуры воды обеспечивает поддержание заданной температуры.

После окончания регистрации БТ полученные с блоков ЛДФ, ОТО и ПО сигналы передаются через блок интерфейса в персональный компьютер. После регистрации БТ1, БТ2 и БТ3 согласно разработанному методу диагностики производится анализ полученных ЛДФ-сигналов и результатов их вейвлет-анализа с применением описанной модели классификации (3.9), на основании которой на блок вывода или на экран персонального компьютера выводится информация о наличии или отсутствии микроциркуляторных нарушений. При обнаружении микроциркуляторных нарушений согласно разработанному методу диагностики осуществляется дополнительный этап в виде анализа ЛДФ-, ОТО- и ПО-сигналов, вейвлет-анализ ЛДФ- и ОТО-сигналов, осуществляется расчёт диагностических критериев комплексных параметров гемодинамики и тканевого дыхания для выявления сопутствующих осложнений и их возможных причин. После расчёта всех диагностических параметров на устройство вывода информации или персональный компьютер выводится информация о наличии или отсутствии сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин.

В качестве одного из вариантов модернизации выпускаемых МЛНДК на производственной базе ООО НПП «ЛАЗМА» был внедрён принцип построения устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ (Приложение Д).

4.3 Обоснование медико-технических требований к источникам зондирующего излучения

При синтезе любой биотехнической системы важно соблюдение принципов сопряжения биологической и технической подсистем в единой функциональной системе, а именно принципа адекватности и принципа единства информационной среды. Для обеспечения принципа адекватности, который заключается в согласовании основных конструктивных параметров и «управленческих характеристик» биологических и технических элементов биотехнической системы, проведён анализ глубины проникновения зондирующего излучения для применяемых длин волн 532, 635 и 1064 нм с учётом конструктивных особенностей оптического волокна

предлагаемого диагностического устройства и оптических свойств биологического объекта.

Проведение данного анализа является важным этапом при формировании медико-технических требований, предъявляемых к предлагаемому устройству диагностики, входящему в разработанную биотехническую систему. Кроме этого, выявление типов кровеносных сосудов, участвующих в формировании ЛДФ- и ОТО-сигналов, представляется важным для правильной интерпретации получаемых данных и обоснования возможности применения предложенных диагностических критериев для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений.

Для оценки глубины проникновения лазерного излучения проведено стохастическое Монте-Карло (МК) моделирование с использованием объектно-ориентированной модели МК [202]. Применение данной модели позволяет представить и описать фотоны и структурные компоненты ткани как независимые объекты, находящиеся во взаимодействии друг с другом. Представление среды объектами (объект-фотон и объект-среда) даёт возможность проведения разработки реалистичных моделей ткани с трёхмерной вариацией биологических структур. При этом главная идея МК заключается в учёте явлений поглощения и рассеяния на всём оптическом пути движения фотона через непрозрачную среду. Для учёта поглощающих свойств каждому фотону присваивается вес, который уменьшается при прохождении фотона через среду. В случае рассеяния направление фотона меняется, при этом новое направление выбирается с учётом фазовой функции и случайного числа. Процедура заканчивается при выходе фотона из рассматриваемого объекта или при уменьшении его веса меньше определённой величины.

Моделирование глубины проникновения излучения осуществлялось с применением семислойной модели ткани, первоначально предложенной в работе [203]. В данной модели объект-среда представляется 7 слоями – роговым слоем, эпидермисом, папиллярной дермой, верхним сосудистым сплетением, ретикулярной дермой, нижним сосудистым сплетением и слоем подкожного жира. Основные параметры модели МК для данных слоёв представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Параметры модели МК [203]

Слой	Название слоя	Глубина залегания границы слоя, мкм	Номинальное кровенаполнение, %	Номинальная сатурация, %	Номинальное содержание воды, %
1	Роговой слой	20	0	0	5
2	Эпидермис	100	0	0	20
3	Папиллярная дерма	250	4	70	50
4	Верхнее сосудистое сплетение	330	30	70	60
5	Ретикулярная дерма	1830	4	70	70
6	Нижнее сосудистое сплетение	1910	10	70	70
7	Слой подкожного жира	8000	5	70	70

При расчёте коэффициентов поглощения слоёв учитывались концентрация крови C_{blood} в различных кровеносных сосудах, содержание воды C_{H_2O} и меланина C_{mel} . Коэффициенты поглощения слоёв рассчитывались как:

$$\mu_a^{Stratumcorneum}(\lambda) = (1 - C_{H_2O})\mu_a^{baseline}(\lambda) + C_{H_2O}\mu_a^{water}(\lambda), \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} \mu_a^{Epidermis}(\lambda) = & (1 - C_{H_2O}) \left(C_{mel} (B_{mel}\mu_a^{mel}(\lambda) + (1 - B_{mel})\mu_a^{ph.mel}(\lambda)) + \right. \\ & \left. + (1 - C_{mel})\mu_a^{baseline}(\lambda) \right) + C_{H_2O}\mu_a^{water}(\lambda), \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$\begin{aligned} \mu_a^{Layer}(\lambda) = & (1 - C_{H_2O}) \left((C_{blood}F_{Hb}F_{RBC}Ht) (S\mu_a^{oxy}(\lambda) + (1 - S)\mu_a^{deoxy}(\lambda)) + \right. \\ & \left. + (1 - C_{blood}F_{Hb}F_{RBC}Ht)\mu_a^{baseline}(\lambda) \right) + C_{H_2O}\mu_a^{water}(\lambda), \end{aligned} \quad (4.3)$$

где $\mu_a^{baseline}(\lambda)$ – фоновое поглощение ткани;

$\mu_a^{water}(\lambda)$ – поглощение воды;

$\mu_a^{mel}(\lambda)$ – поглощение эумеланина;

$\mu_a^{ph.mel}(\lambda)$ – поглощение феомеланина;

$\mu_a^{oxy}(\lambda)$ – поглощение оксигемоглобина;

$\mu_a^{deoxy}(\lambda)$ – поглощение дезоксигемоглобина;

B_{mel} – коэффициент соотношения фракций меланина;

F_{Hb} – объёмная доля гемоглобина в эритроците;

F_{RBC} – фракция эритроцитов, принимается равной 25 %;

Ht – гематокрит, принимается равным 45 %;

S – насыщение кислородом, принимается равным 60 %.

Для расчёта коэффициентов рассеяния учитывалось рэлеевское рассеяние и рассеяние Ми:

$$\mu_s^{Rayleigh}(\lambda) = 2,2 \cdot 10^{11} \cdot \lambda^{-4}, \quad (4.4)$$

$$\mu_s^{Mie}(\lambda) = 11,74^{11} \cdot \lambda^{-0,22}, \quad (4.5)$$

$$\mu_s^{Layer}(\lambda) = N \left(\mu_s^{Rayleigh}(\lambda) + \mu_s^{Mie}(\lambda) \right), \quad (4.6)$$

Моделирование с применением метода Монте-Карло позволяет проводить подсчёт фотонов, проходящих через заданный объём биологической ткани, а также фотонов, детектируемых заданной геометрией приёмника. В данном расчёте моделирование проводилось на объёмной сетке с шагом 2 мкм. Количество фотонов взято равным 10^6 . Приёмное волокно было задано следующими параметрами: диаметры зондирующего и приёмного волокон – 400 мкм, приёмный апертурный угол – 0,22, расстояние между волокнами – 1 мм. Нормирование количества фотонов, которые проходят через заданную ячейку области моделирования, на уровень шума

детектора позволяет построить качественную оценку объёмного распределения величины сигнал-шум по объёму моделируемой ткани.

На рисунке 4.3 представлен результат моделирования глубины проникновения излучения в соответствии с описанными выше параметрами моделирования для длин волн 532 и 635 нм, применяемые в канале ОТО.

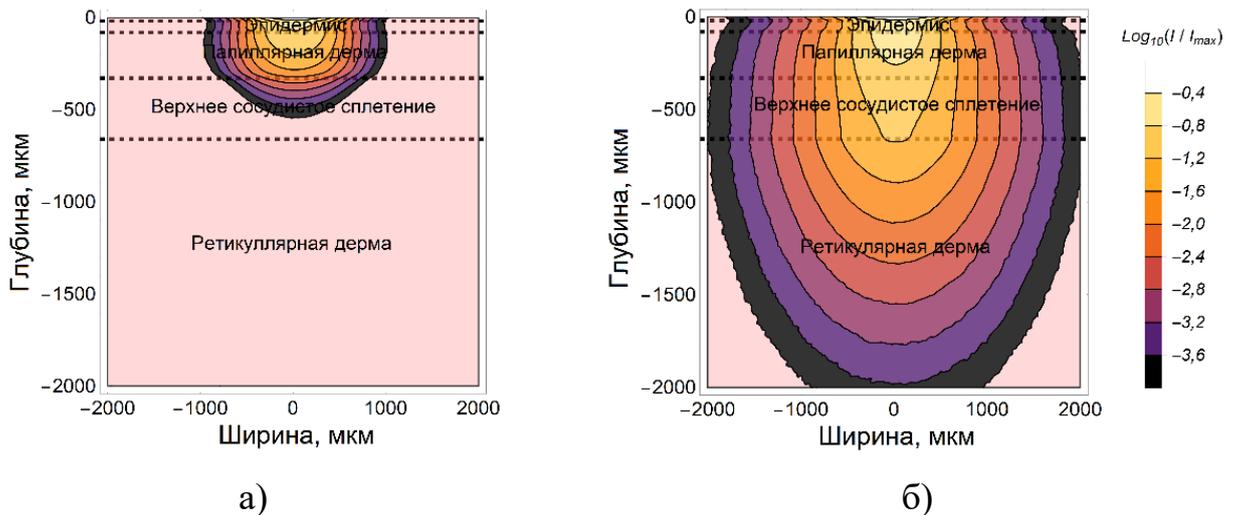


Рисунок 4.3 – Результаты моделирования глубины проникновения излучения для канала ОТО – 532 нм (а) и 635 нм (б)

В результате проведённого моделирования установлено, что в соответствии с заданной геометрией оптического волокна при зондировании биоткани длинами волн 532 нм и 635 нм глубина проникновения излучения составляет 500-550 мкм и 2250-2300 мкм соответственно. Полученное различие в глубинах проникновения излучения для данных длин волн объясняется высокими абсорбционными свойствами гемоглобина на длине волны 532 нм.

Результат моделирования для длины волны 1064 нм (канал ЛДФ) в соответствии с заданной геометрией оптического волокна представлен на рисунке 4.4.

Как видно из данного рисунка, глубина проникновения излучения для канала ЛДФ составила 1500-1750 мкм. Таким образом, излучение в каналах ОТО и ЛДФ проникает в эпидермис, папиллярную дерму, частично захватывает верхнее сосудистое сплетение при длине волны 532 нм, а также проникает в более глубокие слои ретикулярной дермы при зондировании излучением 635 и 1064 нм.

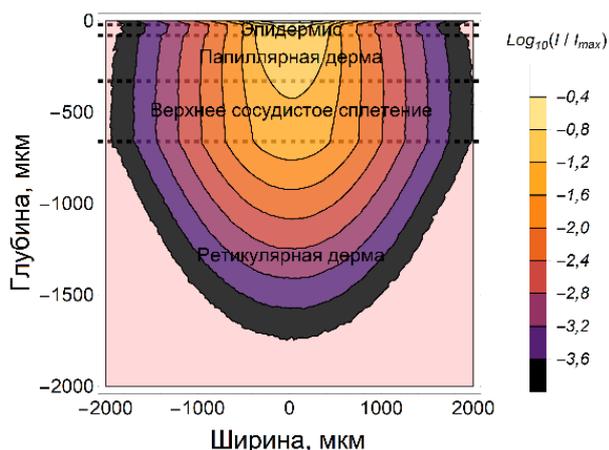


Рисунок 4.4 – Результаты моделирования глубины проникновения излучения для канала ЛДФ – 1064 нм

Полученный результат моделирования подтверждает, что оптический зонд рассматриваемого устройства, реализующего методы ЛДФ и ОТО, чувствителен к изменениям параметров кровотока и её оксигенации на данных глубинах проникновения излучения в биоткань.

Таким образом, по результатам моделирования применение источников излучения канала ОТО с длинами волн 532 и 635 нм, а также канала ЛДФ с длиной волны 1064 нм для заданных параметров оптического волокна является обоснованным для оценки параметров гемодинамики, динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом сосудов папиллярной дермы, верхнего кровеносного сплетения и ретикулярной дермы, а значит, могут применяться в разработанном устройстве диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

4.4 Выводы по главе 4

1) Предложен метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, заключающийся в одновременной регистрации сигналов методами ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП в области дистальной фаланги среднего пальца руки и последующем

анализе сигналов (включая вейвлет-анализ ЛДФ- и ОТО-сигналов), который включает в себя два основных этапа: выявление микроциркуляторных нарушений и выявление сопутствующих осложнений и их возможных причин.

2) Предложена биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, включающая устройство диагностики, состоящее из блоков электроники и сопряжения с пациентом, персональный компьютер, оператора и пациента.

3) В качестве обоснования медико-технических требований к источникам зондирующего излучения, а также с целью выявления типов кровеносных сосудов, участвующих в формировании сигналов ЛДФ и ОТО, для правильной интерпретации получаемых данных и обоснования возможности применения предложенных диагностических критериев для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений, проведен анализ глубин проникновения излучения в биоткань путём Монте-Карло моделирования с применением модифицированной семислойной модели ткани для применяемых параметров оптического зонда для длин волн 532, 635 и 1064 нм.

4) Результаты моделирования подтвердили, что используемые источники зондирующего излучения в каналах ЛДФ и ОТО с длинами волн зондирования 532, 635 и 1064 нм и с заданной геометрией являются обоснованными для оценки параметров гемодинамики, динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом сосудов папиллярной дермы, верхнего кровеносного сплетения и ретикулярной дермы и могут применяться в разработанном методе диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена решению научно-технической задачи разработки метода и устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе анализа колебаний периферического кровотока.

В диссертационной работе получены следующие основные научные результаты:

1) Анализ состояния проблем диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ показал, что существующие методы диагностики в полной мере не удовлетворяют предъявляемым требованиям современной медицины, главным образом в части информативности, достоверности, доступности и комфорта для пациента.

2) Предложенный принцип получения диагностической информации, основанный на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП с последующим вейвлет-анализом ЛДФ- и ОТО-сигналов, получил теоретическое и экспериментальное обоснование и признан перспективным с позиций диагностики микроциркуляторных нарушений.

3) На основе теоретических исследований и анализа экспериментальных данных (на 32 условно здоровых добровольцах и 60 пациентах с РЗ) разработана модель классификации, имеющая наибольший потенциал (наименьший уровень ошибки второго рода) для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ и включающий вычисляемые по данным ЛДФ значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока.

4) Разработан метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на одновременном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых сигналов и отличающийся возможностью выявления данных нарушений с помощью предложенной модели класси-

кации с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1, а также сопутствующих им осложнений и их возможных причин с помощью предложенных диагностических критериев.

5) Разработана биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, реализующая предложенный метод, а также проведено обоснование медико-технических требований, предъявляемых к источникам зондирующего излучения, в виде оценки глубины проникновения излучения в биоткань выбранных источников излучения в соответствии с заданной геометрией оптического волокна для ЛДФ- и ОТО-каналов.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в других областях медицины при разработке многофункциональных неинвазивных диагностических комплексов для диагностики и профилактики социально значимых заболеваний, связанных с патологическим изменением микроциркуляторного русла (например, сахарный диабет и др.).

Перспективным направлением дальнейшей работы в развитие данной темы является применение отдельно или совместно других методов оптической неинвазивной диагностики (например видеокапилляроскопии, спектроскопии диффузного отражения [204] и др.) на пациентах с РЗ и условно здоровых добровольцах с целью изучения взаимосвязи нарушений периферического кровотока и регуляторных процессов микроциркуляторного русла с их морфологическими нарушениями и выявления взаимосвязи данных процессов со стадией и активностью течения ревматических заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ревматология [Текст]: руководство для врачей / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
2. Фоломеева, О.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации [Текст] / О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 2-10.
3. Crowson, C.S. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases [Text] / C.S. Crowson, E.L. Matteson, E. Myasoedova, C.J. Michet, F.C. Ernste, K.J. Warrington, J.M. 3rd Davis, G.G. Hunder, T.M. Therneau, S.E. Gabriel // Arthritis & Rheumatism. – 2011. – Vol. 63. – № 3. – P. 633-639.
4. Chronic rheumatic conditions [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
5. Helmick, C.G. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I [Text] / C.G. Helmick, D.T. Felson, R.C. Lawrence, S. Gabriel, R. Hirsch, C.K. Kwoh, M.H. Liang, H.M. Kremers, M.D. Mayes, P.A. Merkel, S.R. Pillemer, J.D. Reveille, J.H. Stone // Arthritis & Rheumatism. – 2008. – Vol. 58. – № 1. – P. 15-25.
6. Насонова, В.А. Клиническая ревматология [Текст] / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.: ил.
7. International statistical classification of diseases and related health problems [Text]. – World Health Organization, 2004.
8. Клиническая ревматология [Текст]: руководство для врачей / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.В. Мазурова. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. – 520 с.: ил.
9. Klippel, J.H. Primer on the rheumatic diseases [Text]: Thirteenth edition / J.H. Klippel, J.H. Stone, L.J. Crofford, P.H. White. – Springer Science & Business Media, 2008. – 721 p.

10. Kitas, G.D. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis [Text] / G.D. Kitas, N. Erb // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42. – № 5. – P. 607-613.

11. DeMaria, A.N. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [Text] / A.N. DeMaria // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 89. – № 6a. – P. 33D-38D.

12. Агаджанян, Н.А. Основы физиологии человека [Текст]: учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям / Н.А. Агаджанян, И.Г. Власова, Н.В. Ермакова, В.И. Торшин. – 2-е изд., испр. – М.: РУДН, 2001. – 408 с.: ил.

13. Чернух, А.М. Микроциркуляция [Текст] / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев; под ред. А.М. Чернуха. – М.: Медицина, 1975. – 456 с.

14. Johnson, P.C. Overview of the microcirculation [Text]. *Handbook of Physiology: Microcirculation* / Edited by R.F. Tuma, V.N. Durán, K. Ley. – Oxford: Elsevier Science, 2002. – P. XI–XXIV.

15. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность [Текст]: руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: ЛИБРОКОМ, 2013. – 496 с.

16. Szekanecz, Z. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology' [Text] / Z. Szekanecz, A.E. Koch // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 224.

17. Szekanecz, Z. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis [Text] / Z. Szekanecz, A.E. Koch // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. – 2005. – Vol. 4. – № 3. – P. 319-323.

18. Westphal, J.R. Anti-endothelial cell antibodies in sera of patients with autoimmune diseases: comparison between ELISA and FACS analysis [Text] / J.R. Westphal, A.M.T. Boerbooms, C.J.M. Schalkwijk, H. Kwast, M. De Weijer, C. Jacobs, G. Vierwinden, D.J. Ruiters, L.B.A. Van de Putte, R.M.W. De Waal // *Clin Exp Immunol*. – 1994. – Vol. 96. – № 3. – P. 444-449.

19. Cotran, R.S. Cytokine-endothelial interactions in inflammation, immunity, and vascular injury [Text] / R.S. Cotran, J.S. Pober // *J Am Soc Nephrol.* – 1990. – Vol. 1. – № 3. – P. 225-235.
20. Czirják, L. Skin involvement in systemic sclerosis [Text] / L. Czirják, I. Foeldvari, U. Müller-Ladner // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – № 5. – P. v44-v45.
21. Ungprasert, P. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Ungprasert, N. Srivali, I. Spanuchart, C. Thongprayoon, E.L. Knight // *Clinical Rheumatology.* – 2014. – Vol. 33. – № 3. – P. 297-304.
22. Goronzy, J.J. Vasculitis in rheumatoid arthritis [Text] / J.J. Goronzy, C.M. Weyand // *Current Opinion in Rheumatology.* – 1994. – Vol. 6. – № 3. – P. 290-294.
23. Dequeker, J. Digital capillaritis in rheumatoid arthritis [Text] / J. Dequeker, G. Rosberg // *Acta Rheumatologica Scandinavica.* – 1967. – Vol. 13. – № 1-4. – P. 299-307.
24. Jennette, J.C. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides [Text] / J.C. Jennette, R.J. Falk, P.A. Bacon, N. Basu, etc. // *Arthritis & Rheumatism.* – 2013. – Vol. 65. – № 1. – P. 1-11.
25. Bywaters, E. Peripheral vascular obstruction in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions [Text] / E. Bywaters // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 1957. – Vol. 16. – № 1. – P. 84.
26. Trojanowska, M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis [Text] / M. Trojanowska // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2010. – Vol. 6. – № 8. – P. 453.
27. Heidrich, H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia [Text] / H. Heidrich // *Vasa.* – 2010. – Vol. 39. – № 1. – P. 33.
28. Block, J.A. Raynaud's phenomenon [Text] / J.A. Block, W. Sequeira // *The Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – № 9273. – P. 2042-2048.

29. Hartmann, P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis – a meta-analysis [Text] / P. Hartmann, M. Mohokum, P. Schlattmann // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – Vol. 30. – № 8. – P. 1013.
30. Klyszcz, T. Microangiopathic changes and functional disorders of nail fold capillaries in dermatomyositis [Text] // *Hautarzt*. – 1996. – Vol. 47. – № 4. – P. 289-293.
31. Bergman, R. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument [Text] / R. Bergman, L. Sharony, D. Schapira, M.A. Nahir, A. Balbir-Gurman // *Archives of Dermatology*. – 2003. – Vol. 139. – № 8. – P. 1027-1030.
32. Capobianco, K. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogren's syndrome: clinical and serological correlations [Text] / K.G. Capobianco, R.M. Xavier, M. Bredemeier, V.G. Restelli, J.C.T. Brenol // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2005. – Vol. 23. – № 6. – P. 789.
33. Cutolo, M. Capillaroscopy and rheumatic diseases: state of the art [Text] / M. Cutolo, A. Sulli, M.E. Secchi, C. Pizzorni // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2006. – Vol. 65. – № 4. – P. 290-296.
34. Hitchon, C.A. Oxidation in rheumatoid arthritis [Text] / C.A. Hitchon, H.S. El-Gabalawy // *Arthritis Research and Therapy*. – 2004. – Vol. 6. – № 6. – P. 265-278.
35. Flavahan, N.A. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon [Text] / N.A. Flavahan // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2015. – Vol. 11. – № 3. – P. 146-58.
36. Pittman, R. Regulation of tissue oxygenation [Text] / R. Pittman. – San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. – 100 p.
37. de Angelis, R. A growing need for capillaroscopy in rheumatology [Text] / R. de Angelis, W. Grassi, M. Cutolo // *Arthritis Care & Research*. – 2009. – Vol. 61. – № 3. – P. 405-410.
38. Dinsdale, G. Vascular diagnostics for Raynaud's phenomenon [Text] / G. Dinsdale, A.L. Herrick // *Journal of Vascular Diagnostics*. – 2014. – Vol. 2. – P. 127-139.

39. Lin, K.M. Clinical applications of nailfold capillaroscopy in different rheumatic diseases. [Text] / K.M. Lin, T.T. Cheng, C.J. Chen // *Journal of Internal Medicine of Taiwan*. – 2009. – № 20. – P. 238-247.

40. Chojnowski, M.M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology [Text] / M.M. Chojnowski, A. Felis-Giemza, M. Olesińska // *Reumatologia*. – 2016. – Vol. 54. – № 2. – P. 67-72.

41. Vasdev, V. Nailfold capillaroscopy: A cost effective practical technique using digital microscope [Text] / V. Vasdev, D.S. Bhakuni, A. Bhayana, P. Kamboj // *Indian Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 6. – № 4. – P. 185-191.

42. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ) [Текст]: в 30 т.; Под ред. Б.В. Петровского. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1979. – Т. 10. – 528 с.

43. Аржиматова, Г.Ш. Двойная техника цифровой капилляроскопии ногтевого ложа кисти и бульбарной конъюнктивы в исследовании микроциркуляции крови при сахарном диабете I-го и II-го типов [Текст] / Г.Ш. Аржиматова, Т.С. Хейло, О.В. Сучкова, А.В. Андрианова // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2017. – № 3. – С. 253-258.

44. Etehad Tavakol, M. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? [Text] / M. Etehad Tavakol, A. Fatemi, A. Karbalaie, Z. Emrani, B.-E. Erlandsson // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 974530.

45. Babu, J.P. Impedance plethysmography: basic principles [Text] / J.P. Babu, G.D. Jindal, A.C. Bhuta, G.B. Parulkar // *Journal of Postgraduate Medicine*. – 1990. – Vol. 36. – № 2. – P. 57-63.

46. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ) [Текст]: в 30 т.; Под ред. Б.В. Петровского. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1984. – Т. 22. – 544 с.

47. Скрыбина, Е.Н. Значение реовазографии с холодной пробой для диагностики и лечения нарушений микроциркуляции [Текст] / Е.Н. Скрыбина, И.В. Грайфер, Е.В. Волковская // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2008. – Т. 4. – № 1. – С. 135-138.

48. Кедров, А.А. Реография: сущность, перспективы, направления и ошибки использования [Текст] / А.А. Кедров // Клиническая медицина. – 1989. – № 1. – С. 13-18.

49. Mašanauskienė, E. Impedance plethysmography as an alternative method for the diagnosis of peripheral arterial disease [Text] / E. Mašanauskienė, S. Sadauskas, A. Naudžiūnas, A. Unikauskas, E. Stankevičius // Medicina. – 2014. – Vol. 50. – № 6. – P. 334-339.

50. Carovac, A. Application of Ultrasound in Medicine [Text] / A. Carovac, F. Smajlovic, D. Junuzovic // Acta Informatica Medica. – 2011. – Vol. 19. – № 3. – P. 168-171.

51. Ма, Д. Ультразвуковое исследование в неотложной медицине [Электронный ресурс]: пер. 2-го англ. изд. / Д. Ма, Д. Матиэр, М. Блэйвес. – 2-е изд. (эл.). – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 558 с.

52. Врублевский, А.В. Неинвазивная ультразвуковая доплерография коронарных артерий: методические и диагностические аспекты [Текст] / А.В. Врублевский, А.А. Бощенко, Р.С. Карпов // Визуализация в клинике. – 2001. – № 19. – С. 50-60.

53. Исакова, Е.Ю. Изменения сосудов головного мозга при транскраниальной доплерографии у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Е.Ю. Исакова, Т.Ю. Атаманова, О.Н. Рагозин, Т.В. Иванова, С.В. Королев // Практическая медицина. – 2015. – Т.1. – № 3(88). – С. 22-24.

54. Чудинова, О.В. Опыт применения ультразвуковой доплерографии в диагностике туберкулеза глаз [Текст] / О.В. Чудинова, В.М. Хокканен // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2004. – № 6. – С. 218-219.

55. Вихерт, Т.А. Значение интраоперационного ультразвукового дуплексного сканирования при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей [Текст] / Т.А. Вихерт, А.М. Зудин, О.Ю. Атьков, И.Г. Учкин, А.А. Тарковский // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – Vol. 1. – № 89. – С. 15-20.

56. Козлов, В.А. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях [Текст]: руководство-атлас / В.А. Козлов, Н.К. Артющенко, О.В. Шалак, А.В. Васильев, М.Б. Гирина, И.И. Гирин, Е.А. Морозова, А.А. Монастыренко. – СПб.: Минимакс, 2000. – 32 с.

57. Мирошников, М.М. Тепловидение и его применение в медицине [Текст] / М.М. Мирошников, В.И. Алипов, М.А. Гершанович. – М.: Медицина, 1981. – 184 с.

58. Григан, А.М. Управленческая диагностика: теория и практика [Текст]: монография / А.М. Григан. – Ростов н/Д: Изд-во РСЭИ, 2009. – 316 с.

59. Ley, O. Use of temperature alterations to characterize vascular reactivity [Text] / O. Ley, M. Dhindsa, S.M. Sommerlad, J.N. Barnes, A.E. Devan, M. Naghavi, H. Tanaka // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2011. – Vol. 31. – № 1. – P. 66-72.

60. Шушарин, А.Г. Медицинское тепловидение – современные возможности метода [Текст] / А.Г. Шушарин, В.В. Морозов, М.П. Половинка // *Современные проблемы науки и образования*. – 2011. – № 4.

61. Сагайдачный, А.А. Восстановление спектра колебаний кровотока из спектра колебаний температуры пальцев рук, дисперсия температурного сигнала в биоткани [Текст] / А.А. Сагайдачный, А.В. Скрипаль, А.В. Фомин, Д.А. Усанов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – № 1 (45). – С. 76-82.

62. Дунаев, А.В. Исследование возможностей тепловидения и методов неинвазивной медицинской спектрофотометрии в функциональной диагностике [Текст] / А.В. Дунаев, А.И. Егорова, Е.А. Жеребцов, Д.С. Макаров // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2010. – № 6-2 (284). – С. 95-100.

63. Дмитрук, Л.И. Модификация функциональной холодовой пробы, используемой для диагностики вибрационной болезни, на основе новейших методов спектрофотометрии *in vivo*. [Текст] / Л.И. Дмитрук, П.Н. Любченко, Д.А. Рогаткин // *Альманах клинической медицины*, Т. XVII, Часть 2. – М.: МОНИКИ, 2008. – С. 180-183.

64. Zherebtsova, A.I. A method and a device for diagnostics of the functional state of peripheral vessels of the upper limbs [Text] / A.I. Zherebtsova, E.A. Zherebtsov, A.V. Dunaev, K.V. Podmasteryev, A.V. Koskin, O.V. Pilipenko // *Biomedical Engineering*. – 2017. – Vol. 51. – № 1. – P. 46-51.

65. Айвазян, С.А. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности [Текст]: справочное издание / С.А. Айвазян, В.М. Бухштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин; под ред. С.А. Айвазяна. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.: ил.

66. Лукичева, Л.И. Управленческие решения [Текст]: учебник по специальности «Менеджмент организации» / Л.И. Лукичева, Д.Н. Егорычев; под ред. Ю.П. Анискина. – 4-е изд., стер. – М.: Омега-Л, 2009. – 383 с.: табл. – (Высшая школа менеджмента).

67. Кошевой, О.С. Организация экспертного опроса с привлечением специалистов органов государственного и муниципального управления [Текст] / О.С. Кошевой, Е.С. Голосова, Ш.Г. Сеидов // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. Социология*. – 2012. – № 1 (21). – С. 98-107.

68. Шишкин, И.Ф. Теоретическая метрология [Текст]: учебник для вузов / И.Ф. Шишкин. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2010. – Ч. 1: Общая теория измерений. – 192 с.: ил. – (Серия «Учебник для вузов»).

69. Прохоров, Ю.К. Управленческие решения [Текст]: учебное пособие / Ю.К. Прохоров, В.В. Фролов. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2011. – 138 с.

70. Leahy, M.J. Laser Doppler flowmetry for assessment of tissue microcirculation: 30 years to clinical acceptance [Text] / M.J. Leahy // *Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics VII: Proceedings of SPIE*. – 2010. – Vol. 7563. – P. 75630E-75630E-5.

71. Leahy, M.J. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique [Text] / M.J. Leahy // *Technology and health care: official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. – 1999. – Vol. 7. – № 2-3. – P. 143-162.

72. Obeid, A.N. A critical-review of laser doppler flowmetry [Text] / A.N. Obeid, N.J. Barnett, G. Dougherty, G. Ward // *Journal of Medical Engineering & Technology*. – 1990. – Vol. 14. – № 5. – P. 178-181.

73. Meglinski, I.V. Quantitative assessment of skin layers absorption and skin reflectance spectra simulation in the visible and near-infrared spectral regions [Text] / I.V. Meglinski, S.J. Matcher // *Physiological Measurement*. – 2002. – Vol. 23. – № 4. – P. 741-753.

74. Дунаев, А.В. Методы и приборы неинвазивной медицинской спектрофотометрии: пути обоснования специализированных медико-технических требований [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, Д.А. Рогаткин // *Приборы*. – 2011. – № 1 (127). – С. 40-48.

75. Anderson, R.R. The optics of human skin [Text] / R.R. Anderson, J.A. Parrish // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1981. – Vol. 77. – № 1. – P. 13-9.

76. Оптическая биомедицинская диагностика [Текст]. В 2 т. / Пер. с англ. под ред. В.В.Тучина. – М., Физматлит, 2007. – Т. 1. – 560 с.

77. Козлов, В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии [Текст]: пособие для врачей / В.И. Козлов, В.В. Мазурова, Э.С. Мач, Ф.Б. Литвин, О.А. Теман, В.В. Сидоров. – М.: 1999. – 48 с.

78. Физиология человека. В 3-х томах. / Пер. с англ. под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – 875 с.: ил.

79. Schmid-Schonbein, M. Fahraeus-effect-reversal (FER) in compaction stasis (CS): microrheological and haemodynamic consequences of intravascular sedimentation of red cell aggregates / M. Schmid-Schonbein // *Biorheology*. – 1988. – Vol. 25. – P. 355-366.

80. Scallan, J. Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology. Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease [Text] / J. Scallan, V.H. Huxley, R.J.Korthuis. – San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences Copyright, 2010.

81. Чуян, Е.Н. Методические аспекты применения метода лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] // *Ученые записки Таврического национального*

университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т. 21. – № 2 (60). – С. 156-171.

82. Легаев, В.П. Анализ методов обработки выходного сигнала лазерного доплеровского анализатора скорости кровотока [Текст] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 6. – С. 58-63.

83. Дрёмин, В.В. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции [Текст] / В.В. Дрёмин, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, И.Н. Маковик, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 4 (16). – С. 42-49.

84. Stefanovska, A. Reproducibility of LDF blood flow measurements: Dynamical characterization versus averaging [Text] / A. Stefanovska, L.W. Sheppard, T. Stankovski, P.V.E. McClintock // Microvascular Research. – 2011. – Vol. 82. – № 3. – P. 274-276.

85. Крупаткин, А.И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2008. – Т. 3. – № 34. – С. 70-76.

86. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandines [Text] / P. Kvandal, A. Stefanovska, M. Veber, H.D. Kvermmo, K.A. Kirkeboen // Microvascular Research. – 2003. – Vol. 65. – № 3. – P. 160-171.

87. Kvandal, P. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin [Text] / P. Kvandal, S.A. Landsverk, A. Bernjak, A. Stefanovska, H.D. Kvermmo, K.A. Kirkeboen // Microvascular Research. – 2006. – Vol. 72. – № 3. – P. 120-127.

88. Kastrup, J. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion [Text] / J. Kastrup, J. Bülow, N.A. Lassen // International journal of microcirculation, clinical and experimental. – 1989. – Vol. 8. – № 2. – P. 205-215.

89. Крупаткин, А.И. Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2006. – Т. 5. – № 32. – С. 95-103.

90. Крупаткин, А.И. Колебания кровотока частотой около 0,1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – № 2. – С. 60-69.

91. Kvernmo, H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators [Text] / H.D. Kvernmo, A. Stefanovska, K.A. Kirkebøen, K. Kvernebo // Microvascular Research. – 1999. – Vol. 57. – № 3. – P. 298-309.

92. De Wit, C. Elevation of plasma viscosity induces sustained NO-mediated dilation in the hamster cremaster microcirculation in vivo [Text] / C. De Wit, C. Schäfer, P. Von Bismarck, S.-S. Bolz, U. Pohl // Pflugers Archiv European Journal of Physiology. – 1997. – Vol. 434. – № 4. – P. 354-361.

93. Hoepfl, B. EDHF, but not NO or prostaglandins, is critical to evoke a conducted dilation upon ACh in hamster arterioles [Text] / B. Hoepfl, B. Rodenwaldt, U. Pohl, C. De Wit // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2002. – Vol. 283. – № 3. – P. H996-H1004.

94. Kerekes, G. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology [Text] / G. Kerekes, P. Soltész, M.T. Nurmohamed, M.A. Gonzalez-Gay, M. Turiel, E. Végh, Y. Shoenfeld, I. McInnes, Z. Szekanecz // Nature Reviews Rheumatology. – 2012. – Vol. 8. – № 4. – P. 224-234.

95. Aalkjær, C. Vasomotion – what is currently thought? [Text] / C. Aalkjær, D. Boedtkjer, V. Matchkov // Acta Physiologica. – 2011. – Vol. 202. – № 3. – P. 253-269.

96. Lambolely, M. Recruitment of smooth muscle cells and arterial vasomotion [Text] / M. Lambolely, A. Schuster, J.-L. Béný, J.-J. Meister // The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2003. – Vol. 285. – № 2. – P. H562-H569.

97. Jacobsen, J.C.B. Heterogeneity and weak coupling may explain the synchronization characteristics of cells in the arterial wall [Text] / J.C.B. Jacobsen, C. Aalkjaer, V.V. Matchkov, H. Nilsson, J.J. Freiberg, N.-H. Holstein-Rathlou //

Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. – 2008. – Vol. 366. – № 1880. – P. 3483-3502.

98. Schmidt, J.A. Periodic hemodynamics (flow motion) in peripheral arterial occlusive disease [Text] / J.A. Schmidt, P. Borgström, G.P. Firestone, P. von Wichert, M. Intaglietta, A. Fronck // Journal of Vascular Surgery. – 1993. – Vol. 18. – № 2. – P. 207-215.

99. Кирилина, Т.В. Респираторнозависимые колебания кровотока в системе микроциркуляции кожи человека [Текст] / Т.В. Кирилина, Г.В. Красников, А.В. Танканаг, Г.М. Пискунова, Н.К. Чемерис // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – № 2. – С. 58-62.

100. Clynes, M. Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation [Text] / M. Clynes // Journal of applied physiology. – 1960. – Vol. 15. – P. 863-874.

101. Рогаткин, Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. Лекция [Текст] / Д.А. Рогаткин // Медицинская физика. – 2012. – № 2. – С. 97-114.

102. Zijlstra, W.G Spectrophotometry of Hemoglobin: Absorption Spectra of Bovine Oxyhemoglobin, Deoxyhemoglobin, Carboxyhemoglobin, and Methemoglobin / W.G. Zijlstra, A. Buursma // Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology. – 1997. – Vol. 118. – № 4. – P743-749.

103. Крепс, Е. Оксигемометрия [Текст] / Е. Крепс. – М.: Медицина, 1978. – 212 с.

104. Chance, B. A phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues / B. Chance, M. Maris, J. Sorge, M.Z. Zhang // Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. – 1990. – Vol. 1024. – P. 481-491.

105. Рогаткин, Д.А. Перспективы развития неинвазивной спектрофотометрической диагностики в медицине [Текст] / Д.А. Рогаткин, Л.Г. Лапаева // Медицинская техника. – 2003. – № 4. – С. 31-36.

106. Афанасьев, А.И. Методики и аппаратура неинвазивной оптической тканевой оксиметрии [Текст] / А.И. Афанасьев, Д.А. Рогаткин, А.А. Сергиенко,

В.И. Шумский // Материалы XXVI Школы по когерентной оптике и голографии / Под.ред. проф. А.Н.Малова – Иркутск: Изд-во «Папирус», 2008. – С. 505-513.

107. Шурыгин, И.А. Мониторинг дыхания: пульсооксиметрия, капнография, оксиметрия [Текст] / И.А. Шурыгин. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 301 с.: ил.

108. Коган, Л.М. Красный и инфракрасный излучатели с повышенным квантовым выходом для оксиметрии [Текст] / Л.М. Коган // Медицинская техника. – 1992. – № 5. – С. 21-25.

109. Макаров, Д.С. Физиологический разброс индивидуальных параметров микроциркуляции крови как источник ошибок в неинвазивной медицинской спектрофотометрии [Текст] / Д.С. Макаров, Д.А. Рогаткин // Труды IX Международной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии». – 2010. – С. 78-82.

110. Рогаткин, Д.А. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции [Текст] / Д.А. Рогаткин, Д.Г. Лапитан, Ю.Ю. Колбас // IV Всероссийская конференция «Функциональная диагностика». – 2012. – С. 24-25.

111. Dunaev, A.V. Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems XI. – International Society for Optics and Photonics. – 2013. – V. 8572. – 857205.

112. Дунаев, А.В. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем / А.В. Дунаев, И.Н. Новикова, А.И. Жеребцова, А.И. Крупаткин, С.Г. Соколовский, Э.У. Рафаилов // Биотехносфера. – 2013. – № 5 (29). – С. 44-53.

113. Белых, П.М. Контроль эффективности применения ортопедического средства по анализу изменений параметров микроциркуляторно-тканевых систем биотканей [Текст] / П.М. Белых, И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, Е.В. Шураева //

Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – №1 (309). – С. 99-107.

114. Крупаткин, А.И. Неинвазивная оценка тканевого дыхания у человека с использованием вейвлет-анализа колебаний сатурации крови кислородом и кровотока в микрососудах кожи / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2012. – Т. 38. – № 4. – С. 67-73.

115. Балинова, В.С. Статистика: Учеб. пособие [Текст]: руководство для врачей. – М.: ТК. Велби, Изд-во Проспект, 2004. – 334 с.

116. Рогаткин, Д.А. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии / Д.А. Рогаткин, А.В. Дунаев, Л.Г. Лапаев // Медицинская техника. – 2010. – №2. – С. 31-36.

117. Лапитан, Д.Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы [Текст] / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 2. – С. 249-259.

118. Вайнер, Э.Н. Краткий энциклопедический словарь: Адаптивная физическая культура [Текст] / Э.Н. Вайнер, С.А. Кастюнин. – М.: ФЛИНТА, 2018. – 144 с.

119. Козлов, В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови [Текст]: методическое пособие для врачей. – М.: ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с.

120. Крупаткин, А.И. Функциональная оценка периваскулярной иннервации кожи конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2004. – № 1. – С. 99-104.

121. Du Buf-Vereijken, P.W.G. Skin vasomotor reflexes during inspiratory gasp: standardization by spirometric control does not improve reproducibility [Text] / P.W.G. Du Buf-Vereijken, P.M. Netten, H. Wollersheim, J. Festen, T. Thien // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 1997. – Vol. 17. – № 2. – P. 86-92.

122. Азизов, Г.А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей [Текст] / Г.А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 17. – № 1. – С. 37-43.

123. Новикова, И.Н. Исследование влияния общей воздушной криотерапии на параметры микроциркуляторно-тканевых систем организма человека [Текст] / И.Н. Новикова, Е.В. Искоростинский, Н.Е. Искоростинский, А.В. Дунаев // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – Т. 310. – № 2. – С. 118-126.

124. Streff, A. Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water [Text] / A. Streff, L.K. Kuehl, G. Michaux, F. Anton // European Journal of Pain. – 2010. – Vol. 14. – № 3. – P. 266-272.

125. Roustit, M. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods [Text] / M. Roustit, J.L. Cracowski // Microcirculation. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 47-64.

126. Ammer, K. Cold challenge to provoke a vasospastic reaction in fingers determined by temperature measurements: A systematic review [Text] / K. Ammer // Thermology International. – 2009. – Vol. 19. – № 4. – P. 109-118.

127. Victor, R.G. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans [Text] / R.G. Victor, W.N.J. Leimbach, D.R. Seals, B.G. Wallin, A.L. Mark // Hypertension. – 1987. – Vol. 9. – № 5. – P. 429-436.

128. Маковик, И.Н. Метод неинвазивной диагностики функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей с помощью холодной прессорной пробы [Текст] / И.Н. Маковик // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2016. – Т. 320. – № 6. – С. 103-116.

129. Novikova, I.N. Functional status of microcirculatory-tissue systems during the cold pressor test [Text] / I.N. Novikova, A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin // Human Physiology. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. 652-658.

130. Dremin, V. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus [Text] / V. Dremin, E. Zhrebtssov, V. Sidorov,

A. Krupatkin, I. Makovik, A. Zherebtsova, E. Zharkikh, E. Potapova, A. Dunaev, A. Doronin, A. Bykov, I. Rafailov, K. Litvinova, S. Sokolovski, E. Rafailov // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – Vol. 22. – № 8. – P. 085003.

131. Bornmyr, S. Effect of local cold provocation on systolic blood pressure and skin blood flow in the finger [Text] / S. Bornmyr, J. Castenfors, E. Evander, G. Olsson, U. Hjortsberg, P. Wollmer // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2001. – Vol. 21. – № 5. – P. 570-575.

132. Долгова, Е.В. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса вазореактивности на ингаляционный оксид азота [Текст] / Е.В. Долгова, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2016. – № 2. – С. 58-67.

133. Кухаренко, Ю.В. Возможность использования фармакологических проб для выявления и оценки эндотелиальной дисфункции сосудов микроциркуляторного русла тканей пародонта [Текст] / Ю.В. Кухаренко, Е.С. Попова // *Российский стоматологический журнал*. – 2013. – № 2. – С. 19-21.

134. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции. Лекция [Текст] / С.А. Поленов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2008. – Т. 25. – № 1. – С. 5-19.

135. Krupatkin, A.I. Evaluating adaptation options of microcirculatory-tissue systems based on the physiological link of nutritive blood flow and redox ratio [Text] / A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, V.V. Dremin, A.V. Dunaev, I.N. Novikova (Makovik), S. Zhu, G. Nabi, K.S. Litvinova, A.P. Baklanova, R.M. Bakshaliyev, S.A. Ravcheev // *Proc. SPIE 9448*. – 2014. – P. 944803- 944803

136. Федорович, А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования [Текст] / А.А. Федорович // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 11-26.

137. Федорович, А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной

гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 33. – № 1. – С. 49-60.

138. Dremin, V.V. Laser Doppler flowmetry in blood and lymph monitoring, technical aspects and analysis [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.N. Makovik, I.O. Kozlov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, A.V. Dunaev, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Proc. SPIE 10063. – 2017. – P. 1006303.

139. Крупаткин, А.И. Влияние сенсорной пептидергической иннервации на осцилляции кровотока кожи человека в диапазоне 0,047-0,069 Гц [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 3. – С. 48-54.

140. Zherebtsov, E.A. The influence of local pressure on evaluation parameters of skin blood perfusion and fluorescence [Text] / E.A. Zherebtsov, K.Y. Kandurova, E.S. Seryogina, I.O. Kozlov, V.V. Dremin, A.I. Zherebtsova, A.V. Dunaev, I. Meglinski // Proc. SPIE 10336. – 2017. – P. 1033608.

141. Pascualy, M. Hypothalamic pituitary adrenocortical and sympathetic nervous system responses to the cold pressor test in Alzheimer's disease [Text] / M. Pascualy, E.C. Petrie, K. Brodtkin, E.R. Peskind, C.W. Wilkinson CW, M.A. Raskind // Biological Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – № 3. – P. 247-254.

142. Nitenberg, A. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor [Text] / A. Nitenberg, D. Chemla, I. Antony // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 173. – № 1. – P. 115-123.

143. Новикова, И.Н. Оценка влияния холодовой прессорной функциональной пробы на изменение параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2014. – № 3 (305). – С. 132-141.

144. Жарких, Е.В. Возможности исследования изменений амплитуд колебаний кожного кровотока с помощью адаптивного вейвлет-анализа при проведении окклюзионных проб [Текст] / Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова, И.Н. Маковик, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев //

Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 6 (314). – С. 114-121.

145. Новикова, И.Н. Возможности применения вейвлет-анализа осцилляций параметров микроциркуляторно-тканевых систем при проведении холодной прессорной пробы на пальцах рук [Текст] / И.Н. Новикова, В.В. Дрёмин, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Биотехносфера. – 2015. – №6 (42). – С. 26-30.

146. Velasco, M. The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects [Text] / M. Velasco // American Journal of Therapeutics. – 1997. – № 4 (1). – P. 34-38.

147. Makovik, I.N. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies [Text] / I.N. Makovik, A.V. Dunaev, V.V. Dremin, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, O.V. Pilipenko, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova // Journal of Innovative Optical Health Sciences. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – P. 1750016.

148. Mizeva, I.A. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases [Text] / I.A. Mizeva, I.N. Makovik, A.V. Dunaev, A.I. Krupatkin, I. Meglinski // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Vol. 22. – № 7. – P. 070501-1-070501-3.

149. Поликар, Р. Введение в вейвлет-преобразование [Текст] / Р. Поликар // СПб.: Автэкс. – 2001. – 59с.

150. Mück-Weymann, M. Respiratory-dependent laser-Doppler flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin [Text] / M.E. Mück-Weymann, H.P. Albrecht, D. Hager, D. Hiller, O.P. Hornstein, R.D. Bauer // Microvascular Research. – 1996. – Vol. 52. – № 1. – P. 69-78

151. Djebbari, A. Short-time Fourier transform analysis of the phonocardiogram signal [Text] / A. Djebbari, B. Reguig // Electronics, Circuits and Systems, 2000. ICECS 2000. The 7th IEEE International Conference on. – IEEE. – Vol. 2. – P. 844-847.

152. Assous, S. S-transform applied to laser Doppler flowmetry reactive hyperemia signals [Text] / S. Assous, A. Humeau, M. Tartas, P. Abraham, J. L'Huillier

// IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 53. – № 6. – P. 1032-1037.

153. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique [Text] / A. Stefanovska, M. Bracic, H. Kvernmo // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1999. – Vol. 46. – № 10. – P. 1230-1239.

154. Staxrud, L. Spatial and temporal evaluation of locally induced skin trauma recorded with laser Doppler techniques [Text] / L.E. Staxrud, A. Jakobsson, K. Kvernebo, E.G Salerud // Microvascular Research. – 1996. – Vol. 51. – № 1. –P. 69-79.

155. Bracic, M. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics [Text] / M. Bracic, A. Stefanovska // Bulletin of Mathematical Biology. – 1998. – Vol. 60. – № 5. – P. 919-935.

156. Frick, P. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone [Text] / P. Frick, I. Mizeva, S. Podtaev // Biomedical Signal Processing and Control. – 2015. – Vol. 21. – P. 1-7.

157. Kvernmo, H.D. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise [Text] / H.D. Kvernmo, A. Stefanovska, M. Bracic, K.A. Kirkeboen, K. Kvernebo // Microvascular Research. – 1998. – Vol. 56. – № 3. – P. 173-182.

158. Dunaev, A.V. Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms [Text] / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Physiological Measurement. – 2014. – Vol. 35. – № 4. – P. 607.

159. Jobsis, F.F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters [Text] / F.F. Jobsis // Science. – 1977. – Vol. 198. – № 4323. – P. 1264-1267.

160. Lovallo, W. The cold pressor test and autonomic function: a review and integration [Text] / W. Lovallo // Psychophysiology. – 1975. – Vol. 12. – № 3. – P. 268-82.

161. Yamamoto, K. Responses of muscle sympathetic nerve activity and cardiac output to the cold pressor test [Text] / K. Yamamoto, S. Iwase, T. Mano // Japanese Journal of Physiology. – 1992. – Vol. 42. – № 2. – P. 239-252.

162. Greene, M.A. Circulatory dynamics during the cold pressor test [Text] / M.A. Greene, A.J. Boltax, G.A. Lustig, E. Rogow // The American Journal of Cardiology. – 1965. – Vol. 16. – № 1. – P. 54-60.

163. Lafleche, A.B. Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension [Text] / A.B. Lafleche // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 1998. – Vol. 275. – № 2. – P. H409-H415.

164. Weise, F. Effects of the cold pressor test on short-term fluctuations of finger arterial blood pressure and heart rate in normal subjects [Text] / F. Weise, D. Laude, A. Girard, P. Zitoun, J.-P. Siché, J.-L. Elghozi // Clinical Autonomic Research. – 1993. – Vol. 3. – № 5. – P. 303-310.

165. Cui, J. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans [Text] / J. Cui, T.E. Wilson, C.G. Crandall // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2002. – Vol. 282. – № 5. – P. H1717-H1723.

166. Jauregui-Renaud, K. Repeatability of heart rate variability during simple cardiovascular reflex tests on healthy subjects [Text] / K. Jauregui-Renaud, A.G. Hermosillo, M.F. Márquez, F. Ramos-Aguilar, M. Hernández-Goribar, M. Cárdenas // Archives of Medical Research. – 2001. – Vol. 32. – № 1. – P. 21-26.

167. Dishman, R.K. Blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during cold pressor stress: fitness and gender [Text] / R.K. Dishman, Y. Nakamura, E.M. Jackson, C.A. Ray // Psychophysiology. – 2003. – Vol. 40. – № 3. – P. 370-380.

168. Mourot, L. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects [Text] / L. Mourot, M. Bouhaddi, J. Regnard // Physiological Research. – 2009. – Vol. 58. – № 1. – P. 83-91.

169. Sendowski, I. Cold induced vasodilatation and cardiovascular responses in humans during cold water immersion of various upper limb areas [Text] / I. Sendowski,

G. Sarourey, Y. Besnard, J. Bittel // *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. – 1997. – Vol. 75. – № 6. – P. 471-417.

170. Shepherd, J.T. Effect of cold on the blood vessel wall [Text] / J.T. Shepherd, N.J. Rusch, P.M. Vanhoutte // *General Pharmacology*. – 1983. – Vol. 14. – № 1. – P. 61-64.

171. Bergersen, T.K. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation [Text] / T.K. Bergersen, J. Hisdal, L. Walløe // *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 1999. – Vol. 276. – № 3 Pt 2. – P. R731-R737.

172. Harada, N. Cold-stress tests involving finger skin temperature measurement for evaluation of vascular disorders in hand-arm vibration syndrome: review of the literature [Text] / N. Harada // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. – 2002. – Vol. 75. – № 1-2. – P. 14-19.

173. Correa, M.J. Quantification of basal digital blood flow and after cold stimulus by laser doppler imaging in patients with systemic sclerosis [Text] / M.J. Corrêa, S.F. Perazzio, L.E. Andrade, C. Kayser // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – 2010. – Vol. 50. – № 2. – P. 128-140.

174. Bartelink, M.L. A standardized finger cooling test for Raynaud's phenomenon: diagnostic value and sex differences [Text] / M.L. Bartelink, H. Wollersheim, E. Leesmans, Th. De Boo, Th. Thien // *European Heart Journal*. – 1993. – Vol. 14. – № 5. – P. 614-622.

175. Kristensen, J.K. Laser-Doppler measurement of digital blood flow regulation in normals and in patients with Raynaud's phenomenon [Text] / J.K. Kristensen, M. Engelhart, T. Nielsen // *Acta Dermato-Venereologica*. – 1983. – Vol. 63. – № 1. – P. 43-47.

176. O'Reilly, D. Measurement of cold challenge responses in primary Raynaud's phenomenon and Raynaud's phenomenon associated with systemic sclerosis [Text] / D.O. Reilly, L. Taylor, K. El-Hadidy, M.I.V. Jayson // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 1992. – Vol. 51. – № 11. – P. 1193-1196.

177. Harada, N. A minireview of studies conducted in Japan using finger-skin temperature during cold-stress tests for the diagnosis of hand-arm vibration syndrome [Text] / N. Harada, M. Yoshimura, M.S. Laskar // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. – 1999. – Vol. 72. – № 5. – P. 330-334.

178. Mäki-Petäjä, K.M. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy [Text] / K.M. Mäki-Petäjä, F.C. Hall, A.D. Booth, S.M.L. Wallace, Yasmin, P.W.P. Bearcroft, S. Harish, A. Furlong, C.M. McEniery, J. Brown, I.B. Wilkinson // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – № 11. – P. 1185-1192.

179. Yildiz, M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders [Text] / M. Yildiz // *Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2010. – Vol. 4. – № 1. – P. 83-88.

180. Gutierrez, M. Capillaroscopic scleroderma-like pattern in patients without connective tissue disorders [Text] / M. Gutierrez, R. de Angelis, C. Bertolazzi, W. Grassi // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49. – № 10. – P. 1994-1996.

181. Graceffa, D. Capillaroscopy in psoriatic and rheumatoid arthritis: a useful tool for differential diagnosis [Text] / D. Graceffa, B. Amorosi, E. Maiani, C. Bonifati, M.S. Chimenti, R. Perricone, A. Di Carlo // *Arthritis*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 957480.

182. Chotani, M.A. Silent $\alpha(2C)$ -adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries [Text] / M.A. Chotani, S. Flavahan, S. Mitra, D. Daunt, N.A. Flavahan // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2000. – Vol. 278. – № 4. – P. H1075-H1083.

183. Daanen, H.A. Finger cold-induced vasodilation: a review [Text] / H.A. Daanen // *European Journal of Applied Physiology*. – 2003. – Vol. 89. – № 5. – P. 411-426.

184. Waszczykowska, A. Assessment of skin microcirculation by laser Doppler flowmetry in systemic sclerosis patients [Text] / A. Waszczykowska, R. Goś, E. Waszczykowska, B. Dziańska-Bartkowiak, P. Jurowski // *Postępy Dermatologii i Alergologii*. – 2014. – Vol. 31. – № 1. – P. 6-11.

185. Pittman, R.N. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation [Text] / R.N. Pittman // Microcirculation. – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 117-137.
186. Новикова, И.Н. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – №2 (14) – С. 47-55.
187. Freedman, R.R. Endothelial and adrenergic dysfunction in Raynaud's phenomenon and scleroderma [Text] / R.R. Freedman, R. Girgis, M.D. Mayes // The Journal of Rheumatology. – 1999. – Vol. 26. – № 11. – P. 2386-2388.
188. Genta, M.S. Systemic rheumatoid vasculitis: a review [Text] / M.S. Genta, R.M. Genta, C. Gabay // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2006 – Vol. 36. – № 2. – P. 88-98.
189. Mancia, G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage [Text] / G. Mancia, G. Grassi, C. Giannattasio, G. Seravalle // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – № 4. – P. 724-728.
190. Cooke, J.P. Sex differences in control of cutaneous blood flow [Text] / J.P. Cooke, M.A. Creager., P.J. Osmundson, J.T. Shepherd // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – № 5. – P. 1607-1615.
191. MachineLearning.ru. Профессиональный информационно-аналитический ресурс, посвященный машинному обучению, распознаванию образов и интеллектуальному анализу данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.machinelearning.ru>.
192. Дубров, А. Многомерные статистические методы [Текст]: учебник. / А. Дубров. – М.: Финансы и статистика, 2011. – 352 с.
193. Berger, J.O. Statistical decision theory and Bayesian analysis [Text] / J.O. Berger. – Springer Science & Business Media, 2013. – 617 p.
194. Хайкин, С. Нейронные сети [Текст]: полный курс / С. Хайкин. – 2-е изд. Пер. с англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2006. – 1104 с.: ил.

195. Назаров, А.В. Нейросетевые алгоритмы прогнозирования и оптимизации систем [Текст] / А.В. Назаров, А.И. Лоскутов. – СПб.: Наука и техника, 2003. – 384 с.
196. Круглов, В.В. Нечеткая логика и искусственные нейронные сети [Текст]. / В.В. Круглов, М.И. Дли, Р.Ю. Голунов. – М.: Физматлит, 2001. – 201с.
197. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа [Текст] / Б. Эфрон. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 263 с.
198. Лагутин, М.Б. Наглядная математическая статистика [Текст]: учебное пособие / М.Б. Лагутин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 472 с.
199. Demir, G.K. Online local learning algorithms for linear discriminant analysis [Text] / G.K. Demir, K. Oz Mehmet // Pattern Recognition Letters. – 2005. – Vol. 26. – № 4. – P. 421-431.
200. Mardia, K.V. 9 Tests of univariate and multivariate normality [Text] / K.V. Mardia // Handbook of statistics. – 1980. – Vol. 1. – P. 279-320.
201. Воронцов, К. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов [Текст] / К. Воронцов // Математические вопросы кибернетики. – 2004. – № 13. – С. 5-36.
202. Metropolis, N. The Monte Carlo Method [Text] / N. Metropolis, S. Ulam // Journal of the American Statistical Association. – 1949. – Vol. 44. – № 247. – P. 335-341.
203. Petrov, G.I. Human tissue color as viewed in high dynamic range optical spectral transmission measurements [Text] / G.I. Petrov, A. Doronin, H.T. Whelan, I. Meglinski, V.V. Yakovlev // Biomedical Optics Express. – 2012. – Vol. 3. – № 9. – P. 2154-2161.
204. Potapova, E.V. Evaluation of microcirculatory disturbances in patients with rheumatic diseases by the method of diffuse reflectance spectroscopy [Text] / E.V. Potapova, V.V. Dremin, E.A. Zhrebtssov, I.N. Makovik, A.I. Zhrebtssova, A.V. Dunaev, K.V. Podmasteryev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan // Human Physiology. – 2017. – V. 43 – № 2. – P. 222-228.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

Справки об экспертных оценках и форма опросного листа

Департамент здравоохранения
Орловской области

Бюджетное учреждение здравоохранения
Орловской области «Орловская областная
клиническая больница»
(БУЗ Орловской области «ООКБ»)
Бульвар Победы, 10, г. Орел, 302028
тел./факс (4862) 45-37-79

СПРАВКА

Дана Маковик Ирине Николаевне о том, что в рамках её диссертационной работы на тему «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока» нижеподписавшимися сотрудниками БУЗ Орловской области «ООКБ» была проведена экспертная оценка качества инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений.

Справка дана по месту требования.

главный внештатный специалист
ревматолог, зав. ревматологическим
отделением – врач-ревматолог
врач-ревматолог
врач-ревматолог
зав. эндокринологическим отделением –
врач-эндокринолог
главный внештатный специалист
эндокринолог, врач-эндокринолог
врач-эндокринолог

 Л.С. Хахичева

 Т.В. Галицина

 Г.Ю. Канатникова

 Е.А. Алимичева

 Г.И. Масалыгина

 Л.М. Блынская

Подписи Л.С. Хахичевой, Т.В. Галициной, Г.Ю. Канатниковой, Е.А. Алимичевой,
Г.И. Масалыгиной, Л.М. Блынской заверяю:



**Диагностический медицинский центр
ООО «Диагностический медицинский
центр»**

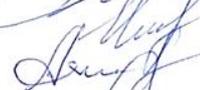
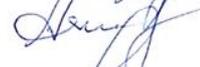
ул. Московская, 63, г. Орел, 302030
тел. (4862) 54-17-80, 48-44-11
+7-919-260-00-26
e-mail: mrt.orel@mail.ru

СПРАВКА

Дана Маковик Ирине Николаевне о том, что в рамках выполнения её диссертационной работы на тему «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока», нижеподписавшимися сотрудниками диагностического центра ООО «Диагностический медицинский центр» была проведена экспертная оценка качества инструментальной диагностики микроциркуляторных нарушений.

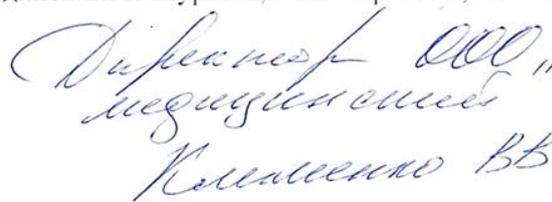
Справка дана по месту требования.

Главный врач диагностического центра
ООО «Диагностический медицинский
центр», врач МРТ, УЗД,
врач-рентгенолог
рентгенолог, врач МРТ
врач УЗД
врач-рентгенолог, КТ, МРТ, ПЭТ


Б.М. Шураев

М.В. Чернова

Е.Р. Атаманова

Я.В. Яшин

Подписи Б.М. Шураева, М.В. Черновой, Е.Р. Атамановой, Я.В. Яшина заверяю:


Директор ООО «
Диагностический медицинский
центр»
Компаниева ВВ



**Опросный лист для экспертного оценивания
состояния качества инструментальной диагностики
микроциркуляторных нарушений**

Цель проведения экспертного оценивания: обосновать текущий уровень вероятности β ложноотрицательного результата инструментального обследования (существующими методами: РВГ, УЗДГ, капилляроскопия, тепловидение и др.) пациентов с микроциркуляторными нарушениями.

Задачи:

- 1) Обосновать **текущий** уровень вероятности ложноотрицательного результата β .
- 2) Обосновать **желаемый** уровень вероятности ложноотрицательного результата β .

*Ложноотрицательный результат инструментальной диагностики – ложное признание **отсутствия** микроциркуляторных нарушений у пациентов с использованием инструментальных средств и методов диагностики.*

*Ложноположительный результат инструментальной диагностики – ложное признание **наличия** микроциркуляторных нарушений у пациентов с использованием инструментальных средств и методов диагностики.*

Вопрос 1: Оцените на ваш взгляд *текущий* процентный уровень вероятности *ложноотрицательного** результата инструментального обследования (существующими методами: РВГ, УЗДГ, капилляроскопия, тепловидение и др.) пациентов с микроциркуляторными нарушениями?

* *Средство диагностики указывает на то, что пациент **здоров**, а на самом деле с точки зрения врача он **болен**.*

Бланк ответа (отметьте наиболее близкое число):

Вероятность	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Отметка											

Вопрос 2: Оцените на ваш взгляд *максимально допустимый* процентный уровень вероятности *ложноотрицательного* результата инструментального обследования пациентов с микроциркуляторными нарушениями?

Бланк ответа (отметьте наиболее близкое число):

Вероятность	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Отметка											

ФИО эксперта

подпись

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(обязательное)

Заключение по реовазографическому исследованию

1

БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»
Отделение функциональной диагностики*Холодовая проба*

РЕОВАЗОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Протокол № 90 от 21/04 2015 года. Отделение АмбулаторииФамилия, имя, отчество пациента _____ Возраст 25Диагноз: О-2^ч

	Правая рука			Левая рука			Правая нога			Левая нога		
	плечо	пред плечье	кисть	плечо	пред плечье	кисть	бедро	голень	стопа	бедро	голень	стопа
Альфа	0,08 ^ч											
Бета	1,04 ^ч											
«А»	Н/м	В/м	В/м	В/м	В/м	В/м						
«РК»	7%	7%	7%	7%	7%	7%						

Магистральный кровоток :

- сохранен не во всех зв-нях
- отсутствует
- коллатеральный кровоток в стадии _____

Пульсовое кровенаполнение артерий :

- достаточное _____
- снижено не на предплечьях, кисти

Тонус сосудов :

- не изменен _____
- снижен _____
- повышен _____
- органические изменения _____

Реакция на нитроглицерин _____**Холодовая проба :**

- отрицательная _____
- положительная справа

Врач Ав

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(обязательное)

Полученный охранный документ на изобретение РФ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2582764

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СКЛОННОСТИ К
АНГИОСПАЗМУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО
РУСЛА**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Государственный университет - учебно-научно-производственный комплекс" (ФГБОУ ВПО "Госуниверситет-УНПК") (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015108567

Приоритет изобретения **11 марта 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **06 апреля 2016 г.**

Срок действия патента истекает **11 марта 2035 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 **Г.П. Ильев**



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 582 764** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК

A61B 5/026 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015108567/14, 11.03.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.03.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.03.2015

(45) Опубликовано: 27.04.2016 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **НОВИКОВА И.Н.** и др. Исследование динамики изменений параметров микроциркуляторно-тканевых систем при холодовой прессорной физиологической пробе. VI Международная научно-техническая конференция "Информационные технологии в науке, образовании и производстве" май 2014 с.1-6. RU 2230493 C2 20.06.2004. RU 2284746 C1 10.10.2006. RU 2390306 C1 27.05.2010. (см.прод.)

Адрес для переписки:

302020, г. Орел, Наугорское ш., 29, ФГБОУ ВПО "Госуниверситет-УНПК"

(72) Автор(ы):

Новикова Ирина Николаевна (RU),
Дунаев Андрей Валерьевич (RU),
Крупаткин Александр Ильич (RU),
Сидоров Виктор Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Государственный университет - учебно-научно-производственный комплекс" (ФГБОУ ВПО "Госуниверситет-УНПК") (RU)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СКЛОННОСТИ К АНГИОСПАЗМУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к функциональной диагностике, и может быть использовано для диагностики склонности к ангиоспазму периферического сосудистого русла. Проводят холодовую прессорную пробу путем погружения обеих кистей рук в воду в течение 5 минут. Регистрируют одновременно показатели микроциркуляции крови (I_m) методом лазерной доплеровской флоуметрии, тканевой и артериальной сатурации методами оптической тканевой оксиметрии и пульсоксиметрии соответственно. Регистрацию указанных показателей осуществляют в течение 5 минут до, сразу после и через 20 минут после проведения холодовой прессорной пробы. На основании полученных данных вычисляют скорость потребления кислорода и миогенный тонус.

Определяют отношение показателей микроциркуляции по формуле $(I_{m3}-I_{m2})/(I_{m1}-I_{m2})100\%$ и отношение показателей миогенного тонуса по формуле $(MT_3-MT_2)/(MT_1-MT_2)100\%$. При $(I_{m3}-I_{m2})/(I_{m1}-I_{m2})100\%>50\%$ и $(MT_3-MT_2)/(MT_1-MT_2)100\%>50\%$, где I_{m1-m3} - показатель микроциркуляции до, сразу после и через 20 минут после проведения холодовой прессорной пробы соответственно, MT_{1-3} - миогенный тонус до, сразу после и через 20 минут после проведения холодовой прессорной пробы соответственно, а также если скорость потребления кислорода через 20 минут после проведения холодовой прессорной пробы достигает и/или превышает значения исходного уровня, диагностируют нормальное состояние

RU 2 582 764 C 1

RU 2 582 764 C 1

микроциркуляторно-тканевых систем организма человека. В противном случае диагностируют склонность к ангиоспазму. Способ обеспечивает повышение информативности исследований, позволяет выявить доклиническую склонность к

заболеваниям ангиоспастического генеза и их возможные причины, а также оценить общее состояние микроциркуляторно-тканевых систем, их резервные и адаптивные возможности. 2 з.п. ф-лы, 4 ил., 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

КРУПАТКИН А.И., СИДОРОВ В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013 с. 269. KASTRUP J. et al. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int.J.Microcirc.Clin.Exp.* 1989 V.8 p.205.

R U 2 5 8 2 7 6 4 C 1

R U 2 5 8 2 7 6 4 C 1

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(обязательное)

**Акт об использовании результатов научно-исследовательской работы
в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»****Департамент здравоохранения
Орловской области****Бюджетное учреждение здравоохранения
Орловской области «Орловская областная
клиническая больница»
(БУЗ Орловской области «ООКБ»)
Бульвар Победы, 10, г. Орел, 302028
тел./факс (4862) 45-37-79****УТВЕРЖДАЮ:****Главный врач
БУЗ Орловской области «ООКБ»****В.Ф. Мурадян
М.П.
« 15 » ноября 2017 г.****АКТ****об использовании результатов научно-исследовательской работы
Маковик И.Н. «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений
при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний
периферического кровотока»****Комиссия в составе представителей БУЗ Орловской области «ООКБ»:
председатель – Мурадян В.Ф., главный врач;****члены комиссии: Хахичева Л.С. – зав. ревматологическим отделением,
главный внештатный специалист ревматолог, Галицына Т.В. – врач-ревматолог,
Канатникова Г.Ю. – врач-ревматолог,****а также представителей ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»:****члены комиссии: Подмастерьев К.В. – директор института
приборостроения, автоматизации и информационных технологий (ИПАиИТ), зав.
кафедрой «Приборостроение, метрология и сертификация» (ПМиС), д.т.н.,
профессор; Дунаев А.В. – директор научно-технологического центра
биомедицинской фотоники, к.т.н., доцент; Маковик И.Н. – ассистент кафедры
«ПМиС», инженер-исследователь научно-технологического центра
биомедицинской фотоники****составили настоящий акт о том, что в период с 9 ноября по 24 декабря
2016 г. на базе ревматологического отделения БУЗ Орловской области «ООКБ» в
рамках диссертационного исследования Маковик И.Н. проводилась апробация
научно-исследовательской работы «Метод и устройство диагностики
микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе
вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока». Работы по апробации
метода велись согласно Договору между ФГБОУ ВПО «Госуниверситет-УНПК»
(с 01.04.2016 г. – ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева») и БУЗ Орловской
области «ООКБ» от 28 августа 2015 г. Разработанный метод диагностики
микроциркуляторных нарушений, включающий совместное применение методов
лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и
пульсоксиметрии при проведении холодовой прессорной пробы и последующего
вейвлет-анализа сигналов, нашёл применение при диагностике пациентов с
ревматическими заболеваниями и результативно использовался на базе
ревматологического отделения БУЗ Орловской области «ООКБ».****Разработанный метод прошёл апробацию при диагностике**

микроциркуляторных нарушений верхних конечностей у 60 пациентов ревматологического отделения.

На основании предложенных Маковик И.Н. диагностических критериев выявлялись микроциркуляторные нарушения и сопутствующие им осложнения при ревматических заболеваниях. Полученная дополнительная диагностическая информация применялась при уточнении диагнозов пациентов, а также использовалась для оценки адекватности и эффективности назначенного лечения.

Применение разработанного метода позволило существенно повысить достоверность диагностики осложнений ревматических заболеваний.

Председатель комиссии

 В.Ф. Мурадян

Члены комиссии:

 Л.С. Хахичева

 Т.В. Галицина

 Г.Ю. Канатникова

 К.В. Подмастерьев

 А.В. Дунаев

 И.Н. Маковик

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(обязательное)

**Акт о внедрении результатов научно-исследовательской работы
в ООО НПП «ЛАЗМА»****Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственное предприятие****«ЛАЗМА»**Юридический адрес: 125252, г. Москва ул. Куусинена, д. 11 корп. 1, кв. 33
Фактический и почтовый адрес: 123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8, стр. 1 офис 104
E-mail: lazma@plusnet.ru
Тел.: (495) 780-92-30, 780-92-31, 8-901-535-06-15УТВЕРЖДАЮ:
Проректор по НТД и АНК
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО НПП «ЛАЗМА»

С.Ю. Радченко

В.В. Сидоров

М.П. «15» января 2018 г.

М.П. «ЛАЗМА» «12» января 2018 г.

**АКТ
о внедрении результатов НИР**

В период с 26.06.2017 по 21.07.2017 сотрудниками ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» – аспирантом кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация» («ПМиС»), инженером-исследователем лаборатории биомедицинской фотоники Университетской клиники Маковик И.Н. под руководством заведующего лабораторией биомедицинской фотоники Университетской клиники, доцента кафедры «ПМиС», к.т.н. Дунаева А.В. проведена на производственной базе ООО НПП «ЛАЗМА» научно-исследовательская работа по апробации и внедрению результатов исследований по теме диссертационной работы Маковик И.Н. «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока».

В ходе выполнения работы отмечено, что разработанный коллективом представителей кафедры «ПМиС» ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях, базирующийся на способах лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии и пульсоксиметрии, совместно с применением холодовой прессорной пробы и последующего спектрального вейвлет-анализа сигналов, позволяют повысить достоверность и информативность диагностической процедуры и, тем самым, расширяют возможности практического применения медицинской техники, выпускаемой ООО НПП «ЛАЗМА».

Все виды работ по апробации и внедрению вышеуказанного метода и устройства выполнены ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» и ООО НПП «ЛАЗМА» на безвозмездной основе и без финансовых расчётов.

Руководитель работ от
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»
доцент, к.т.н.

А.В. Дунаев

Исполнитель:

Инженеры ООО НПП «ЛАЗМА»:

Маковик И.Н.

Сесин Н.А.

Кожухов С.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(обязательное)

**Акт об использовании результатов диссертационной работы
в ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»**

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по организационно-

методической деятельности

ФГБОУ ВО «ОГУ имени

И.С. Тургенева»

Г.М. Зомитева

«13» декабря 2017 г.

**АКТ**

об использовании результатов диссертационной работы
в ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»

Мы, нижеподписавшиеся сотрудники ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», директор ИПАИТ, заведующий кафедрой «Приборостроение, метрология и сертификация» («ПМиС») Подмастерьев К.В., доцент кафедры «ПМиС», директор научно-технологического центра биомедицинской фотоники Дунаев А.В., учебный мастер кафедры «ПМиС» Подмастерьева Н.Н., составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Маковик И.Н. «Метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока» внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева».

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе для подготовки магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии», изучающих дисциплину «Оптико-электронные устройства в диагностике, терапии и хирургии». Для данной дисциплины написана и издана следующая учебно-методическая работа:

Дунаев, А.В. Оптическая неинвазивная диагностика в медико-биологической практике: лабораторный практикум: учебное пособие [Текст] / А.В. Дунаев, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, В.В. Дрёмин, И.Н. Маковик – Орел: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2016. – 96 с.

В рамках дисциплины «Оптико-электронные устройства в диагностике, терапии и хирургии» выполняются лабораторные работы, основанные на теоретической базе основных положений диссертационной работы.

Кроме того, в соответствии с темой диссертационной работы выполнен ряд курсовых и дипломных проектов в 2013-2017 гг.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация» и были использованы при выполнении следующих тем:

– «Разработка устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 4654ГУ1/2014 от 23.12.2014 г.), финансируемой Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере;

– «Разработка метода и устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 10728ГУ2/2015 от 14.11.2016 г.), финансируемой Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере;

– «Разработка методов и средств контроля для диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови и концентраций ферментов биоткани» (ГЗ-14/9), выполняемой в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки РФ №310 Госуниверситету-УНПК (2014-2016 гг.);

– «Колебательные процессы в микрососудистом русле человека в норме и при патологии» № 17-41-590560 р_а (2017-2019 гг.), выполняемой в рамках гранта РФФИ-Урал.

Директор ИПАИТ,
зав. кафедрой «ПМиС», д.т.н., профессор

К.В. Подмастерьев

Доцент кафедры «ПМиС»,
директор научно-технологического центра
биомедицинской фотоники,
к.т.н., доцент

А.В. Дунаев

Учебный мастер кафедры «ПМиС»

Н.Н. Подмастерьева

Ассистент кафедры «ПМиС», инженер-
исследователь научно-технологического
центра биомедицинской фотоники

И.Н. Маковик

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.С. ТУРГЕНЕВА»

А.В. Дунаев, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов,
А.И. Жеребцова, В.В. Дремин, И.Н. Маковик

**ОПТИЧЕСКАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА
В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ**

Орел 2016

УДК 616-78+681.7](075)
ББК 52я7:34.7я7
О62

Печатается по решению
редакционно-издательского совета
ОГУ имени И.С. Тургенева.
Протокол № 3 от 31.10.2016 г.

Рецензенты:

кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры
«Компьютерная фотоника и видеоинформатика»
федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский национальный исследовательский
университет информационных технологий, механики и оптики»
Н.Б. Маргарянц,

кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой
«Электроника, радиотехника и системы связи»
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»
В.В. Мишин

Дунаев, А.В.

О62 **Оптическая неинвазивная диагностика в медико-биологической практике: лабораторный практикум: учебное пособие / А.В. Дунаев [и др.]. – Орел: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2016. – 96 с.**

Учебное пособие содержит теоретические основы оптической неинвазивной диагностики и лабораторный практикум, посвященный изучению основ таких методов, как лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия, пульсоксиметрия, флуоресцентная спектроскопия и спектроскопия диффузного отражения.

Предназначено студентам, обучающимся в магистратуре по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии», изучающим дисциплину «Оптико-электронные устройства в диагностике, терапии и хирургии».

Может быть использовано также студентами, обучающимися по направлению подготовки бакалавров 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии», студентами других специальностей, изучающими дисциплины в области оптико-электронных устройств медицинского назначения, а также специалистами медицинского и технического профиля, занимающимися вопросами создания и эксплуатации оптико-электронной медицинской техники.

УДК 616-78+681.7](075)
ББК 52я7:34.7я7

© Дунаев А.В., Потапова Е.В., Жеребцов Е.А.,
Жеребцова А.И., Дремин В.В., Маковик И.Н., 2016
© ОГУ имени И.С. Тургенева, 2016