

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

3.1 Цели и задачи экспериментальных исследований

Предыдущая глава была посвящена разработке и теоретическому анализу математической модели изменения кожной температуры при окклюзионной пробе в термостабилизированной среде. Разработанная модель верифицирована и признана работоспособной. Сделан вывод о возможности ее использования для теоретического исследования характера и степени влияния физиологических параметров микросудистого русла пальцев рук на параметры регистрируемых термограмм.

Следующим этапом исследования является проведение теоретических и экспериментальных исследований с целью разработки и обоснования метода диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей. Для этого необходимо решить следующие задачи:

- 1) реализация и отработка технического решения регистрации сигнала ЛДФ в термостабилизированной среде при расположении оптического зонда прибора вдоль поверхности тела;
- 2) проведение экспериментальных исследований по определению оптимальных условий эксперимента;
- 3) проведение экспериментальных исследований функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей на выборках условно здоровых добровольцев и пациентов с диагностированными ангиоспастическими нарушениями;
- 4) теоретическое обоснование и выбор информативных параметров для диагностики функционального состояния периферических сосудов;
- 5) экспериментальная оценка применимости выбранных информативных параметров;
- 6) разработка, апробация и верификация диагностического критерия, позволяющего выявлять ангиоспастические нарушения.

3.2 Описание экспериментального оборудования

3.2.1 Прибор лазерной доплеровской флюметрии

В качестве прибора лазерной доплеровской флюметрии в экспериментальных исследованиях использовался анализатор лазерный микроциркуляции крови компьютеризированный «ЛАКК-02» (исполнение 2) (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), предназначенный для неинвазивной диагностики перфузии ткани кровью в микроциркуляторном звене кровообращения. Внешний вид анализатора представлен на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Внешний вид анализатора «ЛАКК-02» (исполнение 2) (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва)

Основные технические характеристики анализатора «ЛАКК-02» приведены в таблице 3.1.

Принцип действия анализатора «ЛАКК-02» заключается в зондировании с помощью световодного кабеля исследуемой ткани лазерным излучением, приеме отраженного от эритроцитов сигнала, его фотометризации и первичной аналоговой обработке. На выходе блока анализатора формируется сигнал, пропорциональный изменению перфузии ткани кровью в микроциркуляторном звене кровообращения.

Таблица 3.1 – Технические характеристики анализатора «ЛАКК-02» (исполнение 2) (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва)

Техническая характеристика, единицы измерения	Значение
Тип лазера	одномодовый полупроводнико- вый лазерный диод
Длина волны лазера, нм	1064
Мощность лазера 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
Количество каналов измерения	2
Интерфейс передачи данных в персональный компьютер	USB 2.0
Питание, В (Гц)	220 (50)
Время установления рабочего режима, мин	30
Время непрерывной работы, ч	4
Габаритные размеры, мм	300×126×260
Масса, не более, кг	6

Перед проведением исследований проводилась подготовка к работе и калибровка анализатора «ЛАКК-02» согласно инструкции. Перед включением анализатора сетевой кабель присоединялся к розетке 220 В (50 Гц), кабель связи соединялся с выключенным компьютером через USB порт. После включения кнопки «Сеть», расположенной на лицевой панели, анализатор в течение 30 мин входил в стабильный режим работы.

По окончании 30 мин производилась проверка нулевого показания анализатора по следующей схеме: рабочий торец зонда со стандартной металлической насадкой устанавливали перпендикулярно поверхности белого диска из фторопласта, вращением ручки «уст. нуля» на передней панели добивались нулевого показания на индикаторном табло (при отсутствии знака минус («-») в старшем разряде индикаторного табло). После проверки нулевого состояния анализатора включали персональный компьютер. Для регистрации сигнала ЛДФ использовалось программное обеспечение (ПО) аппаратов серии «ЛАКК» версии не ниже 3.0.2.384.

3.2.2 Устройство контактной термометрии

Для регистрации температуры разработано и изготовлено двухканальное устройство контактной термометрии, пригодное для регистрации изменения каждой температуры совместно с сигналом ЛДФ и отвечающее предъявляемым требованиям низкоинерционности, малого порога чувствительности и компактности первичных преобразователей. В качестве первичных преобразователей температуры в разработанном устройстве использованы термодатчики Heraeus M622 Pt 2000 (Heraeus Sensor Technology GmbH, Германия), технические характеристики которых представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Технические характеристики термодатчика Heraeus M622 Pt 2000 (Heraeus Sensor Technology GmbH, Германия)

Техническая характеристика, единицы измерения	Значение
Диапазон рабочих температур:	
- при непрерывной работе, °C	-70...+500
- при кратковременном использовании, °C	до +550
Класс допуска (-70...+500 °C) по ГОСТ 6651-2009	B/F0.3
Температурный коэффициент сопротивления, 1/K	$3850 \cdot 10^{-6}$
Номинальное сопротивление при 0 °C, Ом	2000
Материал выводов:	
- оболочка	Pt
- провод	Ni
Долговременная стабильность: максимальный дрейф R_0 после 1000 ч работы при 500 °C, %	0,04
Наличие корпуса чувствительного элемента	нет
Сопротивление изоляции:	
- при 20 °C, более, МОм	100
- при 500 °C, более, МОм	2
Самонагрев при 0 °C, К/мВт	0,3
Постоянная времени в условиях влажного контакта, с	0,25
Измерительный ток (с учетом самонагрева), мА	0,1...0,3
Размеры керамической подложки, на которой расположен чувствительный элемент, мм	$5,9 \times 2,1$

Для реализации каналов измерения температуры каждый первичный преобразователь Heraeus M622 Pt 2000 был включен способом, показанным на рисунке 3.2.

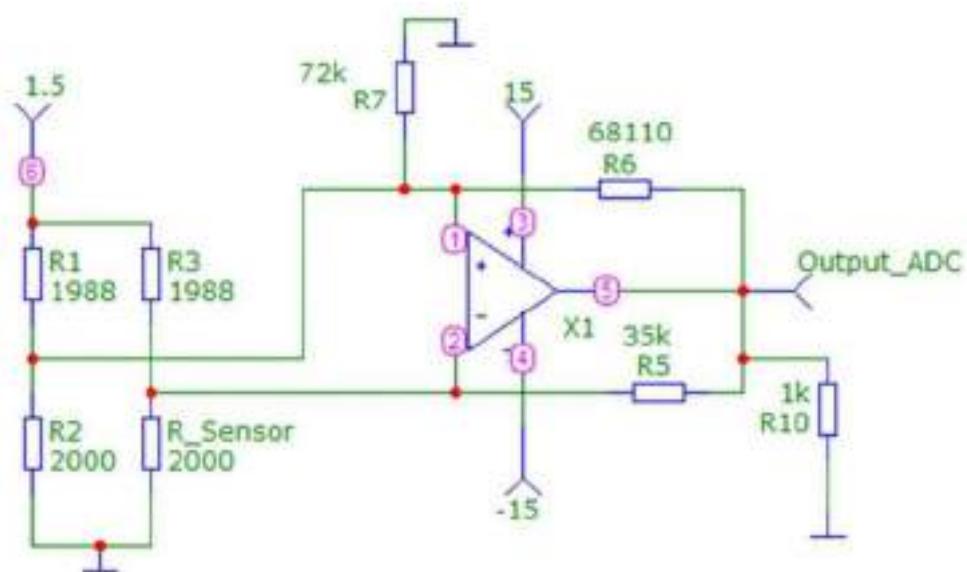


Рисунок 3.2 – Используемая схема преобразователя температура-напряжение

Передаточная функция первичного преобразователя температуры для диапазона измерений от 0 °C до 500 °C записывается полиномом второй степени:

$$R_t = R_0 \left(1 + At + Bt^2 \right), \quad (3.1)$$

где R_t – сопротивление первичного преобразователя при температуре t , Ом;

R_0 – номинальное сопротивление первичного преобразователя при температуре 0 °C, Ом.

Значения постоянных следующие: $A = 3,9083 \cdot 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$, $B = -5,775 \cdot 10^{-7} \text{ } ^\circ\text{C}^{-2}$.

Для компенсации нелинейности применен метод линеаризации характеристики. Суть его заключается в том, что датчик включается в схему измерительного моста, который сам имеет нелинейную характеристику. В результате две нелинейные характеристики накладываются и компенсируют друг друга в рабочем диапазоне измерения температур. Минимизация нелинейности в требуемом рабочем диапазоне

достигается благодаря точному расчету резисторов схемы включения. Напряжение, подаваемое на измерительный мост, выбиралось из соображений минимизации эффекта самонагрева первичного преобразователя при приемлемой чувствительности на фоне помех. При сборке и настройке схемы требуемые расчетные номиналы резисторов формировались методом подбора и комбинации в виде последовательного и параллельного включения резисторов SMD0805 ±1 %. Текущие значения используемых резисторов измерялись лабораторным омметром с точностью до десятых долей Ома.

С применением описанной методики собрано два канала измерения температуры. Получаемые с выходов инструментальных усилителей сигналы напряжения, пропорционального температуре, подавались на плату сбора данных NI USB6009 (National Instruments, США).

Внешний вид полученного устройства в корпусе (со снятой верхней крышкой) представлен на рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 – Устройство контактной термометрии

С помощью среды графического программирования NI LabVIEW разработана программа для визуализации и сохранения получаемых данных. Исходный файл (структура передачи данных) представлен на рисунке 3.4, внешний вид интерфейса пользователя разработанной программы представлена на рисунке 3.5.

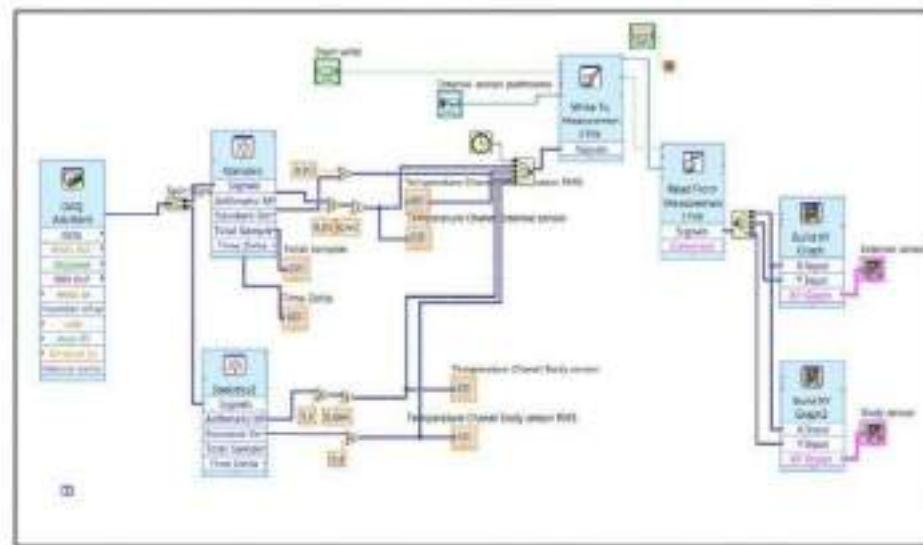


Рисунок 3.4 – Структура передачи данных ПО для визуализации и сохранения термограмм

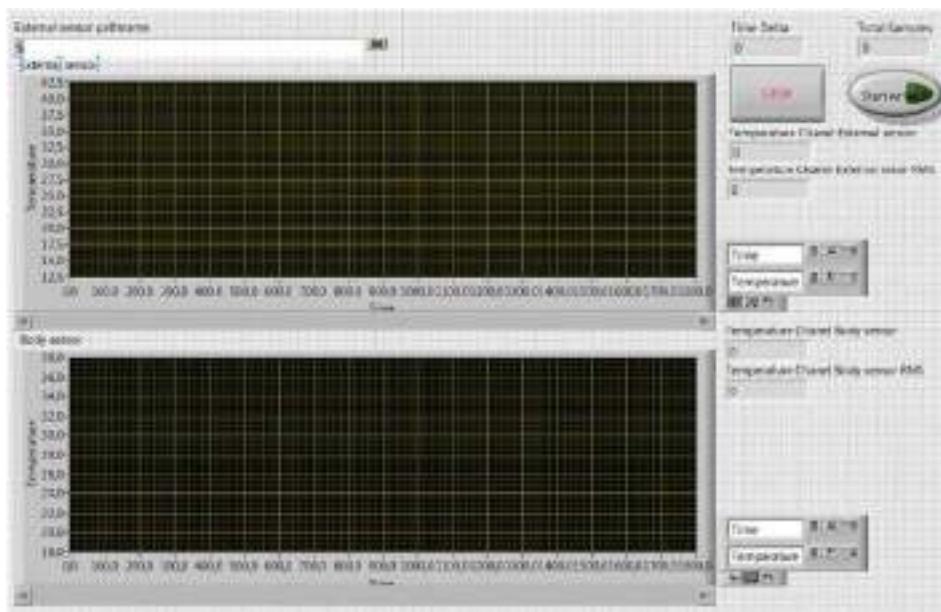


Рисунок 3.5 – Внешний вид интерфейса пользователя ПО для визуализации и сохранения термограмм

Данные, получаемые с платы сбора данных, усредняются по выборке в 2000 точек и с частотой 5 Гц выводятся на компонент выведения графиков. Усреднение по обширной выборке позволяет получить хорошее соотношение сигнал-шум. Полученный массив данных, дополненный массивом времени, сохраняется в файл для последующей обработки.

Калибровку каждого температурного канала проводили в двух точках: помещением гидроизолированного термодатчика в смесь воды со льдом для корректировки погрешности при нулевой температуре; помещением гидроизолированного термодатчика в кипящую воду для корректировки в точке 100 °С. Найденные таким образом аддитивную и мультипликативную погрешности учитывали при автоматической корректировке данных в ходе работы программы визуализации и сохранения данных.

Для проверки работоспособности полученного комплекса проведены предварительные испытания. Порог чувствительности устройства составил порядка 0,05 °С. Данный уровень чувствительности позволяет с легкостью регистрировать диагностически значимые флюктуации температуры кожи при окклюзионной пробе, что делает его пригодным для дальнейших исследований.

3.2.3 Насадка для продольной регистрации сигнала ЛДФ: описание и апробация

Одновременная регистрация сигналов ЛДФ и температуры в термостабилизированной водной среде потребовала решения сразу нескольких задач:

- фиксация и гидроизоляция ЛДФ-зонда, первичных преобразователей температуры и соединительных проводов в процессе эксперимента;
- регистрация сигнала ЛДФ при расположении световодного зонда прибора вдоль поверхности тела;
- регистрация сигналов из одной области исследования.

Первая задача решена путем надевания на руку испытуемого латексной медицинской перчатки соответствующего размера.

Сложность решения второй задачи состояла в том, что техническая реализация используемого в исследованиях прибора ЛДФ предусматривает расположение световодного зонда нормально к исследуемой поверхности (рисунок 3.6), т.е. регистрация сигнала ЛДФ невозможна без нарушения целостности перчатки.

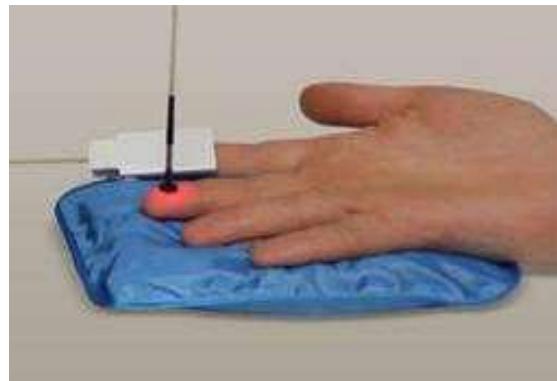


Рисунок 3.6 – Ориентация световодного зонда перпендикулярно поверхности тела (с использованием штатной металлической насадки)

Для решения задачи продольной регистрации сигнала ЛДФ разработана специальная оснастка, представляющая собой насадку на металлический конец световодного зонда приборов серии «ЛАКК» («ЛАЗМА МЦ»). Насадка спроектирована в системе трехмерного моделирования и изготовлена посредством печати на 3D принтере из ABS пластика методом послойного наплавления. На рисунке 3.7 представлены 3D модель (а) и внешний вид (б) разработанной насадки с установленным зеркалом.



Рисунок 3.7 – Насадка на световодный зонд приборов серии «ЛАКК» («ЛАЗМА МЦ»):

а) 3D модель; б) внешний вид с установленным зеркалом

Габаритные размеры насадки: $30 \times 15 \times 10$ мм. Нижняя часть имеет углубление, в котором под углом 45° закреплено зеркало (7×10 мм). Металлический конец световодного зонда вставляется в сквозное круглое отверстие соответствующего диаметра, находящееся в торцевой части насадки, до упора в зеркало. Принцип работы насадки, схематично представленный на рисунке 3.8, заключается в преломлении хода пучка излучения.

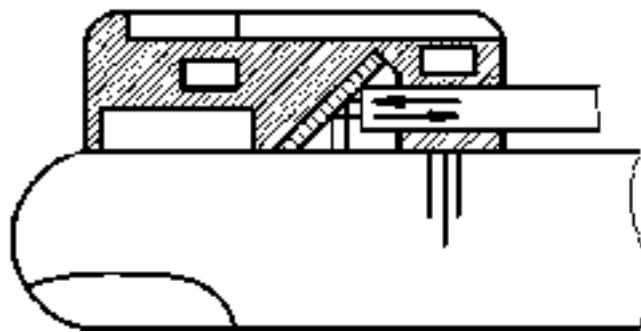


Рисунок 3.8 – Принцип работы насадки

Зондирующее излучение, исходящее из передающего волокна световодного зонда прибора ЛДФ, падает на зеркальную поверхность под углом 45° к нормали. Отраженное излучение, направленное под углом 90° по отношению к зондирующему, попадает в биоткань. Обратно рассеянное от биоткани излучение, содержащее претерпевшие не претерпевшие доплеровский сдвиг компоненты, падает на поверхность зеркала и, отражаясь под углом 45° к нормали, поступает в приемные волокна оптоволоконного зонда прибора ЛДФ. Таким образом, зондирование биологической ткани осуществляется при продольном расположении световодного зонда.

Разработанная насадка также решает задачу одновременной регистрации сигналов ЛДФ из одной области исследования. Для этого насадка предусматривает расположение в ней первичных преобразователей температуры устройства низкоинерционной термометрии, для чего в нижней и верхней части насадки имеются углубления. В узких канавках проложены провода каналов измерения температуры, а прямоугольные площадки заполнены слоем теплоизоляционного материала, непосредственно на котором располагаются первичные преобразователи, чувствительной стороной обращенные наружу. В нижней части насадки расположен первый преобразователь канала для регистрации кожной температуры, а в верхней части насадки – первый преобразователь канала для регистрации изменения температуры окружающей среды в процессе эксперимента. Крепление проводов каналов измерения температуры осуществляется при помощи нитяных хомутов, сквозные отверстия для которых предусмотрены в корпусе насадки.

Для доказательства эквивалентности замены штатной металлической насадки на разработанную оснастку проведены серии экспериментов по сравнению чувствительности двух способов расположения зонда к артефактам и различным функциональным пробам.

Известно, что при расположении световодного зонда перпендикулярно поверхности тела малейшее его движение, либо движение самого испытуемого приводит к появлению артефактов в записи ЛДФ-граммы. Для изучения и сравнения чувствительности к артефактам двух способов расположения световодного зонда проведен эксперимент, заключающийся в одновременной регистрации сигналов ЛДФ на предплечье правой руки в течение 3 мин.

Эксперимент проводился на условно здоровом добровольце без диагностированных ангиоспастических нарушений. Областью исследования являлась внешняя поверхность нижней трети правого предплечья. Испытуемый находился в положении сидя, предплечье на уровне сердца, рука на анатомической подушке. Один из каналов анализатора «ЛАКК-02» использовался совместно с тестируемой разработанной насадкой, фиксирующейся на предплечье с помощью специальной широкой манжеты с текстильной застежкой Velcro, второй канал – совместно со стандартной металлической насадкой, фиксирующейся с помощью пластиря (рисунок 3.9).



Рисунок 3.9 – Эксперимент по сравнению чувствительности к артефактам двух способов расположения световодного зонда анализатора «ЛАКК-02»

Во время регистрации сигналов искусственно создавались артефакты, имеющие место при проведении эксперимента (толчки и вибрации поверхности, на которой лежит рука испытуемого, движения самого испытуемого, движения оптических волокон, открывание/закрывание дверей в лаборатории). На рисунке 3.10 представлены ЛДФ-граммы, полученные в результате эксперимента.

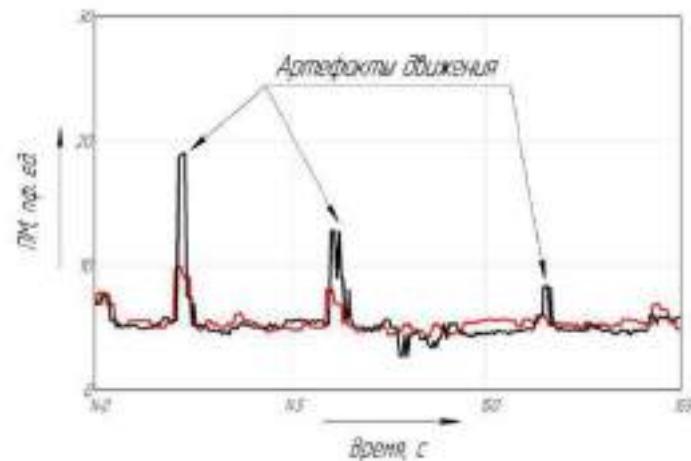


Рисунок 3.10 – Проверка чувствительности способов расположения ЛДФ-зонда к артефактам: красная линия – световодный зонд (1-й канал) с разработанной насадкой; чёрная линия – световодный зонд (2-й канал) со стандартной металлической насадкой

Как наглядно демонстрирует рисунок 3.10, использование насадки существенно снижает амплитуду или вовсе исключает появление в записи ЛДФ-граммы артефактов, связанных с двигательной активностью испытуемого, а также иными описанными ранее влияющими факторами.

Предлагаемый принцип получения диагностической информации о функциональном состоянии периферических сосудов заключается в совместном использовании методов ЛДФ и контактной термометрии при окклюзионной пробе. Поэтому следующим этапом исследования явилось изучение и сравнение чувствительности двух способов расположения ЛДФ-зонда к стандартным функциональным нагрузочным пробам, в особенности, окклюзионной.

Эксперименты проводились на условно здоровом добровольце без диагностированных нарушений системы МЦК. Испытуемый находился в положении сидя, предплечье на уровне сердца, рука на анатомической подушке. На правое плечо испытуемого одевалась манжета механического тонометра CS Medica CS-106. Манжета фиксировалась без пережатия кровообращения, не накачивалась. В первом эксперименте область исследования и расположение насадок были аналогичны предыдущему эксперименту. Во втором эксперименте областью

исследования являлась ладонная поверхность третьего пальца правой руки. При этом один из каналов анализатора «ЛАКК» использовался совместно с тестируемой разработанной насадкой, фиксирующейся на пальце с помощью пластыря, второй канал – совместно со стандартной металлической насадкой, фиксирующейся с помощью специальной узкой манжеты с текстильной застежкой Velcro (рисунок 3.11).

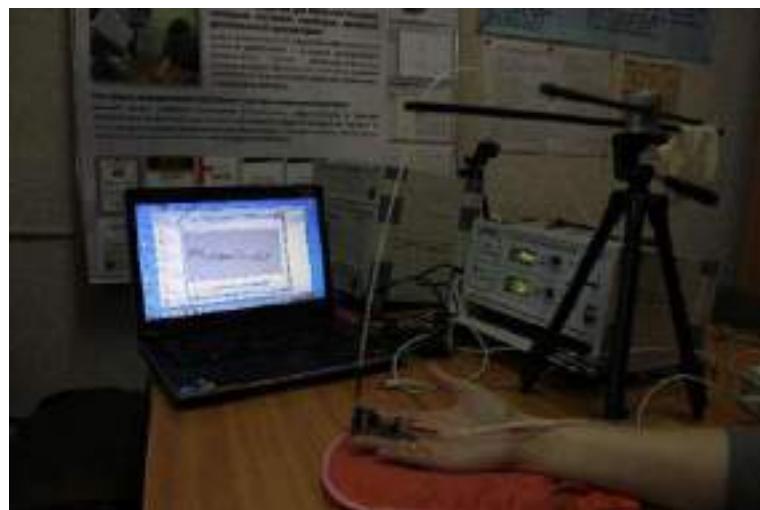


Рисунок – 3.11 Эксперимент по сравнению чувствительности к окклюзионной пробе двух способов расположения световодного зонда анализатора «ЛАКК-02»

Фоновая запись сигнала ЛДФ продолжалась в течение 1 мин, затем следовало минутное пережатие плечевой артерии посредством создания и поддержания в окклюзионной манжете давления, превышающего систолическое (200-220 мм рт. ст.), после чего давление в манжете снижалось, регистрация ответной реакции системы микроциркуляции длилась 1 мин. На рисунке 3.12 представлены результаты одного из экспериментов по изучению и сравнению чувствительности двух способов расположения ЛДФ-зонда к артериальной плечевой окклюзии.

Как видно из рисунка 3.12, способ расположения ЛДФ-зонда не влияет на чувствительность сигнала к результатам стандартной окклюзионной пробы.

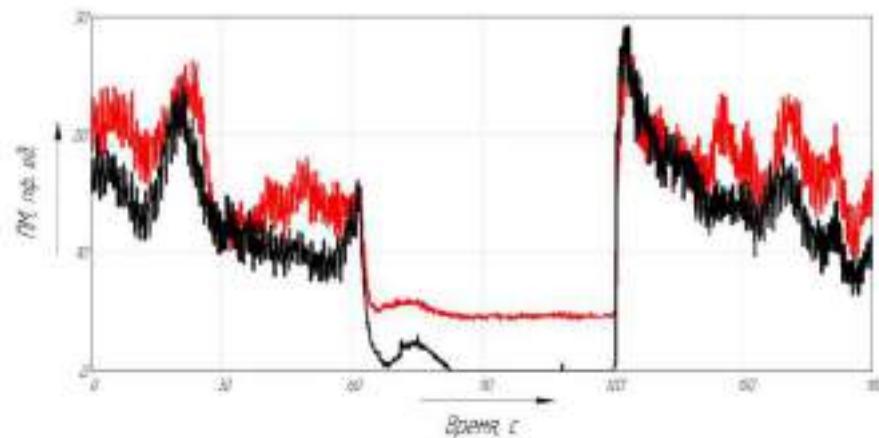


Рисунок 3.12 – Проверка чувствительности способов расположения ЛДФ-зонда к результатам ОП: красная линия – световодный зонд (1-й канал) с разработанной насадкой; черная линия – световодный зонд (2-й канал) со стандартной металлической насадкой

Кроме того, в описываемом эксперименте при расположении световодного зонда перпендикулярно поверхности тела так называемый «биологический ноль» (показатель микроциркуляции во время окклюзии) сравнялся со значением 0 пф. ед. Скорее всего, это связано с несовершенством способа съема диагностической информации, нежели с реальным отсутствием сигнала. Незначительное расхождение уровней сигнала ЛДФ объясняется тем, что обратно отраженный свет приходит из разных диагностических объемов в рамках одного и того же топографо-анатомического участка исследования.

Таким образом проведены эксперименты по изучению чувствительности к дыхательной и постуральной функциональным пробам. Результаты исследований свидетельствуют о преимуществе продольного расположения световодного зонда перед стандартным способом расположения.

Таким образом, несмотря на слабую чувствительность к артефактам, способ регистрации ЛДФ-граммы с использованием насадки не утрачивает чувствительности к стандартным функциональным нагрузочным пробам, применяемым для оценки адаптационных резервов системы МЦК (окклюзионной, дыхательной, постуральной), и может быть использован в дальнейших экспериментальных исследованиях.

3.2.4 Установка автоматизированной подготовки воды

Как отмечалось выше, усовершенствованная методика экспериментальных исследований подразумевает проведение экспериментов при нахождении кисти испытуемого в терmostабилизированной водной среде. С целью оптимизации процесса водоподготовки разработан макет установки автоматизированной подготовки воды, структурная схема которого представлена на рисунке 3.13.

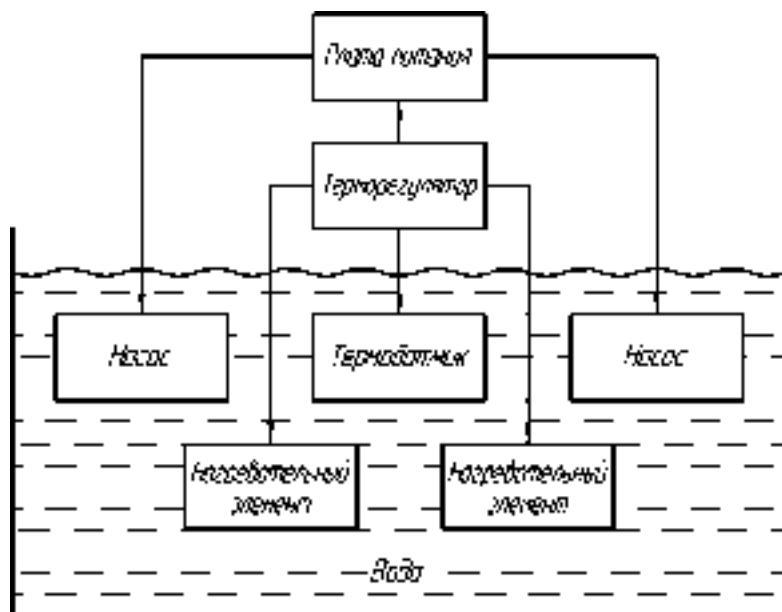


Рисунок 3.13 – Структурная схема установки автоматизированной подготовки воды

Установка состоит из платы питания, цифрового микропроцессорного розеточного терморегулятора ЦТР-2 («Омега», Украина), двух нагревательных элементов («ТЭН», Россия) и двух электронасосов центробежного типа 2110 («СтартВОЛЬТ», Россия). Технические характеристики структурных компонентов установки для автоматизированной подготовки воды представлены в таблице 3.3. В качестве емкостей использовались пластиковые контейнеры объемом 10 л, оклеенные теплоизоляцией из пенополиэтилена с фольгированным покрытием.

Таблица 3.3 – Технические характеристики структурных блоков макета установки автоматизированной подготовки воды

Техническая характеристика, единицы измерения	Значение
Терморегулятор цифровой микропроцессорный ЦТР-2 («Омега» , Украина)	
Напряжение питания, В (Гц)	160...250 (50)
Точность поддержания температуры, °С	± 0,1
Гистерезис, °С	0,2
Режим работы	нагрев
Коммутация	релейная
Диапазон регулируемой температуры, °С	-55...+125
Максимально допустимая коммутируемая мощность, кВт	2,0
Нагревательный элемент ЭПТ-0,63/220 («ТЭН» , Россия)	
Напряжение питания, В (Гц)	250 (50)
Номинальная потребляемая мощность, кВт	0,63
Тип тока	переменный
Режим работы	продолжительный
Насос центробежный 2110 («СтартВОЛЬТ» , Россия)	
Номинальное напряжение, В	12
Номинальная сила тока, А	4
Производительность, л/ч	16
Давление жидкости, кг/см ²	2,5

Установка представляет собой теплоизолированную плиту с установленными на ней структурными компонентами. В рабочем положении установка играет роль крышки емкости, в которой необходимо поддерживать определенную температуру воды. Датчик терморегулятора, нагревательные элементы и электрические насосы монтированы на нижней стороне крышки и в процессе работы должны быть погружены в воду. Терморегулятор, плата питания, а также элементы коммутации и управления расположены на верхней стороне крышки.

На дисплее терморегулятора с помощью кнопок устанавливается необходимая температура с точностью 0,1 °С. Микроконтроллер терморегулятора анализирует температуру воды, измеренную с помощью цифрового датчика, и сравнивает ее с установленным значением.

Если температура воды выше установленной, то терморегулятор отключает нагревательные элементы, если температура воды ниже установленной на 0,2 °С – включает.

Очевидно, что вблизи нагревательных элементов вода имеет более высокую температуру. Поэтому в отсутствие перемешивания воды датчик терморегулятора будет регистрировать заведомо ошибочную температуру. Здесь возможны два случая:

- датчик находится в непосредственной близости к нагревательным элементам и регистрирует температуру выше средней в объеме. Терморегулятор отключает нагрузку преждевременно, средняя температура воды остается ниже установленной;

- датчик находится на некотором расстоянии от нагревательных элементов и регистрирует температуру ниже средней в объеме. Терморегулятор отключает нагрузку поздно, средняя температура воды выше установленной.

Избежать подобных ситуаций позволяет использование центробежных электронасосов, предназначенных для создания конвективных потоков в теплоизолированной емкости. Электропитание насосов ведется от платы питания. Имеется возможность их отключения, для чего на верхней стороне установки установлен переключатель.

3.3 Поиск оптимальных условий проведения эксперимента

3.3.1 Поиск оптимального положения руки

В основе получения качественной диагностической информации лежит строгое соблюдение ряда стандартных условий проведения исследований. Как правило, в методике проведения измерений отдельно оговаривается положение тела и конечностей испытуемого. Одним из наиболее удобных и часто используемых участков исследования является кожа подушечки 3-го пальца кисти, поскольку есть сведения, что перфузия в данной зоне может отражать функциональные состояния микрогемоциркуляторно-тканевых систем всего организма. Измерения методом ЛДФ в области подушечки пальца проводятся, чаще всего, в положении сидя, причем количественные параметры сигнала могут существенно отличаться у одного и того же испытуемого даже

при незначительном отклонении положения руки относительно уровня сердца. Очевидно, что изменение перфузии кровью пальцев рук повлечет за собой и изменение их кожной температуры. Несоблюдение стандартных условий проведения эксперимента приводит к ухудшению качества результатов динамических измерений, а также неадекватной ответной реакции системы МЦК при проведении функциональных проб [124].

С целью исследования влияния положения руки испытуемого на перфузию кровью и температуру пальцев проведена серия из 130 экспериментов на выборке, состоящей из 10 условно здоровых добровольцев мужского (23 ± 3 лет) и женского (25 ± 2 лет) пола. В качестве исследуемой области выбрана кожа подушечки 3-го пальца кисти правой руки. В течение 15-20 мин испытуемый адаптировался к условиям лаборатории, затем садился на стул и опускал или поднимал правую руку так, чтобы ладонная поверхность кисти находилась в горизонтальной плоскости на исследуемом уровне: от -50 до +70 см по отношению к уровню сердца с шагом 10 см. Положения руки испытуемого в ходе проведения каждого из 13 экспериментов изображены на рисунке 3.14.



Рисунок 3.14 – Положения руки испытуемого в ходе проведения экспериментов по поиску оптимального уровня кисти

Регистрация показателя микроциркуляции велась с помощью одного из каналов ЛДФ анализатора «ЛАКК-02» с использованием насадки на световодный зонд, описанной в п. 3.2.3. Одновременно с регистрацией ЛДФ-грамм осуществлялись измерения температуры с помощью устройства контактной термометрии, описанного в п. 3.2.2. Перед проведением исследований проводилась подготовка к работе и калибровка анализатора «ЛАКК-02» (исполнение 2) согласно инструкции. Длительность записи в каждом положении составляла 1 мин.

Для каждого из 13 положений были найдены усредненные по времени и добровольцам значения показателя микроциркуляции и температуры. На основе полученных данных построены графики зависимостей уровней сигналов от положения руки, представленные на рисунках 3.15 и 3.16.

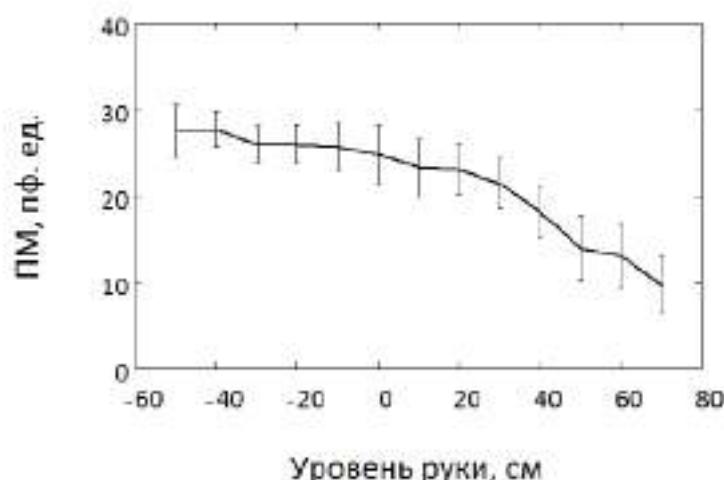


Рисунок 3.15 – Зависимость уровня показателя микроциркуляции от положения руки

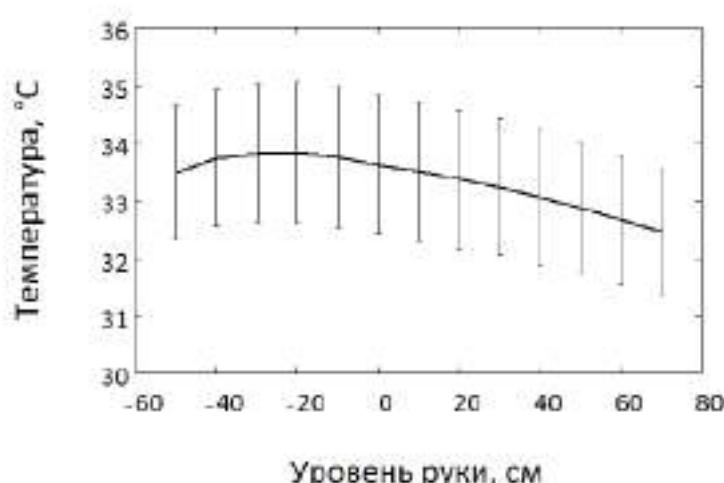


Рисунок 3.16 – Зависимость уровня температуры от положения руки

Результаты исследования показали, что уровень сигнала ЛДФ падает с увеличением высоты поднятия кисти. Причем опускание кисти ниже уровня сердца сопровождается незначительным увеличением перфузии (менее 3 пф. ед.) в диапазоне от -50 до 0 см), и напротив, поднятие кисти выше уровня сердца влечет за собой существенное снижение перфузии (более 15 пф. ед. в диапазоне от 0 до +70 см). Экспериментальная зависимость имеет зону плато в диапазоне -30...-10 см от уровня сердца, в которой среднее значение перфузии изменяется незначительно.

Характер изменения температуры носит несколько иной характер: с увеличением высоты поднятия кисти температура растет и достигает своего максимума на уровне -20 см от уровня сердца, дальнейшее увеличение высоты отмечается спадом температуры. Разность между средней максимальной и минимальной температурой составляет около 1,4 °С.

Высокий уровень перфузии в совокупности с максимальной кожной температурой свидетельствует о высокой эффективности кровоснабжения и достигается, когда кисть испытуемого находится на 20 см ниже уровня сердца. Такое положение является физиологичным, удобным для испытуемого (пациента), легко реализуется и представляется оптимальным как для динамических измерений, так и для проведения функциональных проб.

Таким образом, экспериментально установлено оптимальное положение руки испытуемого во время проведения совместных измерений методами ЛДФ и термометрии. Полученный результат может быть использован для уточнения методики измерений с целью повышения информативности и достоверности результатов [124].

3.3.2 Обеспечение равных начальных условий эксперимента

С целью аprobации усовершенствованной методики была проведена серия из 17 экспериментов, заключающихся в одновременной регистрации изменения кожной температуры совместно с сигналом ЛДФ в температурно стабилизированной водной среде.

Эксперименты проводились на выборке условно здоровых добровольцев мужского (23 ± 3 лет) и женского (25 ± 2 лет) пола. Регистрация ЛДФ-грамм велась с помощью анализатора «ЛАКК-02» (исполне-

ние 2). Регистрация температуры осуществлялась с помощью двух каналов устройства контактной термометрии, описанного в п. 3.2.2. Измерения кожной температуры и показателя микроциркуляции проводились на дистальной фаланге третьего пальца правой руки.

В теплоизолированной емкости объемом 10 л производилась подготовка воды для основной части эксперимента (20-25 °C). В это время испытуемый адаптировался к условиям лаборатории (нормальные условия) в течение 15-20 мин, затем садился таким образом, чтобы предплечье правой руки находилось на 20 см ниже уровня сердца. На правое плечо испытуемого одевалась манжета механического тонометра CS Medica CS-106. Манжета фиксировалась без пережатия кровообращения, не накачивалась. На дистальную фалангу третьего пальца правой руки устанавливался световодный зонд анализатора «ЛАКК-02» с насадкой, на которой располагались преобразователи температуры устройства для низкоинерционной термометрии: для регистрации кожной температуры – на внутренней стороне, для контроля изменения температуры окружающей среды в процессе эксперимента – на внешней стороне. На руку испытуемого надевалась медицинская латексная неопудренная перчатка соответствующего размера. При этом перчатка одновременно фиксировала насадку на пальце и гидроизолировала световодный зонд, преобразователи температуры и соединительные провода.

Исследование заключалось в одновременной непрерывной регистрации сигналов ЛДФ и температуры и проводилось по следующему протоколу:

- 1) в течение 1 мин рука испытуемого находилась на воздухе;
- 2) по истечении 1 мин кисть погружалась в емкость с водой при температуре 20-25 °C и находилась в ней 6 мин;
- 3) затем в манжете механического тонометра CS Medica CS-106 создавалось и поддерживалось в течение 3 мин давление порядка 200-220 мм рт. ст. По истечении трехминутной окклюзии давление в манжете резко снижалось до исходного;
- 4) постокклюзионный период составлял 7 мин. Таким образом, общая продолжительность эксперимента составляла 17 мин.

Анализ полученных данных показал, что результат эксперимента сильно зависит от начальной температуры зоны исследования. На рисунках 3.17, а и 3.17, б красным цветом показаны термограммы, снятые в разное время с дистальной фаланги третьего пальца правой руки одного и того же условно здорового добровольца.

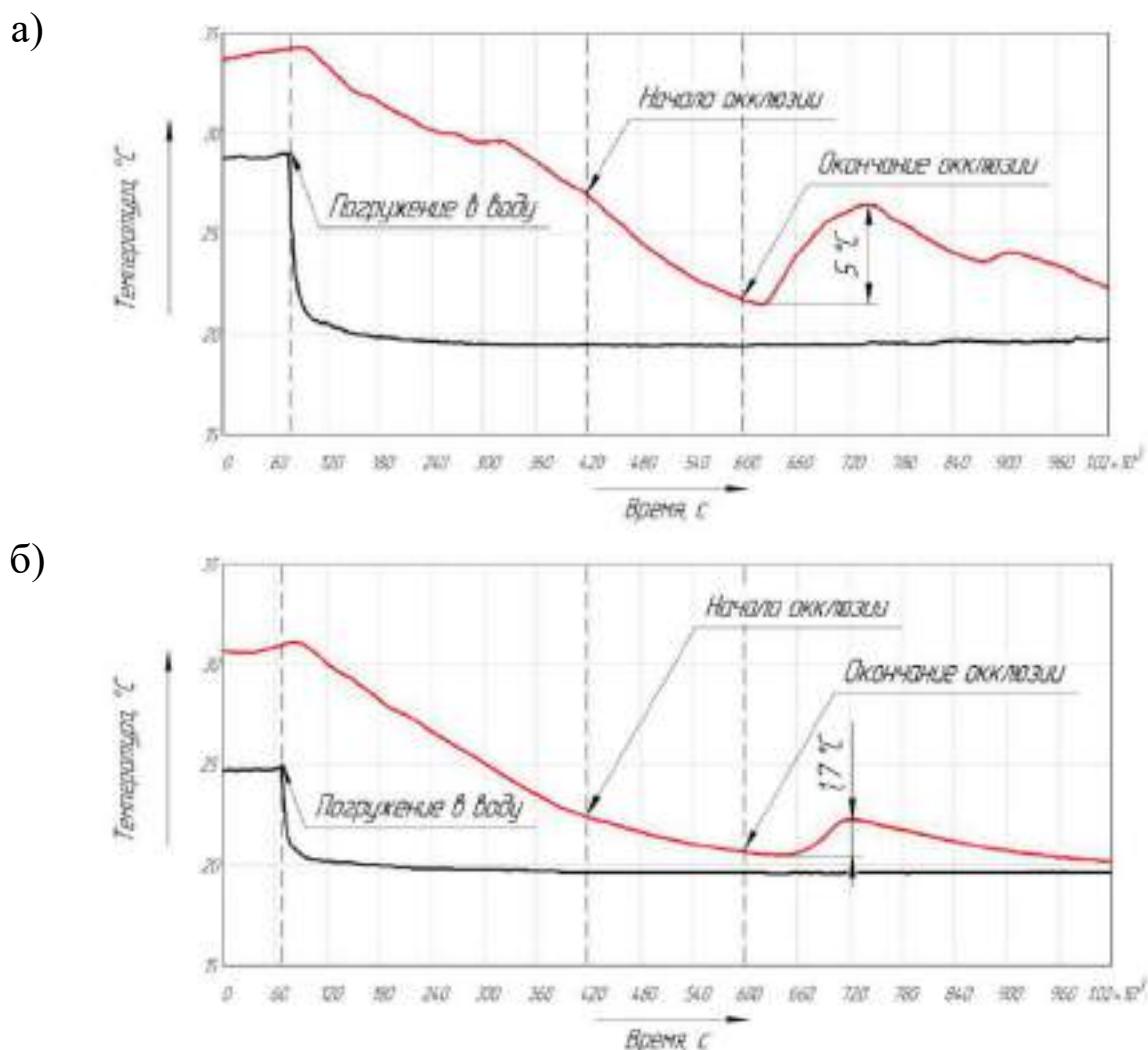


Рисунок 3.17 – Зарегистрированные термограммы: а) эксперимент № 1; б) эксперимент № 2 (верхняя кривая – температура биоткани; нижняя кривая – температура окружающей среды)

Несмотря на равные условия проведения экспериментов № 1 и 2 (положение руки испытуемого, температура воды), ответная температурная реакция на окклюзию плечевой артерии существенно различается. Разница между минимальной и максимальной температурой после снятия окклюзии в первом случае составила почти 5°C , в то время как во втором лишь $1,7^{\circ}\text{C}$. При этом было отмечено, что начальная температура дистальной фаланги третьего пальца правой руки до погружения в воду в первом и втором случае также различалась и составляла $34,0$ и $30,7^{\circ}\text{C}$ соответственно [125].

Очевидно, что повторяемость экспериментов достигается путем соблюдения строгих требований к ходу их проведения и обеспечением равных начальных условий. Поэтому в методику проведения исследования было решено добавить предварительный этап, заключающийся в погружении кисти испытуемого в теплоизолированную емкость с горячей водой при температуре 42 °С. Именно при этой температуре происходит полная дилатация сосудов, и кровоток стабилизируется на максимально возможном уровне [80]. Кроме того, целесообразным является введение в протокол исследования заключительного этапа, также состоящего в погружении кисти испытуемого в воду при температуре 42 °С, с целью интенсификации восстановления кровотока в кисти после ее охлаждения и окклюзии, произведенных на предыдущем этапе.

Таким образом, с учетом описанных нововведений, методика проведения экспериментов была скорректирована. Дальнейшие экспериментальные исследования проводились по новой усовершенствованной методике.

3.3.3 Поиск оптимальной температуры термостабилизированной среды для проведения экспериментов

Для поиска оптимальной температуры для основной части исследования проведена серия из 47 экспериментов, заключающихся в совместной регистрации ЛДФ- и термограмм при проведении окклюзионной пробы в термостабилизированной среде с различной температурой. Критериями оптимальности являлось наличие разброса величины постокклюзионного температурного отклика и субъективный показатель комфорта испытуемого при погружении и нахождении кисти в воде.

Эксперименты проводились на выборке условно здоровых добровольцев мужского (23 ± 3 лет) и женского (25 ± 2 лет) пола. Регистрация ЛДФ-грамм велась с помощью анализатора «ЛАКК-02» (исполнение 2). Регистрация температуры осуществлялась с помощью двухканального устройства контактной термометрии, описанного в п. 3.2.2. Измерения кожной температуры и показателя микроциркуляции проводились на дистальной фаланге третьего пальца правой руки.

С помощью установки для автоматизированной подготовки воды в двух теплоизолированных емкостях объемом 10 л производилась подготовка воды различной температуры:

- 42 °C – для этапа разогрева кисти испытуемого;
- 15, 20, 25, 30 или 35 °C – для основной части эксперимента.

В это время испытуемый адаптировался к условиям лаборатории (нормальные комнатные условия) в течение 15-20 мин, затем садился таким образом, чтобы предплечье правой руки находилось на 20 см ниже уровня сердца. На правое плечо испытуемого одевалась манжета механического тонометра CS Medica CS-106. Манжета фиксировалась без пережатия кровообращения, не накачивалась. На дистальную фалангу третьего пальца правой руки устанавливался световодный зонд анализатора «ЛАКК-02» с насадкой, на которой располагались преобразователи температуры устройства для низкоинерционной термометрии. Преобразователь, предназначенный для регистрации кожной температуры, находился на нижней стороне насадки, преобразователь, предназначенный для контроля изменения температуры окружающей среды в процессе эксперимента – на верхней. На руку испытуемого надевалась медицинская латексная неопудренная перчатка соответствующего размера. При этом перчатка одновременно фиксировала насадку на пальце и гидроизолировала световодный зонд, преобразователи температуры и соединительные провода.

Исследование заключалось в одновременной непрерывной регистрации сигналов ЛДФ и температуры и проводилось по следующему протоколу:

- 1) в течение 2 мин рука испытуемого находилась на воздухе;
- 2) по истечении 2 мин кисть погружалась в емкость с горячей водой (42 °C) и находилась в ней 4 мин;
- 3) затем кисть погружалась в емкость с водой при температуре 15, 20, 25, 30 или 35 °C и находилась в ней 23 мин;
- 4) по истечении 10 мин после погружения кисти в воду при температуре 20-25 °C в манжете механического тонометра CS Medica CS-106 создавалось и поддерживалось в течение 3 мин давление, превышающее систолическое минимум на 30 мм рт. ст. По истечении трехминутной окклюзии давление в манжете резко снижалось до исходного;
- 5) на 30-й мин эксперимента рука снова погружалась в емкость с горячей водой (42 °C) и находилась в ней до полного восстановления кровотока и температуры в течение 5-11 мин. Таким образом, общая продолжительность эксперимента составляла не более 40 мин.

Анализировался разброс величины температурного отклика ΔT , представляющего собой разность между минимальной температурой биоткани в окклюзионный (или ранний постокклюзионный) период и максимальной температурой в постокклюзионный период (до повторного погружения кисти в горячую воду). На рисунке 3.18 изображены результаты исследования.

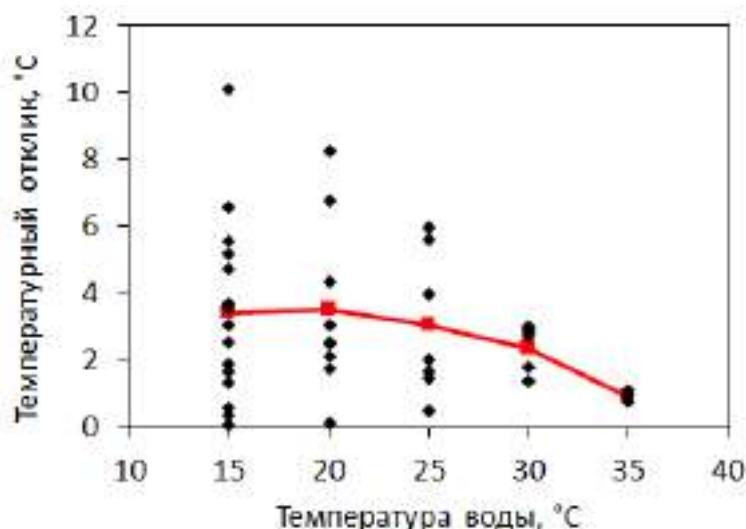


Рисунок 3.18 – Зависимость величины постокклюзионного температурного отклика от температуры воды основной части эксперимента

Можно предположить, что разброс постокклюзионного температурного отклика является величиной, зависящей от температуры воды в эксперименте. Теоретический минимально возможный отклик для всех температур равен 0 °C, а теоретический максимально возможный отклик равен разности между температурой артериальной крови (37 °C) и текущей температурой окружающей среды (пунктирная линия на рисунке 3.18). То есть, чем ниже температура воды в эксперименте, тем большую вариабельность температурных откликов можно наблюдать.

Экспериментальные исследования подтвердили предположение о связи величины постокклюзионного температурного отклика с температурой воды. Таким образом, можно было бы сделать вывод о том, что наиболее подходящей для исследований является температура 15 °C. Однако, вторым критерием оптимальности являлся субъективный показатель комфорта испытуемого при погружении и нахождении

кисти в воде. Данные опроса показали, что наиболее комфортной для исследований является температура 25-30 °С. Рисунок 3.18 демонстрирует наличие приемлемого постокклюзионного температурного отклика при температуре 25 °С.

Таким образом, наиболее приемлемой температурой для основной части эксперимента была признана температура 25 °С, которая наряду с комфортностью для испытуемого допускает регистрацию температурного отклика в диапазоне 0...6 °С.

3.4 Проведение экспериментов на условно здоровых добровольцах и пациентах ревматологического профиля

Исследование функционального состояния периферического кровотока пальцев рук проводилось на двух группах: контрольной и основной. В контрольную группу входили добровольцы, лица мужского ($n = 6$) и женского ($n = 5$) пола, не имеющие по данным опроса диагностированных заболеваний системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани (условно здоровые добровольцы). Средний возраст в контрольной группе составил $23,2 \pm 5,9$ лет, общее количество экспериментов – 17. Основную группу составляли пациенты, мужчины ($n = 5$) и женщины ($n = 36$), находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», среди которых: больных ревматоидным артритом – 26, артрозами суставов – 17, системной красной волчанкой – 3, анкилозирующим спондилитом – 1, подагрой – 1. Средний возраст в основной группе составил $56,0 \pm 12,2$ лет, общее количество экспериментов – 41.

Исследования проводились преимущественно в первой половине дня, спустя 2-3 часа после приема пищи, в состоянии психического и физического покоя. Экспериментальное оборудование, подготовка к проведению и протокол исследований аналогичны представленным в п. 3.3.3, за исключением того, что температура основной части эксперимента была неизменна и составляла 25 °С. Общий вид экспериментальной установки и положение испытуемого в процессе проведения эксперимента представлены на рисунках 3.19 и 3.20 соответственно.



Рисунок 3.19 – Общий вид экспериментальной установки



Рисунок 3.20 – Положение испытуемого в процессе проведения эксперимента

Проведенные исследования в рамках описанных выше групп испытуемых позволили выявить как минимум три характерных типа отклика на группу последовательно проводимых нагрузочных тестов. Примеры типичных для выявленных типов отклика ЛДФ- и термограмм представлены на рисунке 3.21.

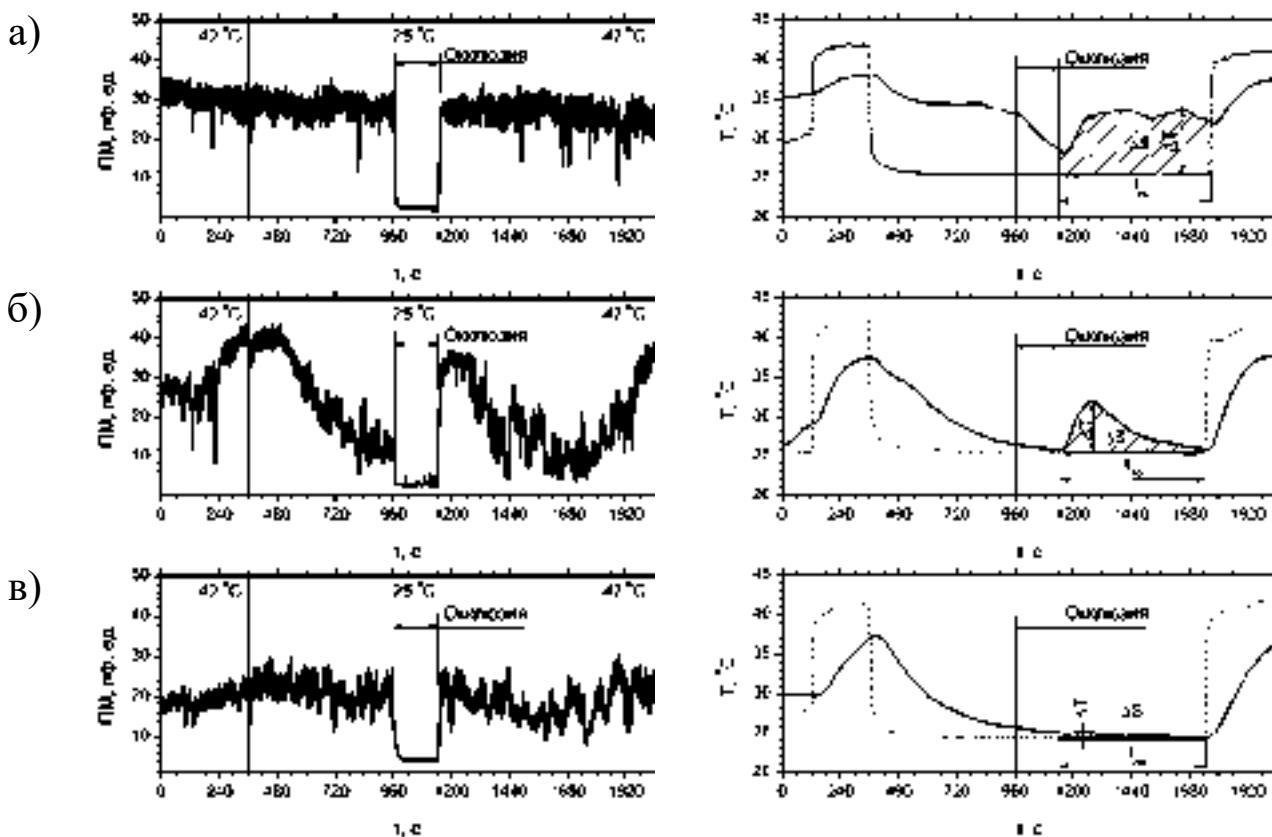


Рисунок 3.21 – Примеры типичных ЛДФ-грамм (слева) и термограмм (справа) для выявленных типов отклика: а) тип 1; б) тип 2; в) тип 3. На термограммах сплошная линия – кривая изменения температуры исследуемой области, пунктирная линия – кривая изменения температуры окружающей среды в процессе эксперимента

В таблице 3.4 представлены сводные данные по каждому предложенному типу отклика с характерными отличительными признаками и их интерпретацией.

Таблица 3.4 – Интерпретация полученных данных

Предлагаемая оценка	Тип 1 Нормальная регуляция	Тип 2 Нормальная регуляция	Тип 3 Склонность к ангиоспазму
Доминирующий процесс, формирующий температуру при охлаждении в воде	Приток горячей крови из гомойотермного ядра. Приток тепла с кровью сопоставим с отдачей тепла в окружающую среду.	Охлаждение конечности в воде. Приток тепла с кровью меньше , чем отдача тепла в окружающую среду.	Охлаждение конечности в воде. Приток тепла с кровью значительно меньше , чем отдача тепла в окружающую среду.
Качественная характеристика графика изменения температуры	Неэкспоненциальное охлаждение. Присутствие волн изменения температуры. В течение 10 мин кожа рук не охлаждается до температуры воды (разница 3-8 °C). После снятия окклюзии присутствует умеренно выраженное повышение температуры и показателя микроциркуляции.	Экспоненциальное охлаждение. Отсутствие волн изменения температуры. В течение 10 минут кожа рук приближается к температуре воды (разница 1-3 °C). После снятия окклюзии присутствует ярко выраженное повышение температуры кожи (2-4 °C) и показателя микроциркуляции от уровня до начала окклюзии.	То же, что и типе II, однако после снятия окклюзии повышение температуры кожи от уровня до начала окклюзии отсутствует .
Качественная характеристика графика ЛДФ	Высокий или средний уровень перфузии.	Средний уровень перфузии.	Уровень перфузии заметно снижен.
Интерпретация	Отличное кровоснабжение пальцев рук.	Хорошее кровоснабжение пальцев рук. После снятия охлаждения восстановление исходной температуры кожи.	Нарушенное кровоснабжение пальцев рук. Склонность к ангиоспазму. После снятия охлаждения температура кожи восстанавливается с трудом.
Обычное состояние рук со слов добровольцев	Горячие руки	Теплые руки	Холодные руки
Частота встреч у условно здоровых добровольцев	41 %	47 %	12 %
Частота встреч у пациентов из группы с заболеваниями ревматологического профиля	34 %	17 %	49 %

Выявленные изменения температурного отклика на окклюзионную пробу свидетельствуют о формировании выраженных изменений в системе МЦК у пациентов с заболеваниями ревматологического профиля. Полученные данные указывают на нарушения системы регуляции кровоснабжения в виде ярко выраженной склонности к ангиоспазму микрососудистого русла пальцев рук. Так, отклик по типу 3 среди группы пациентов из группы с заболеваниями ревматологического профиля наблюдался, главным образом, в наиболее тяжелых случаях заболевания (49 % от данной группы), в то время как в контрольной группе – только в 12 % случаев. Высокие частоты встречи отклика по типу 1 среди пациентов после консультаций с группой лечащих врачей были объяснены применением в условиях стационара сильнодействующих лекарственных средств, усиливающих микроциркуляцию (Трентал[®], Актовегин[®]). Невысокая тяжесть заболевания позволяла на время скомпенсировать патологическое состояние применением назначенных фармакологических препаратов.

Принимая во внимание тот факт, что резкие нарушения состояния периферического кровотока и системы его регуляции у больных ревматологического профиля коррелируют с тяжестью клинической картины [126], можно предположить, что предложенный метод не только найдет применение в части определения наличия или отсутствия поражения системы МЦК при ревматических заболеваниях, но и послужит инструментом их ранней диагностики. Моделирование переходных процессов изменения микроциркуляции крови и кожной температуры во время проведения нагрузочных проб, а также причинно-следственные связи между параметрами этих процессов позволяют обосновать предлагаемые диагностические критерии выраженности патологического состояния в области исследования.

Таким образом, на примере сравнения групп условно здоровых добровольцев и пациентов ревматологического профиля показано, что предложенный оригинальный метод может быть использован для оценки нарушений кровоснабжения пальцев рук, в том числе в диагностике склонности сосудов к ангиоспазму [125].

3.5 Выбор информативного параметра

Для обоснованного выбора информативного параметра исследованы функции чувствительности потенциальных диагностических параметров к параметрам модели (R , $T_{\text{порог}}$, τ , $W_{\text{пик}}$), изменения в которых наиболее вероятны при патологических состояниях сосудистого русла. На рисунке 3.22 представлены способы расчета четырех возможных информативных параметров, получаемых по записи кожной температуры

рассчитываемых как: $\frac{\Delta T_3 / \Delta T_2}{V}$, $\frac{\Delta T_3 / \Delta T_1}{V}$,

$$T_C = \left(\int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T(t) dt - \int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T_{\text{OC}}(t) dt \right) / (V \cdot t_{\text{но}}), \operatorname{tg}(\beta_2) / \operatorname{tg}(\beta_1).$$

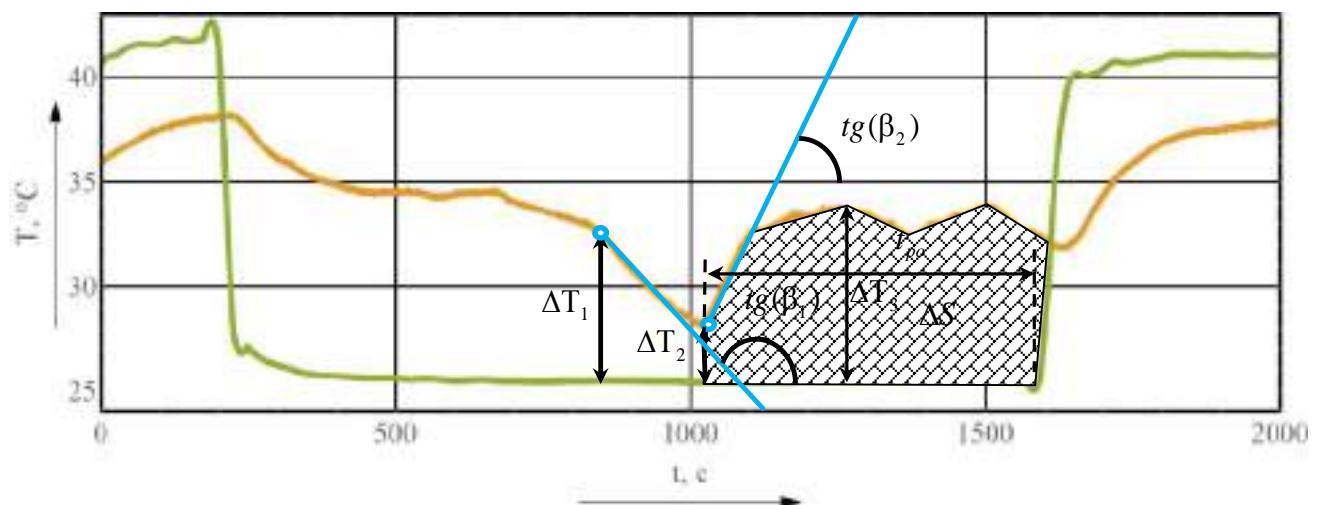


Рисунок 3.22 – К выбору возможного информативного параметра, получаемого по записи кожной температуры

В таблице 3.5 представлены результаты использования математической модели для обоснования выбора наиболее чувствительного информативного параметра кожной температуры для построения диагностического критерия.

Таблица 3.5 – Чувствительность информативных параметров к изменению физиологических показателей

Параметр	$\frac{\Delta T_3 / \Delta T_2}{V}$	$\frac{\Delta T_3 / \Delta T_1}{V}$	$T_C = \frac{\int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T(t) dt - \int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T_{\text{OC}}(t) dt}{V \cdot t_{\text{по}}}$	$\frac{\text{tg}(\beta_2)}{\text{tg}(\beta_1)}$
R	5,3	2,52	1,7	-0,18
$W_{\text{пик}}$	0,064	0,013	0,023	-0,061
τ	0,035	0,014	0,041	$-1,13 \cdot 10^{-5}$
$T_{\text{порог}}$	0,77	0,22	0,57	-0,19

Установлено, что наиболее чувствительным параметром является показатель температурного отклика (ПТО, отн. ед.):

$$\text{ПТО} = \frac{(T_{\text{постоккл}} - T_{\text{вх}})/(T_{\text{оккл}} - T_{\text{вх}})}{V}, \quad (3.2)$$

где $T_{\text{оккл}}$ – минимальная температура биоткани в окклюзионный период, $^{\circ}\text{C}$;

$T_{\text{постоккл}}$ – максимальная температура биоткани в постокклюзионный период, $^{\circ}\text{C}$;

V – объем дистальной фаланги исследуемого пальца, вычисляемый как объем полуэллипсоида с полуосами, равными половине высоты и ширины пальца в аксиальном сечении межфалангового сустава между проксимальной и дистальной фалангами, и длине дистальной фаланги, см^3 .

Также представляет интерес среднеинтегральный параметр постокклюзионного роста температуры T_C , который, однако, менее чувствителен к выбранным параметрам модели.

$$T_C = \frac{\int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T(t) dt - \int_{t_{\text{окончокл}}}^{t_{\text{ПГВ}}} T_{\text{OC}}(t) dt}{V \cdot t_{\text{по}}}, \quad (3.3)$$

где $t_{\text{ПГВ}}$ – время второго погружения кисти в горячую воду, с;

$t_{\text{по}}$ – длительность постокклюзионного периода от $t_{\text{окончокл}}$ до $t_{\text{ПГВ}}$, с.

Из рисунка 3.21 видно, что разность площадей ΔS под графиком температуры дистальной фаланги пальца и графиком температуры окружающей среды в постокклюзионный период существенно различается по типу отклика. Для формализации классификации типов отклика предложено использовать ранее обоснованный с помощью математической модели среднеинтегральный параметр T_C .

На рисунке 3.23 представлены средние значения параметра T_C для трех типов отклика (общее число экспериментов $n = 68$). Различия между выборками были признаны статистически значимыми по U-критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$).

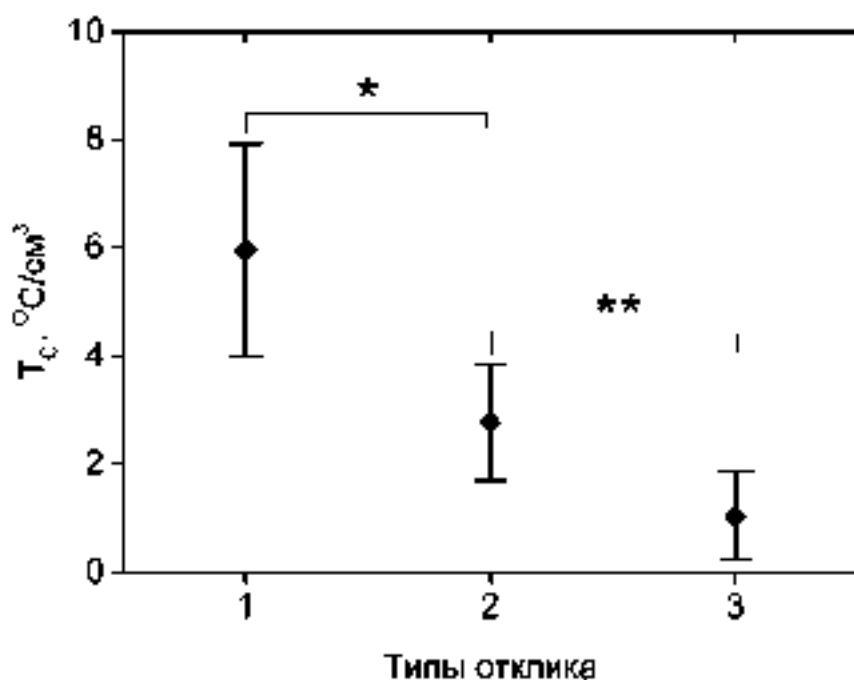


Рисунок 3.23 – Средние значения параметра T_C для трех наблюдаемых типов отклика

Процентное соотношение типов отклика в группе пациентов ревматологического профиля в соответствии с неделей лечения представлено на рисунке 3.24.

Установлено, что на первой неделе лечения преобладал третий тип отклика, в то время как у пациентов, проходящих стационарное лечение более одной недели, чаще встречается первый тип отклика.

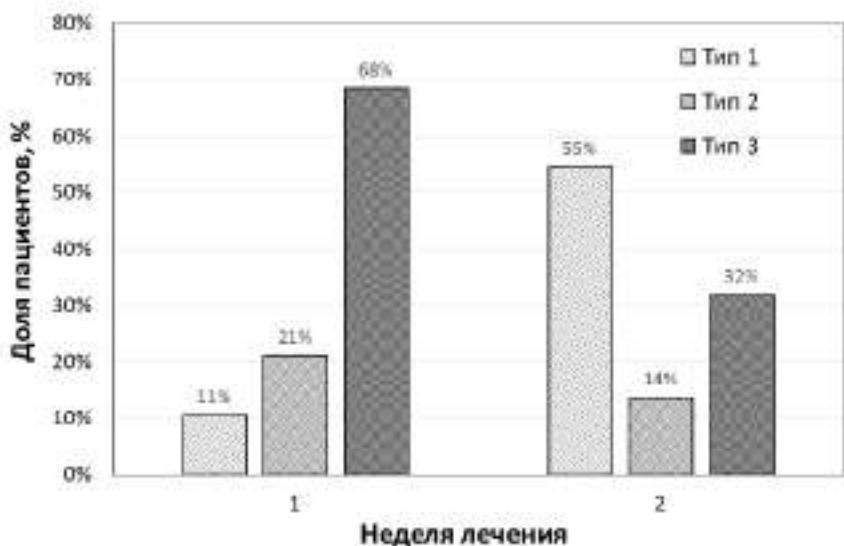


Рисунок 3.24 – Процентное соотношение типов отклика в группе пациентов ревматологического профиля в соответствии с неделей лечения

Предложенные типы отклика системы МЦК на комплекс проводимых функциональных проб отражают динамику изменения функционального состояния периферических сосудов при проведении терапевтических процедур.

3.6 Синтез решающего правила

Одной из главных задач исследования является разработка диагностического критерия, позволяющего разделять функциональные состояния нормы и наличия ангиоспастических нарушений. Причем установленный по результатам экспертной оценки (п. 1.6) уровень вероятности ложноотрицательного результата инструментальной диагностики не должен превышать 0,2. Выявлено, что использование параметра T_C кожной термометрии не позволяет решить поставленную задачу с требуемым уровнем ошибки. В этой связи предложено применять составной диагностический критерий, включающий параметры как ЛДФ, так и кожной термометрии. Известно, что наиболее информативной оценкой адаптационных резервов в системе микроциркуляции крови при окклюзионной пробе является показатель «резервный кровоток». Рассчитаем его следующим образом:

$$PK = \frac{PM_{max}}{PM_{isch}} \cdot 100\%, \quad (3.4)$$

где PM_{max} – средний показатель микроциркуляции в первые 60 с после снятия окклюзии, пф. ед.;

PM_{isch} – средний показатель микроциркуляции за 60 с до начала окклюзии, пф. ед.

Для синтеза решающего правила в качестве анализируемого параметра из каждой термометрии предлагается использовать ранее теоретически обоснованный (с позиций максимальной чувствительности к изменению физиологических показателей) параметр ПТО. Экспериментально установлено, что параметры PK и ПТО удовлетворяют принципам статистической независимости [127], а также значимости различий их значений, вычисленных для группы условно здоровых добровольцев ($n_1 = 27$) и группы пациентов ревматологического профиля ($n_2 = 41$).

Пусть $\{y_i\} = \{y_1, y_2, \dots, y_k\}$ – множество известных разделяемых классов, $\{X_j\} = \{(x_1, x_2, \dots, x_m)_1, (x_1, x_2, \dots, x_m)_2, \dots, (x_1, x_2, \dots, x_m)_n\}$ – множество наблюдаемых значений информативных параметров, m – количество информативных параметров, n – количество объектов в обучающей выборке.

В рамках решаемой задачи разделения нормы и наличия ангиоспастических нарушений (два разделяемых класса y_1, y_2) $k = 2$ с использованием предложенных параметров ПТО – x_1 и PK – x_2 , $m = 2$.

Пусть y_1 – класс «норма», y_2 – класс «наличие ангиоспастических патологий», количество значений в классе y_1 – $n_1 = 27$, количество значений в классе y_2 – $n_2 = 41$, X_1 – множество наблюдаемых значений информативных параметров в обучающей выборке класса «норма», X_2 – множество наблюдаемых значений информативных параметров в обучающей выборке класса «наличие ангиоспастических патологий».

Тогда конечные выборки прецедентов, используемых для обучения [128]:

$L_1 = \left\{ (x_1, x_2, y_1)_1, (x_1, x_2, y_1)_2, \dots, (x_1, x_2, y_1)_{n_1=27} \right\}$ – для класса «норма»,

$L_2 = \left\{ (x_1, x_2, y_2)_1, (x_1, x_2, y_2)_2, \dots, (x_1, x_2, y_2)_{n_2=41} \right\}$ – для класса «наличие ангио-спастических патологий».

Обработка полученных экспериментальных данных [129] позволяет вычислить матрицы ковариации для множеств X_1 и X_2 :

$$\Sigma_1^{\text{эксп}} = \begin{pmatrix} 0,23 & -1,10 \\ -1,10 & 989,55 \end{pmatrix}, \quad \Sigma_2^{\text{эксп}} = \begin{pmatrix} 0,09 & 0,12 \\ 0,12 & 289,70 \end{pmatrix},$$

а также вектор средних:

$$\mu_1 = \begin{pmatrix} 1,07 \\ 122,26 \end{pmatrix}, \quad \mu_2 = \begin{pmatrix} 0,57 \\ 95,96 \end{pmatrix}.$$

Применяя набор стандартных подпрограмм математических вычислений Wolfram Mathematica, используя функцию FindDistributionParameters было выявлено, что для уровня значимости $\alpha = 0,05$ выборка множества X_1 может быть описана бинормальным распределением с параметрами вектора среднего $\mu_1 = \begin{pmatrix} 1,07 \\ 122,26 \end{pmatrix}$, а также параметрами рассеяния $\sigma_1 = 0,46$, $\sigma_2 = 30,86$, $\rho = -0,073$.

Выборка множества X_2 может быть описана бинормальным распределением с параметрами вектора среднего $\mu_2 = \begin{pmatrix} 0,57 \\ 95,96 \end{pmatrix}$ и параметрами рассеяния $\sigma_1 = 0,30$, $\sigma_2 = 16,83$, $\rho = 0,023$.

В общем виде матрица ковариации для бинормального распределения может быть вычислена в форме [130]:

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

После подстановки значений σ_1 , σ_2 , ρ в (3.5), матрицы ковариаций для законов распределений множеств X_1 и X_2 могут быть записаны как:

$$\Sigma_1^{\text{распред}} = \begin{pmatrix} 0,21 & -1,06 \\ -1,06 & 952,89 \end{pmatrix}, \quad \Sigma_2^{\text{распред}} = \begin{pmatrix} 0,091 & 0,117 \\ 0,117 & 283,17 \end{pmatrix}.$$

Проверка принятия гипотезы соответствия экспериментальных данных выявленным распределениям выполнялась с помощью непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова [131]. Идентифицированные законы распределений для разделяемых классов позволяют построить области рассеяния, полученные теоретически (рисунок 3.25).

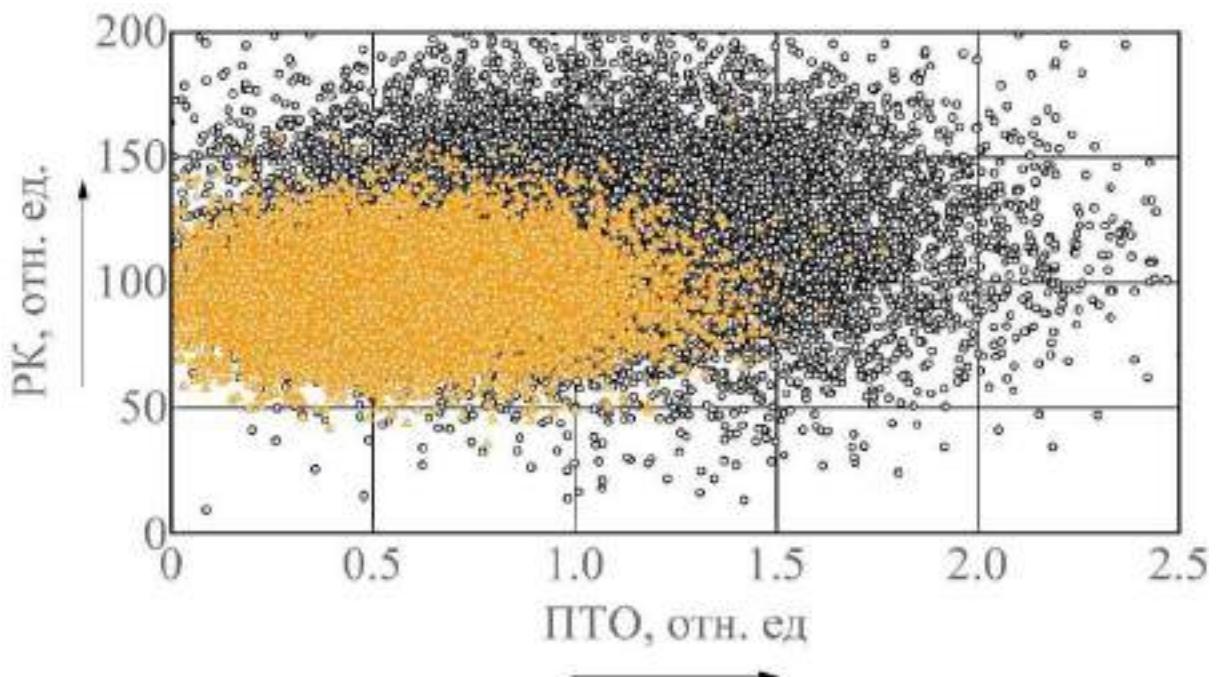


Рисунок 3.25 – Синтезированные по идентифицированным законам распределения значения для классов «норма» и «нарушение»

Установленный многомерный нормальный закон распределения для разделяемых классов позволяет применить математический аппарат дискриминантного анализа [132].

Основные ограничения применения метода линейного дискриминантного анализа [81, 128]:

1) переменные вектора информативных параметров должны иметь численные значения в виде интервальной, либо относительной шкалы;

2) разделяемая на классы величина должна иметь многомерное нормальное распределение;

3) объем обучающей выборки $n = n_1 + n_2$ должен в 10-20 раз превышать количество переменных в векторе информативных параметров m , то есть $10m < n < 20m$ (как следствие свойств асимптотики Колмогорова-Деева).

В предположении байесовского оптимального решения, предсказание отнесения данной точки к первому либо второму классу может быть записана в виде системы условий:

$$\begin{cases} (\vec{X} - \mu_1)^T \Sigma_1^{-1} (\vec{X} - \mu_1) + \ln |\Sigma_1| - (\vec{X} - \mu_2)^T \Sigma_1^{-1} (\vec{X} - \mu_2) - \ln |\Sigma_2| > T \text{ -- класс I}, \\ (\vec{X} - \mu_1)^T \Sigma_1^{-1} (\vec{X} - \mu_1) + \ln |\Sigma_1| - (\vec{X} - \mu_2)^T \Sigma_1^{-1} (\vec{X} - \mu_2) - \ln |\Sigma_2| \leq T \text{ -- класс II}. \end{cases}$$

Зададимся в качестве расстояния между распределениями разделяемых двух классов величиной, равной отношению межклассовой дисперсии к внутриклассовой:

$$S = \frac{(\vec{\omega} \cdot (\bar{\mu}_2 - \bar{\mu}_1))^2}{\vec{\omega}^T (\Sigma_2 + \Sigma_1) \vec{\omega}}. \quad (3.6)$$

Данная величина является аналогом показателя соотношения «сигнал-шум» для демаркации классов [133]. Можно показать, что наиболее хорошо классы разделимы в случае:

$$\vec{\omega} = (\Sigma_2 + \Sigma_1)^{-1} (\bar{\mu}_2 - \bar{\mu}_1). \quad (3.7)$$

Таким образом, в общем виде решающее правило может быть записано в виде:

$$\begin{cases} \vec{\omega} \cdot \vec{x} > c - \text{класс I}, \\ \vec{\omega} \cdot \vec{x} \leq c - \text{класс II}. \end{cases} \quad (3.8)$$

В явном виде константу c можно вычислить из выражения:

$$c = -\vec{\omega} \cdot \frac{1}{2} (\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2). \quad (3.9)$$

Рассчитаем весовой вектор $\vec{\omega}$:

$$(\Sigma_2 + \Sigma_1)^{-1} = \begin{pmatrix} 3,13 & 0,0024 \\ 0,0024 & 0,00078 \end{pmatrix}, \bar{\mu}_2 - \bar{\mu}_1 = \begin{pmatrix} 0,494 \\ 26,3 \end{pmatrix}, \vec{\omega} = \begin{pmatrix} 2,033 \\ 0,028 \end{pmatrix}.$$

Рассчитаем константу c :

$$\bar{\mu}_1 + \bar{\mu}_2 = \begin{pmatrix} 1,645 \\ 218,223 \end{pmatrix}, c = -\begin{pmatrix} 2,033 \\ 0,028 \end{pmatrix} \cdot \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1,645 \\ 218,223 \end{pmatrix} = -4,15.$$

Таким образом, с учетом того что $\vec{x} = \begin{pmatrix} \text{ПТО} \\ \text{РК} \end{pmatrix}$, в окончательном виде решающее правило можно записать в виде составного условия:

$$\begin{cases} \text{РК} \cdot 0,028 + \text{ПТО} \cdot 2,033 - 4,15 > 0 - \text{норма}, \\ \text{РК} \cdot 0,028 + \text{ПТО} \cdot 2,033 - 4,15 \leq 0 - \text{наличие ангиоспастических нарушений}. \end{cases} \quad (3.10)$$

На рисунке 3.26 приведена 2М диаграмма рассеяния, на которой представлены экспериментальные точки для двух анализируемых групп.

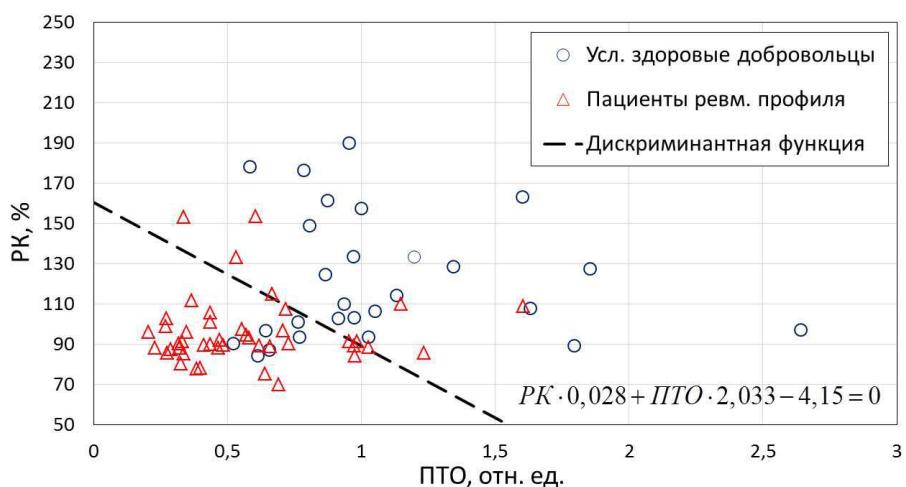


Рисунок 3.26 – 2М диаграмма рассеяния параметров РК и ПТО с нанесенной дискриминантной функцией

Непременным этапом создания классификатора для применения в диагностике является его верификация. Одним из наиболее широко применяемых является группа методов эмпирического оценивания обобщающей способности алгоритмов, основанных на скользящем контроле или иначе кросс-валидации. В данном случае исходную выборку разбивают на две подвыборки – контрольную из K элементов и обучающую из L элементов. Для каждого выполненного разбиения (при котором общее число элементов остается неизменным: $N = K + L$) выполняется вычисление алгоритма по обучающей подвыборке и, далее, вычисляется средняя ошибка на объектах контрольной подвыборки. При условии независимости выборки, средняя ошибка скользящего контроля позволяет получить несмещенную оценку вероятности ошибки [138-142].

Одним из самых распространенных методов скользящего контроля является метод скользящего экзамена (leave-one-out) [143]. При этом исходную выборку делят на обучающую выборку $L = N - 1$ элементов, и контрольную из $K = 1$ элементов.

После этого с учетом изменившихся матриц ковариации и вектора средних вычисляются выражения (3.7), (3.9) и формируется модифицированное решающее правило в форме (3.10). С использованием модифицированного решающего правила оценивается принадлежность очередного контрольного элемента к одному из двух разделяемых классов.

В медицинской диагностике широко используют следующие характеристики, которые можно получить с помощью параметров, определенных в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты классификации обследуемой группы пациентов

Результат применения критерия, H_0 – присутствуют ангиоспастические нарушения	Статус обследуемого		Всего
	Наличие нарушений	Норма	
Принимается гипотеза H_0	$a = 36$	$b = 7$	$a + b = 43$
Отвергается гипотеза H_0	$e = 5$	$f = 20$	$e + f = 25$
Всего:	$n_2 = a + e = 41$	$n_1 = b + f = 27$	$n = n_1 + n_2 = 68$

Частота случаев: $(a + e)/n = 0,6$. Чувствительность критерия диагностики, то есть доля верно продиагностированных пациентов с патологией: $a/(a + e) = 0,88$. С чувствительностью сопряжено понятие ошибки второго рода $\beta = e/(a + e) = 0,12$ – ложное отрицание нулевой гипотезы. Чувствительность равняется $1 - \beta$. Специфичность критерия диагностики: $f/(b + f) = 0,74$, то есть доля верно продиагностированных здоровых пациентов без нарушений. Ошибка первого рода $b/(b + f) = 0,26$. Относительный риск – отношение вероятности верной диагностики пациента с нарушением к вероятности ложного отрицания наличия нарушений:

$$R = (a/(a + b))/(e/(e + f)) = 4,23.$$

Доля ложноположительных результатов диагностики: $b/(a + b) = 0,16$, то есть доля здоровых пациентов среди пациентов продиагностированных как больные.

Доля ложноотрицательных результатов диагностики: $e/(e+f) = 0,2$, то есть доля больных пациентов среди пациентов продиагностированных как здоровые [134-137].

Проведенная процедура верификации позволила выявить вероятность ложноотрицательного результата диагностирования (ошибку второго рода) на уровне $\beta = 0,12$, что не превышает уровня, ранее установленного на основе экспертного анализа значения. Вероятность ошибки первого рода не превысила уровня $\alpha = 0,26$.

Таким образом, предлагаемая модель классификации позволяет разработать метод диагностики функционального состояния периферических сосудов, характеризующий как резервные возможности кровотока с помощью метода ЛДФ, так и реактивность расположенных на большей глубине периферических сосудов с помощью метода кожной термометрии.

3.7 Выводы по главе 3

1) Разработанное устройство контактной термометрии в полной мере удовлетворяет предъявляемым требованиям и позволяет регистрировать изменение кожной температуры и температуры окружающей среды при совместном применении с методом ЛДФ.

2) Разработанная насадка на металлический конец световодного зонда приборов ЛДФ серии «ЛАКК» («ЛАЗМА-МЦ») позволяет осуществлять совместную регистрацию температуры и сигнала ЛДФ при расположении световодного зонда вдоль поверхности тела.

3) При слабой чувствительности к артефактам продольный способ регистрации сигнала ЛДФ не утрачивает чувствительности к стандартным функциональным нагрузочным пробам, применяемым для оценки адаптационных резервов системы микроциркуляции крови (окклюзионной, дыхательной, постуральной).

4) С позиций максимальных величин сигналов перфузии и температуры оптимальным положением руки во время проведения совместных измерений методами ЛДФ и термометрии является горизонтальное положение кисти на 20 см ниже уровня сердца.

5) Введение в методику проведения экспериментальных исследований этапа предварительного разогрева кисти испытуемого в воде при температуре 42 °С обеспечивает равные начальные условия, повышая воспроизводимость результатов эксперимента.

6) Проведение основной части эксперимента при температуре воды 25 °С допускает регистрацию вариации температурного отклика в диапазоне 0...6 °С при обеспечении комфортных условий для испытуемого.

7) Использование установки автоматизированной подготовки воды позволяет с заданной точностью производить нагрев воды до определенной температуры для различных этапов эксперимента, а также сократить временные затраты на подготовку к исследованию.

8) Выявлены три характерных типа отклика системы микроциркуляции крови в ответ на воздействие в виде предлагаемой совокупности функциональных проб.

9) С использованием математической модели на основании исследования функций чувствительности установлено, что наиболее чувствительным к изменениям параметров модели, изменения в которых наиболее вероятны при патологических состояниях сосудистого русла, является диагностический показатель температурного отклика (ПТО).

10) Процентное соотношение типов отклика в группе пациентов ревматологического профиля свидетельствует об изменении функционального состояния периферических сосудов пальцев рук в соответствии с неделей лечения.

11) Теоретически обоснованный с помощью математической модели параметр может быть использован для классификации типов отклика, однако не позволяет решить задачу разработки диагностического критерия, позволяющего разделять функциональные состояния нормы и наличия ангиоспастических нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,2.

12) Синтезированное решающее правило позволяет разработать метод диагностики функционального состояния периферических сосудов, характеризующий как резервные возможности кровотока с помощью метода ЛДФ (по параметру РК), так и реактивность расположенных на большей глубине периферических сосудов с помощью метода кожной термометрии (по параметру ПТО).

13) Вероятность ложноотрицательного результата диагностики с помощью разработанного диагностического критерия составила 0,12, что не превысило установленной на основе экспертного анализа уровня вероятности 0,2.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДА И УСТРОЙСТВА ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

4.1 Метод диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей

На основании проведенного обзора инструментальных методов и анализа текущего состояния вопроса диагностики функционального состояния периферических сосудов, а также выполненных теоретических и экспериментальных исследований, предложен метод диагностики функционального состояния периферических сосудов, базирующийся на математической модели процесса теплопередачи в биоткани при окклюзионной пробе и отличающейся возможностью выявления ангиоспастических нарушений с помощью синтезированного диагностического критерия.

Предложенный метод диагностики заключается в одновременной регистрации показателя микроциркуляции методом ЛДФ и кожной температуры методом контактной термометрии в области дистальной фаланги пальца руки при проведении окклюзионной пробы в термостабилизированной водной среде и последующем анализе полученных данных с вычислением диагностического критерия, базирующегося на дискриминантной функции и позволяющего выявлять наличие ангиоспастических нарушений.

В основе принципа получения диагностической информации предложенного метода диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей лежат следующие положения:

- 1) температура поверхности кожи зависит от состояния параметров микрососудистой регуляции кровотока;
- 2) интенсивность микроциркуляции крови зависит от температуры биологической ткани. Данная зависимость является нелинейной функцией;
- 3) окклюзия конечности вызывает накопление вазодилататоров в микрососудистом русле, что в норме приводит к увеличению максимальной перфузии после снятия окклюзии и восстановлению кровотока;

4) таким образом, изменения показателя микроциркуляции крови и температуры кожи при окклюзионной пробе несут в себе информацию о состоянии регуляции микрососудистого русла.

4.2 Обоснование параметров диагностической процедуры

Основные параметры экспериментальных исследований, проведенных с целью диагностики функционального состояния периферических сосудов, представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Основные параметры экспериментальных исследований

Наименование параметра	Буквенное обозначение	Единицы измерения
Расположение кисти относительно уровня сердца	h	см
Температура воды в первой теплоизолированной емкости	T_1	°C
Температура воды во второй теплоизолированной емкости	T_2	°C
Давление в манжете в период окклюзии	P	мм рт. ст.
Время фоновой записи	t_1	мин
Время пребывания кисти в первой теплоизолированной емкости с водой на этапе разогрева	t_2	мин
Время пребывания кисти во второй теплоизолированной емкости с водой до начала окклюзии	t_3	мин
Окклюзионный период	t_4	мин
Постокклюзионный период до повторного погружения кисти в первую теплоизолированную емкость с водой	t_5	мин
Время пребывания кисти в первой теплоизолированной емкости с водой на этапе восстановления первоначальной температуры	t_6	мин

Обоснование параметров h , T_1 , T_2 дано в пп. 3.3.1, 3.3.2 и 3.3.3 соответственно. Давление в манжете в период артериальной окклюзии должно превышать систолическое на 30-40 мм рт. ст. Соответственно, при нормальном артериальном давлении величина P составляет порядка 150-160 мм рт. ст., а повышенное артериальное давление влечет за собой увеличение давления в манжете. Однако при использовании

метода ЛДФ нет необходимости знать заранее артериальное давление испытуемого, поскольку о полном перекрытии кровотока в конечности свидетельствует установившееся значение «биологического нуля».

Далее обосновываются длительности временных периодов эксперимента.

Во время регистрации фоновой записи исследователь должен убедиться в том, что запись сигналов осуществляется должным образом, а уровни сигналов адекватны внешним условиям. При несоблюдении данных условий исследователь может скорректировать положение световодного зонда и первичных преобразователей температуры, не останавливая записи. Указанные действия не требуют значительных временных затрат, поэтому регистрацию сигналов на воздухе целесообразно ограничить 1-2 мин.

Этап разогрева кисти, заключающийся в погружении кисти испытуемого в теплоизолированную емкость с горячей водой при температуре 42 °C, введен для обеспечения равных начальных условий экспериментов. Переходной процесс нагрева биоткани считается завершенным по окончании времени 2τ , где τ – постоянная времени. Данные расчетов свидетельствуют о том, что в течение 4 мин переходной процесс изменения кожной температуры можно считать фактически завершенным. Температура кожи при этом становится близка к температуре артериальной крови (37 °C).

Для нахождения времени пребывания кисти во второй теплоизолированной емкости с водой до начала окклюзии, проанализированы результаты описанных в п. 3.4 экспериментальных исследований. Выявлен ряд экспериментов с низким уровнем перфузии и отмечено, что за 10 мин температура исследуемой области в данном случае практически сравнивается с температурой воды. В экспериментах с высоким уровнем перфузии наблюдались флуктуации температуры около уровня, превышающего температуру воды на 3-5 °C. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что продолжительность этапа, равная 10 мин, является приемлемой для поставленных задач.

Анализ литературных данных показал, что продолжительность периода окклюзии с целью оценки адаптационных резервов системы микроциркуляции крови может варьироваться в достаточно широких пределах. Так, в работах различных авторов окклюзионный период составляет 1, 3, 5 и 10 мин. Однако наиболее часто в литературных ис-

точниках встречаются данные о трехминутной продолжительности окклюзии плечевой артерии при проведении функциональных тестов. Также следует брать во внимание тот факт, что разрабатываемый метод диагностики функционального состояния периферических сосудов предназначен для установления склонности сосудов микроциркуляторного русла к ангиоспазму и потенциально может применяться на пациентах с микрососудистыми нарушениями верхних конечностей. Это налагает определенные ограничения на продолжительность окклюзии. Таким образом, на основании обзора литературных источников и анализа экспериментальных данных установлено оптимальная продолжительность окклюзии 3 мин.

В постокклюзионный период до повторного погружения кисти в первую теплоизолированную емкость с горячей водой происходит увеличение перфузии и температуры за счет притока артериальной крови. Величина максимальной температуры биоткани в постокклюзионный период $T_{\text{постоккл}}$ входит в формулу для нахождения показателя температурного отклика (3.1), который в свою очередь является аргументом дискриминантной функции, позволяющей синтезировать решающее правило о принадлежности обследуемого человека к категории лиц с наличием или отсутствием ангиоспастических нарушений. Это означает, что постокклюзионный период во второй теплоизолированной емкости должен быть достаточным для регистрации $T_{\text{постоккл}}$. Экспериментально установлено, что в 10-минутный период температура исследуемой области сначала возрастает, а затем, иногда претерпевая незначительные флуктуации, начинает монотонно убывать вследствие уменьшения перфузии за счет вымывания из сосудистого русла вазодилататоров. Следовательно, продолжительность этапа, равная 10 мин, является приемлемой для поставленных задач.

Первоначальная температура кисти восстанавливается посредством ее погружения в теплоизолированную емкость с водой при температуре 42 °С. Данный этап вводится с целью интенсификации восстановления кровотока и необходим для обеспечения комфорта испытуемого. Данные, полученные на данном этапе, не анализируются, а в ходе самого эксперимента ведется лишь контроль за восстановлением температуры. Установлено, что временной промежуток, необходимый для полного восстановления первоначальной температуры и перфузии, составляет 5-11 мин.

4.3 Методика диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей пациентов ревматологического профиля

Согласно предлагаемому методу с учетом обоснованных параметров диагностической процедуры разработана методика диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей пациентов ревматологического профиля, заключающаяся в следующей последовательности действий:

1) после предварительной адаптации к условиям помещения испытуемый принимает положение сидя, при этом предплечье исследуемой руки лежит горизонтально на расстоянии 20 см от уровня сердца;

2) проводят измерение геометрических параметров пальца: высоту и ширину пальца в аксиальном сечении межфалангового сустава между проксимальной и дистальной фалангами, а также длину дистальной фаланги;

3) на плечо исследуемой руки без пережатия кровообращения надевают окклюзионную манжету, на дистальную фалангу одного из пальцев исследуемой руки устанавливают оптический волоконный зонд прибора ЛДФ, а также первичные преобразователи температуры, обеспечивая при этом их гидроизоляцию;

4) регистрируют показатель микроциркуляции методом ЛДФ и кожную температуру методом контактной термометрии в течение всех этапов исследования;

5) этапами исследования являются:

- регистрация фоновой записи на воздухе в течение времени 2 мин;

- погружение кисти испытуемого в теплоизолированную емкость 1 с водой при температуре 42 °С и регистрация сигналов в течение 4 мин;

- погружение кисти испытуемого в теплоизолированную емкость 2 с водой при температуре 25 °С и регистрация сигналов в течение 10 мин;

- нагнетание и поддержание в окклюзионной манжете в течение 3 мин давления, превышающего систолическое на величину 30-40 мм рт. ст.;

- декомпрессия окклюзионной манжеты и регистрация сигналов в течение 10 мин;

– погружение кисти испытуемого в теплоизолированную емкость 1 с водой при температуре 42 °С и регистрация сигналов в течение 5-11 мин;

6) по зарегистрированной термограмме производят расчет следующих диагностических параметров:

– резерв кровотока, представляющий собой отношение среднего показателя микроциркуляции в первые 60 с после снятия окклюзии к среднему показателю микроциркуляции за 60 с до начала окклюзии, выраженное в процентах;

– показатель температурного отклика, представляющий собой отношение разности между максимальной температурой биоткани в постокклюзионный период и температурой воды к разности между минимальной температурой биоткани в окклюзионный период и температурой воды, нормированное на объем дистальной фаланги пальца;

7) с помощью решающего правила (формула (3.10)) делают вывод о функциональном состоянии периферических сосудов – наличии или отсутствии ангиоспастических нарушений.

4.4 Устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов

Синтезирована структурная схема устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей (рисунок 4.1).

Оператор посредством блока ввода и/или персонального компьютера через блок интерфейса вводит параметры процедуры в устройство управления, сигналы с которого передаются на блок ЛДФ, блок температуры и компрессор. Перед началом исследования оператор (или иной вспомогательный персонал) закрепляет в области исследования световодный зонд прибора ЛДФ и первичные преобразователи температуры (в зависимости от технической реализации зонда и первичных преобразователей может понадобиться насадка), а также надевает на плечо испытуемого окклюзионную манжету.

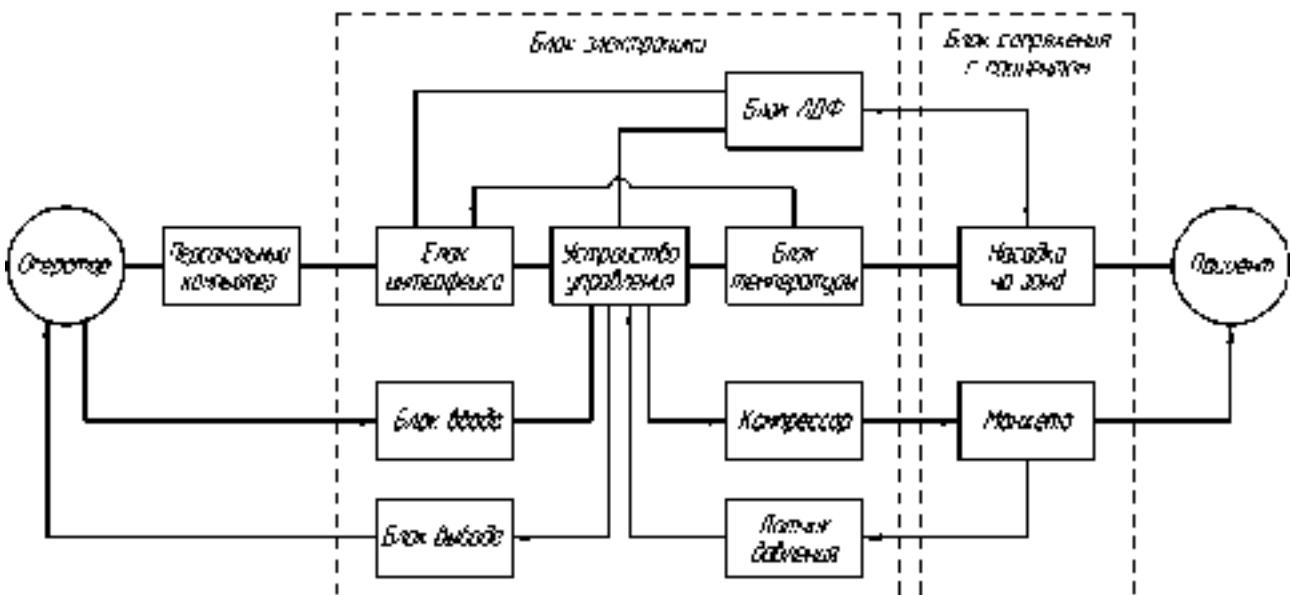
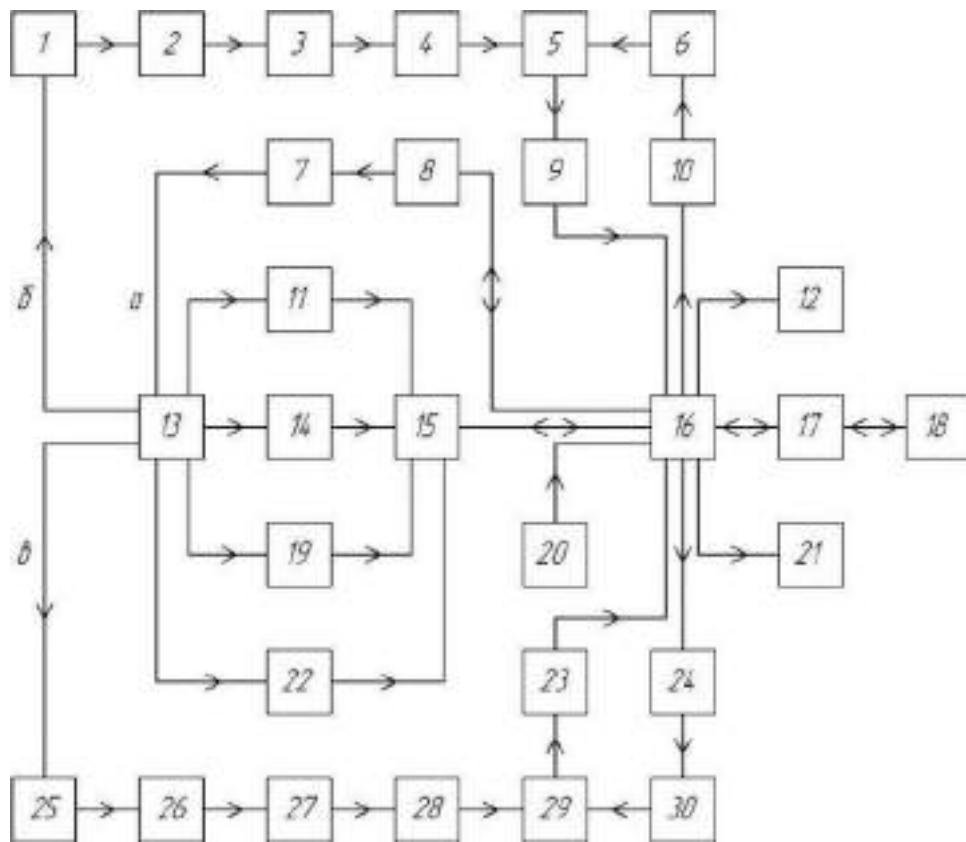


Рисунок 4.1 – Структурная схема устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей

Оператор инициирует начало процедуры и следит за этапами исследования (на персональном компьютере и/или устройстве вывода), давая испытуемому необходимые инструкции. Окклюзия плечевой артерии в процессе эксперимента создается путем нагнетания компрессором воздуха в окклюзионную манжету. Датчик давления передает информацию о текущем давлении в манжете в устройство управления. По достижении заданного давления устройство управления отключает компрессор [144].

Структурная схема одного из вариантов реализации устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей представлена на рисунке 4.2. Данное устройство защищено патентом на изобретение РФ (приложение Б). Ниже изложен принцип действия устройства, реализованного по данной схеме.

Работой лазерного излучателя 7 управляет микроконтроллер 16 посредством подачи управляющих сигналов на драйвер лазерного излучателя 8, который задает режим питания лазера. Свет от лазерного излучателя 7 передается к области исследования биообъекта 13 по оптическому волокну (а). Обратно рассеянный свет принимается двумя приемными волокнами (б) и (в), расположенными рядом с передающим волокном.



а – передающее оптическое волокно; б, в – приемное оптическое волокно; 1, 25 – фотоприемник; 2, 26 – преобразователь ток-напряжение; 3, 27 – фильтр верхних частот; 4, 28 – фильтр нижних частот; 5, 29 – усилитель с регулируемым коэффициентом усиления; 6, 30 – фильтр нижних частот; 7 – лазерный излучатель; 8 – драйвер лазерного излучателя; 9, 23 – аналого-цифровой преобразователь; 10, 24 – цифро-аналоговый преобразователь; 11, 14, 19, 22 – первичный измерительный преобразователь температуры; 12 – дисплей; 13 – биообъект; 15 – унифицирующий преобразователь; 16 – микроконтроллер; 17 – интерфейсный модуль связи с персональным компьютером; 18 – персональный компьютер; 20 – клавиатура; 21 – излучатель звука

Рисунок 4.2 – Структурная схема одного из вариантов реализации устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей

Устройство имеет два идентичных фотоприемных канала, каждый из которых реализует последовательное преобразование сигнала. Фототок с фотоприемника 1 (25) поступает на преобразователь ток-напряжение 2 (26), напряжение с которого идет на фильтр верхних 3 (27), а затем на нижних 4 (28) частот. Таким образом, постоянная составляющая сигнала в результате фильтрации удаляется для предотвращения вхождения последующих каскадов усиления в режим насыщения. Полоса пропускания частоты доплеровского сдвига (обычно от 20 Гц 24 кГц) формируется за счет удаления низкочастотной и части высокочастотной составляющих сигнала.

Далее сигнал подается на вход усилителя с переменным коэффициентом усиления 5 (29). Коэффициент усиления зависит от управляющих воздействий микроконтроллера 16, поступающих на усилитель 5 (29) с выхода цифро-аналогового преобразователя 10 (24) через фильтр нижних частот 6 (30). С усилителя 5 (29) сигнал подается на аналого-цифровой преобразователь 9 (23). Полученный на выходе аналого-цифрового преобразователя 9 (23) цифровой код передается в микроконтроллер 16. В случае малого значения сигнала с усилителя 5 (29) микроконтроллер 16 повышает коэффициент усиления канала.

С использованием алгоритмов цифровой обработки сигналов микроконтроллер реализует одну из типовых схем получения информативного сигнала. Вычисляется спектр данного сигнала и на его основании рассчитывается полученное методом ЛДФ значение показателя микроциркуляции.

Параллельно с регистрацией показателя микроциркуляции методом ЛДФ осуществляется измерение температуры (биоткани и/или биоткани и окружающей среды). Первичные измерительные преобразователи температуры 11, 14, 19, 22 соединены с унифицирующим преобразователем 15, на выходе которого имеется последовательность импульсов (цифровой код, частотно- или импульсно-модулированный сигнал), зависящая от температуры первичных измерительных преобразователей. В микроконтроллере 16 импульсный сигнал преобразуется в последовательность значений температуры.

Значения показателя микроциркуляции крови и температуры посредством интерфейсного модуля связи 17 передаются в персональный компьютер 18. Усредненные за определенный промежуток времени

значения показателя микроциркуляции и температуры выводятся на дисплей 12. Выбор каналов измерения устройства, их калибровка осуществляется, старт и остановка записи осуществляется с помощью клавиатуры 20. Излучатель звука 21 может сигнализировать о включении и выключении устройства, начале и окончании записи, а также служить индикатором обнаружения неисправностей. Подача звукового сигнала инициируется микроконтроллером 16 [145].

Предлагаемое устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов позволяет одновременно регистрировать показатель микроциркуляции крови методом ЛДФ и температуру (биоткани и/или биоткани и окружающей среды) методом контактной термометрии как при проведении базовых тестов, так и во время проведения функциональных проб, например, ОП.

4.5 Канал лазерной доплеровской флоуметрии

В качестве варианта аprobации канала лазерной доплеровской флоуметрии устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей создан электронный макет с реализацией блоков (4.2): 7 (лазерный излучатель), 1 (фотоприемник), 2 (преобразователь ток-напряжение), 3 (фильтр верхних частот), 4 (фильтр нижних частот), 5 (усилитель с регулируемым коэффициентом усиления), 9 (аналого-цифровой преобразователь), 16 (микроконтроллер).

На рисунке 4.3 изображена структурная-схема реализованного макета канала лазерной доплеровской флоуметрии, которая содержит лазер, фотодиод, двухканальный усилитель и фильтр, плату сбора данных, и компьютер с установленной средой графического программирования и разработки NI LabVIEW. Измерительный канал работает следующим образом. Излученный лазером свет, попадает на биообъект (БО). Далее, рассеянное и отраженное излучения регистрируется фотопреобразователем, после этого сигнал фильтруется и усиливается. С помощью платы сбора данных, сигнал записывается в цифровой форме и поступает в персональной компьютер, где обрабатывается в среде NI LabVIEW.

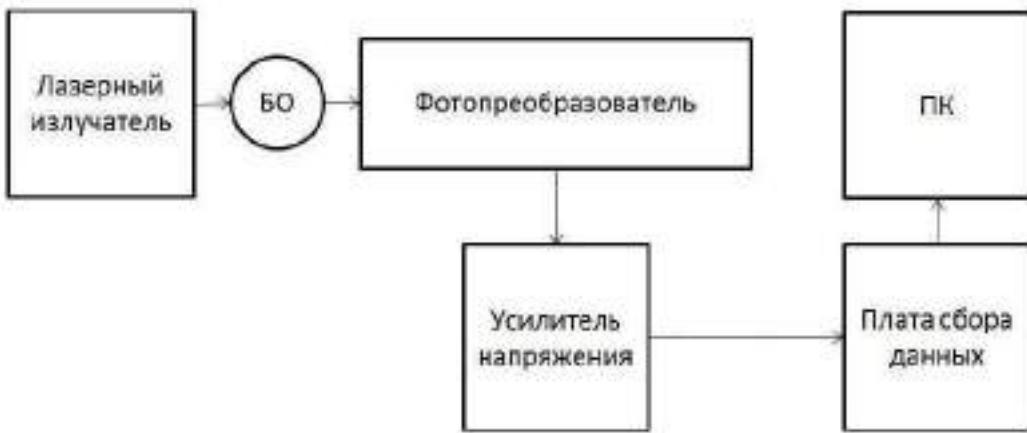


Рисунок 4.3 – Структурная-схема макета канала лазерной доплеровской флюметрии

Макет канала лазерной доплеровской флюметрии имеет следующие основные компоненты. В качестве лазерного излучателя был выбран лазерный диод LPS-785-FC (THORLabs), сопряженный с выходным одномодовым оптическим волокном [146]. Длина волны излучения лазера: 785 нм, выходная мощность: 10 мВт, потребляемый ток: 45 мА. Блок фотопреобразователя включает в себя два фотодиода сопряженные с приемными оптическими волокнами и два преобразователя ток-напряжение. Для регистрации излучения были выбраны фотодиоды FDSP625 (THORLabs). Преобразователь ток-напряжения был выполнен на операционном усилителе OP-07. Блок усилителя содержит в себе два канала усиления. В каждому канале происходит фильтрация и усиление переменной и постоянной составляющей в 500 и 10 раз, соответственно. Переменная составляющая усиливается на малошумящем операционном усилителе MC33078р. Постоянная составляющая усиливается на двух операционных усилителях OP-07. В качестве платы сбора данных использовалась плата USB-6211 National Instruments [147].

Известно, что доплеровский сдвиг от движущихся эритроцитов может быть оценен с помощью анализа фототока, поступающего с фотодиодов. Из литературных источников в методе ЛДФ на сегодняшний день, известно несколько алгоритмов обработки сигнала с фотодиода, основанных на модели Боннера-Носсаля. Согласно данной фундамен-

тальной для метода ЛДФ модели из спектра фототока вычисляется величина: $\int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot S(\omega) d\omega$, где ω – частота гармоники спектра; $S(\omega)$ – значение спектральной плотности мощности на частоте ω ; ω_1, ω_2 – нижняя и верхняя границы информативной полосы регистрируемого спектра. Боннером совместно с Носсалем было показано, что данная интегральная характеристика спектра пропорциональна количеству эритроцитов в ансамбле, участвующем в формировании доплеровского сдвига оптического сигнала в данном диагностическом объеме, а также пропорциональна средней скорости движения этого ансамбля. Таким образом, результат измерения методом ЛДФ в первом приближении линеен относительно скорости и количества движущихся эритроцитов в диагностическом объеме.

В рамках исследования созданного макета канала ЛДФ были исследованы: модель Боннера-Носсаля, с нормировкой на постоянную составляющую фототока; модель, с нормировкой на квадрат постоянной составляющей фототока; модель с нормировкой на среднеквадратическое отклонение сигнала; модель с нормировкой на полную энергию сигнала; модель с нормированием на сумму амплитуд сигналов. Основные расчетные формулы для данных алгоритмов представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Исследованные алгоритмы обработки сигнала ЛДФ

№ п/п	Способ нормировки	Формула расчета
1	2	3
1	Двухканальная модель Боннера-Носсаля с нормированием на сумму амплитуд спектра мощности	$\text{ПМ} = \frac{\int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}{\int_{\omega_1}^{\omega_2} S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}$
2	Модель с нормированием на среднеквадратическое отклонение сигнала фототока	$\text{ПМ} = \frac{\int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}{RMS}$
3	Модель с нормированием на полную энергию сигнала	$\text{ПМ} = \frac{\int_{\omega_1}^{\omega_2} \Delta\omega \cdot S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}{RMS^2}$

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3
4	Модель с нормированием на квадрат постоянной составляющей фототока	$\text{ПМ} = \frac{\int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}{i_{dc}^2}$
5	Модель с нормированием на постоянную составляющую фототока	$\text{ПМ} = \frac{\int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot S(U_1(t) - U_2(t)) d\omega}{i_{dc}}$
ω – частотный сдвиг, $S(U_1(t) - U_2(t))$ – спектральная плотность мощности (СПМ) разности сигналов $U_1(t)$, $U_2(t)$, ω_1 и ω_2 – нижняя и верхняя граница частоты среза, соответственно, i_{dc} – постоянная составляющая фототока, RMS – среднеквадратическое отклонение		

Таким образом, в каждой модели вычисляется интеграл от произведения спектральной плотности мощности на частоту доплеровского сдвига, однако, модели различаются в коэффициенте нормировки, что влияет на чувствительность результата диагностирования к сторонним артефактам (таким как движение оптических волокон, различие ослабления оптического сигнала и др.).

В период окклюзионной пробы сигнал лазерной доплеровской флюметрии принимает физиологически минимальное возможное значение (так называемый биологический ноль). Таким образом, отклонения сигнала в данный период от стационарных значений можно рассматривать как влияние артефактов. Это позволяет оценить чувствительность алгоритма обработки первичного сигнала к артефактам. С данной целью в среде графического программирования LabVIEW реализованы описанные выше алгоритмы обработки. Проведена серия тестов, заключающаяся в 10-минутной записи ЛДФ-грамм с одним периодом окклюзии. Для каждого эксперимента вычислены среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение, а также отношение сигнал-шум (для участка графика, соответствующего периоду окклюзионной пробы). На рисунке 4.4 представлены результаты обработки одного эксперимента.

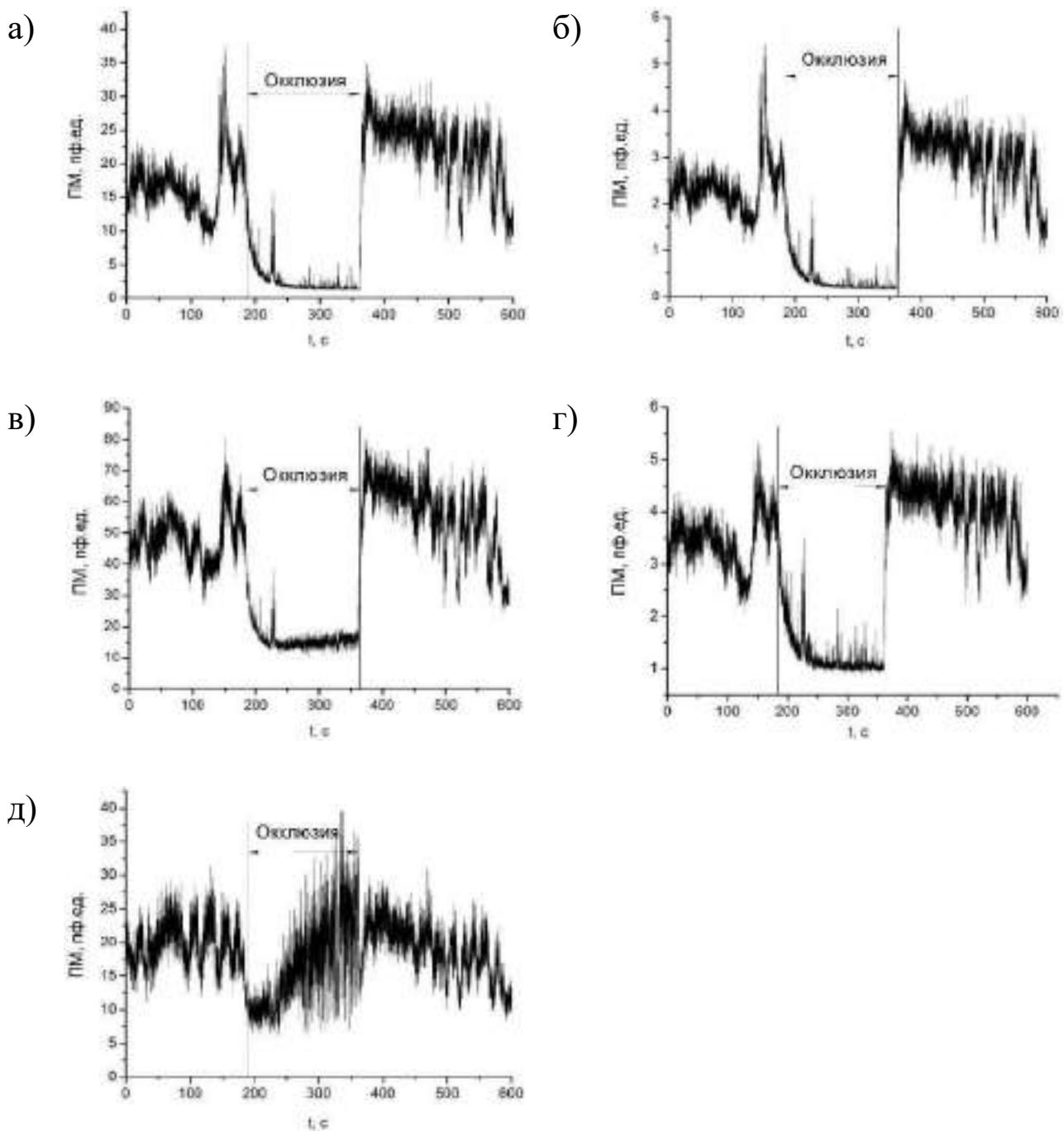


Рисунок 4.4 – Эксперимент с проведением ОП. Результаты обработки сигнала фототока с использованием различных коэффициентов нормировки: а) модель с нормированием на постоянную составляющую фототока; б) модель с нормированием на квадрат постоянной составляющей фототока; в) модель с нормированием на среднеквадратическое отклонение сигнала фототока; г) модель с нормированием на сумму амплитуд спектра мощности; д) модель с нормированием на полную энергию сигнала

В таблице 4.3 приведены результаты сравнение способов нормировки при обработке сигнала фототока по критерию соотношения сигнал-шум на примере эксперимента с рисунка 4.4. Таким образом, по данному критерию, наилучшей являются модель Боннера-Носсаля с нормированием на квадрат постоянной составляющей фототока.

Таблица 4.3 – Сравнение способов нормировки при обработке сигнала фототока по критерию соотношения сигнал-шум

Способ нормировки	Среднее сигнала в период окклюзион- ной пробы	Максимум СКО шума в период окклюзион- ной пробы	Отношение сигнал-шум в период ОП
Модель с нормирова- нием на квадрат посто- янной составляющей фототока	2,2	0,01	40
Модель с нормирова- нием на постоянную со- ставляющую фототока	15,9	0,41	38,8
Модель с нормирова- нием на среднеквадра- тическое отклонение сигнала фототока	46,9	1,55	30,25
Модель с нормирова- нием на сумму ампли- туд спектра мощности	3,3	0,12	27,7
Модель с нормирова- нием на полную энер- гию сигнала	20,0	6,01	3,3

Проведенное исследование с использованием разработанного макета канала ЛДФ позволило определить модель нормировки, кото-
рая дает наилучшее соотношение сигнал-шум при окклюзионной пробе [148].

4.6 Выводы по главе 4

- 1) Разработанный метод диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей, заключающийся в одновременной регистрации показателя микроциркуляции и кожной температуры в области дистальной фаланги пальца руки при проведении окклюзионной пробы в термостабилизированной водной среде и последующем анализе полученных данных с вычислением диагностического критерия, базирующегося на дискриминантной функции, позволяет выявлять наличие ангиоспастических нарушений.
- 2) Теоретически и экспериментально обоснованные параметры диагностической процедуры позволяют сформулировать методику диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей.
- 3) С учетом обоснованных параметров диагностической процедуры согласно разработанному методу диагностики предложена методика диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей позволяет выявлять наличие ангиоспастических нарушений пациентов ревматологического профиля с вероятностью ложноотрицательного результата не более 0,12.
- 4) Предлагаемое устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов позволяет одновременно регистрировать показатель микроциркуляции крови методом ЛДФ и температуру биоткани методом кожной термометрии во время проведения окклюзионной пробы в термостабилизированной водной среде в автоматизированном режиме.
- 5) Предложена структурная схема одного из вариантов реализации устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей, защищенная патентом РФ на изобретение.
- 6) Проведенное макетирование канала лазерной доплеровской флюметрии с последующим исследованием алгоритмов обработки сигнала с фотодиода показало, что при окклюзионной пробе по критерию соотношения сигнал-шум наилучшей является модель обработки по алгоритму Боннера-Носсаля с нормированием на квадрат постоянной составляющей фототока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей монографии рассмотрен широкий круг вопросов неинвазивной диагностики функционального состояния периферических сосудов – от описания патогенеза наиболее распространенных заболеваний, поражающих периферическое сосудистое русло, до анализа текущего состояния и проблем их диагностики. При этом проведенный анализ показал, что существующие методы диагностики в полной мере не удовлетворяют предъявляемым требованиям, главным образом в части информативности, достоверности, доступности и комфорта для пациента. В этой связи авторами предложен лишенный перечисленных недостатков новый подход в получении диагностической информации, основанный на совместном использовании методов ЛДФ и контактной термометрии при проведении окклюзионной пробы. На примере предложенного принципа в монографии продемонстрированы основные этапы разработки новейших методов и устройств неинвазивной диагностики микрососудистого русла.

Для моделирования тепловых процессов, происходящих в ходе проведения предлагаемой диагностической процедуры, и выбора прототипа, рассмотрены наиболее распространенные модели транспорта биотепла в васкуляризованных тканях. Представлены этапы разработки и усовершенствования математической модели процесса теплоизлучения в биоткани при окклюзионной пробе.

Приведено теоретическое и экспериментальное обоснование принципа получения диагностической информации о функциональном состоянии периферических сосудов, заключающегося в одновременной регистрации сигналов ЛДФ и контактной термометрии в термостабилизированной среде. Представлено техническое решение проблемы продольного расположения ЛДФ-зонда.

На основе теоретических исследований и анализа экспериментальных данных выявлены и обоснованы параметры ЛДФ- и термограмм, имеющие наибольший потенциал в диагностике функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей. С помощью данных параметров сформулировано решающее правило, позволяющее классифицировать принадлежность обследуемого человека к категории лиц с наличием или отсутствием ангиоспастических нарушений.

Таким образом, в представленной монографии предложен новый метод диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей, а также методика реализации данного метода для пациентов ревматологического профиля, позволяющая определять наличие или отсутствие ангиоспастических нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата диагностики менее 0,2. Также рассмотрена структурная схема и описан принцип работы устройства диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей, основанного на совместном применении методов ЛДФ и контактной термометрии при проведении окклюзионной пробы.

Приведенные в данной монографии результаты могут быть использованы в различных областях медицины при разработке многофункциональных неинвазивных диагностических комплексов для диагностики и профилактики заболеваний, связанных с изменением функционального состояния периферических сосудов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Физиология. Основы и функциональные системы [Текст]: курс лекций / под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 2000. – 784 с.: ил. – ISBN 5-225-04548-0.
2. Мельник, О.В. Принципы оценки функционального состояния организма на основе контроля параметров сердечно-сосудистой и респираторной систем [Текст] / О.В. Мельник, А.А. Михеев // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 7. – С. 72-75. – ISSN 1560-4136.
3. Нормальная физиология человека [Текст] / под ред. Б.И. Ткаченко. – М.: Медицина, 2005. – 928 с.
4. 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. – ISBN 5-209-01040-6.
5. Тейлор, Д. Биология [Текст]: в 3 т.: пер. с англ. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Старт; под ред. Р. Сопера. – 3-е изд. – М.: Мир, 2004. – 2 т. – 436 с.: ил. – ISBN 5-03-003686-5.
6. Фолков, Б. Кровообращение [Текст]: пер. с англ. / Б. Фолков, Э. Нил. – М.: Медицина, 1976. – 463 с.
7. Овсянников, В.Г. Патологическая физиология, типовые патологические процессы [Текст]: учебное пособие / В.Г. Овсянников. – Ростов н/Д: Изд. Ростовского университета, 1987. – 192 с.
8. Зайко, Н.Н. Патологическая физиология [Текст]: учебник для студентов мед. вузов / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман; под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. – 3-е изд., перераб. и доп. – К.: Логос, 1996. – 644 с.: ил. 128.
9. Чернух, А.М. Микроциркуляция [Текст] / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев; под ред. А.М. Чернуха. – М.: Медицина, 1975. – 456 с.
10. Пауков, В.С. Патология [Текст]: учебник / В.С. Пауков, П.Ф. Литвицкий. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.: ил. – (Учеб. лит. для учащихся медицинских училищ и колледжей). – ISBN 5-225-04860-9.
11. Малая медицинская энциклопедия [Текст]: в 6 т. / гл. ред. В.И. Покровский. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1992. –

т. 3: Лабиринтит – Нефротический синдром. – 608 с. – ISBN 85270-059-2. – ISBN 5-85270-046-0 (т. 3).

12. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность [Текст]: руководство для врачей. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с. – ISBN 978-5-397-03943-7.

13. Silverthorn, D.U. Human Physiology: An integrated approach [Text] / D.U. Silverthorn. – 6th ed. – San Francisco: Pearson Education, 2012. – 992 p. – ISBN 978-0-321-75007-5.

14. Дунаев, А.В. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / 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. – ISSN 2073-4824.

15. Новикова, И.Н. Анализ физиологического разброса комплексных параметров микроциркуляции крови [Электронный ресурс] / И.Н. Новикова, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев // Информационные системы и технологии. ИСиТ-2013: материалы II Международной научно-технической интернет-конференции. – (Орел, 1 апреля – 31 мая 2013 г.). – Сетевое научное издание «Информационные ресурсы, системы и технологии» (свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77-51946). – Режим доступа: <http://irsit.ru/files/article/298.pdf>.

16. Ревматология [Текст]: руководство для врачей / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с. – (Клинические рекомендации.). – ISBN 978-5-9704-0698-4.

17. Wigley, F.M. Raynaud's phenomenon [Text] // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – № 13. – P. 1001-1008. – ISSN 0028-4793.

18. Block, J.A. Raynaud's phenomenon [Text] / J.A. Block, W. Sequeira // Lancet. – 2001. – № 357 (9273). – P. 2042-2048. – ISSN 0140-6736.

19. Ревматология [Текст] / под ред. Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с. – (Клинические рекомендации.). – ISBN 978-5-9704-1918-2.

20. LeRoy, E.C. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis [Text] / E.C. LeRoy, C.M. Black, R. Fleischmajer, J. S., T. Krieg, T.J. Medsger, N. Rowell, F. Wollheim // Journal of Rheumatology. – 1988. – Vol. 15 (2). – P. 202-205.

21. Mayes, M.D. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases [Text] / M.D. Mayes // Current Opinion in Rheumatology. – 1997. – Vol. 9. – P. 557-561. – ISSN 1040-8711.
22. 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. – ISBN 5-93929-127-9.
23. Справочник по ревматологии [Текст]: справочное издание / под ред. В.А. Насоновой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1995. – 272 с. – ISBN 5-225-00940-9.
24. Wright, S.A. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus [Text] / S.A. Wright, F.M. O'Prey, D.J. Rea, R.D. Plumb, A.J. Gamble, W.J. Leahey, A.B. Devine, R.C. McGivern, D.G. Johnston, M.B. Finch, A.L. Bell, G.E. McVeigh // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – № 26 (10). – P. 2281-2287. – ISSN 1524-4636.
25. Сигидин, Я.А. Ревматоидный артрит [Текст] / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – М.: АНКО, 2001. – 328 с.
26. Lee, D.M. Rheumatoid arthritis [Text] / D.M. Lee, M.E. Weinblatt // Lancet. – 2001. – № 358 (9285). – P. 903-911. – ISSN 0140-6736.
27. Fox, R.I. Sjögren's syndrome [Text] / R.I. Fox // Lancet. – 2005. – № 366 (9482). – P. 321-331. – ISSN 0140-6736.
28. Семенкова, Е.Н. Системные васкулиты [Текст]: руководство для врачей / Е.Н. Семенкова. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.: ил. – (Библиотека практикующего врача. Важнейшие вопросы внутренней медицины). – ISBN 5-225-00067-3.
29. Olin, J.W. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) [Text] / J.W. Olin // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343. – № 12. – P. 864-869. – ISSN 0028-4793.
30. Scott, D.G.L. Classification and epidemiology of systemic vasculitis [Text] / D.G.L. Scott, R.A. Watts // British Journal of Rheumatology. – 1994. – Vol. 33. – P. 897-900. – ISSN 0263-7103.
31. Stewart, A.M. Vibration syndrome [Text] / A.M. Stewart, D.F. Goda // British Journal of Industrial Medicine. – 1970. – № 27 (1). – P. 19-27.
32. Лущик, У.Б. Современные возможности целостной функциональной оценки артериовенозного равновесия в замкнутой сосудистой системе на макро- и микроуровне: популярная функциональная

ангиология от магистральных артерий через капилляры к магистральным венам [Текст] / У.Б. Лущик, В.В. Новицкий, Н.Г. Лущик, И.П. Бабий, Т.С. Алексеева. – Киев: Истина, 2006. – 120 с. – ISBN 978-9-669-52062-3.

33. Арутюнов, А.И. Тотальная церебральная ангиография [Текст] / А.И. Арутюнов, В.Н. Корниенко. – М.: Медицина, 1971. – 166 с.

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

35. Скрябина, Е.Н. Значение реовазографии с холодовой пробой для диагностики и лечения нарушений микроциркуляции [Текст] / Е.Н. Скрябина, И.В. Грайфер, Е.В. Волковская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 1. – С. 135-138. – ISSN 1995-0039.

36. Логинова, Н.К. Реовазография и ультразвуковая допплерография сосудов пальца кисти. Дискуссионная статья [Текст] / Н.К. Логинова, И.Е. Гусева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 2 (10). – С. 76-78. – ISSN 1682-6655.

37. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней [Текст]: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с. – ISBN 978-5-98322-978-5.

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

39. Никитин, Ю.М. Ультразвуковая допплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга [Текст]: учебное пособие / Ю.М. Никитин. – М.: Спектромед, 1995. – 36 с.

40. Козлов, В.А. Ультразвуковая допплерография сосудов макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи [Текст] / В.А. Козлов, А. Н.К., О.В. Шалак, М.Б. Гирина. – СПб.: Минимакс, 1999. – 22 с.

41. Козлов, В.А. Ультразвуковая допплерография 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. Артюшенко, О.В. Шалак, А.В. Васильев, М.Б. Гиррина, И.И. Гирин, Е.А. Морозова, А.А. Монастыренко. – СПб.: Минимакс, 2000. – 32 с.

42. Агаджанова, Л.П. Ультразвуковая допплерография в диагностике заболеваний нижних конечностей [Текст] / Л.П. Агаджанова // Вестник АМН СССР. – 1986. – № 2. – С. 83-89.

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

44. Leahy, M.J. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique [Text] // Technology and health care: official journal of the European Society for Engineering and Medicine. – 1999. – Vol. 7. – № 2-3. – Р. 143-162. – ISSN 0928-7329.

45. 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. – Р. 178-181. – ISSN 0309-1902.

46. Dunaev, A.V. Substantiation of medical and technical requirements for noninvasive spectrophotometric diagnostic devices [Text] / A.V. Dunaev, E.A. Zherebtsov, D.A. Rogatkin, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Journal of Biomedical Optics. – 2013. – Vol. 18. – № 10. – Р. 107009-107009. – ISSN 1083-3668.

47. 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. – Р. 741-753. – ISSN 0967-3334.

48. 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. – ISSN 2071-7865.

49. Лазерная допплеровская флюметрия микроциркуляции крови [Текст]: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.: ил. – ISBN 5-225-04221-X.

50. Оптическая биомедицинская диагностика [Текст]: в 2-х т. / пер. с англ. под ред. В.В. Тучина. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – Т. 1. – 560 с. – ISBN 0-8194-4238-0. – ISBN 978-5-9221-0769-3 (т. 1).

51. Пушкарева, А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани [Текст]: учебное пособие / А.Е. Пушкарева. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.
52. Козлов, В.И. Метод лазерной допплеровской флюметрии [Текст]: пособие для врачей / В.И. Козлов, В.В. Мазурова, Э.С. Мач, Ф.Б. Литвин, О.А. Терман, В.В. Сидоров. – М.: 1999. – 48 с.
53. Легаев, В.П. Анализ методов обработки выходного сигнала лазерного допплеровского анализатора скорости кровотока [Текст] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 6. – С. 58-63. – ISSN 1560-4136.
54. Чуюн, Е.Н. Методические аспекты применения метода лазерной допплеровской флюметрии [Текст] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т. 21 (60). – № 2. – С. 156-171.
55. 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. – ISSN 2073-7408.
56. Дунаев, А.В. Метод исследования функционального состояния системы микроциркуляции крови при вибрационной болезни [Текст] / А.В. Дунаев, А.И. Егорова, Е.А. Жеребцов // Межвузовский сборник научных трудов «Медицинские приборы и технологии». – Тула: ТулГУ, 2011. – С. 141-143.
57. Дунаев, А.В. Применение методов неинвазивной спектрофотометрии для исследования системы микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов // Биотехносфера. – 2009. – № 6 (6). – С. 40-44. – ISSN 2073-4824.
58. Дунаев, А.В. Особенности использования канала лазерной допплеровской флюметрии в аппарате лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова // Информационные системы и технологии. – 2010. – № 4 (60). – С. 100-104. – ISSN 2072-8964.
59. Дунаев, А.В. Компьютеризированный аппарат лазерной терапии с адаптивным управлением [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова // Информационные технологии в науке, образовании и производстве. ИТНОП-2010: материалы IV Международной научно-технической конференции: в 5-ти т. – (Орел, 22-23 апреля 2010

г.). – Орел: ОрелГТУ, 2010. – Т. 3: Проблемы применения информационных технологий в производстве. – С. 91-95.

60. Дунаев, А.В. Контроль ритмов микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова // III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010»: сборник материалов: в 4-х т. – (Москва, 21-25 июня 2010 г.). – М.: МГУ, 2010. – Т. 3. – 131-132.

61. Дунаев, А.В. Метод контроля параметров микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова // Современные технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации: труды XIX Международного научно-технического семинара. – (Алушта, сентябрь 2010 г.). – М.: Издательский дом МЭИ, 2010. – С. 230-231.

62. Крупаткин, А.И. Функциональная оценка периваскулярной иннервации кожи конечностей с помощью лазерной допплеровской флюметрии [Текст] / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2004. – № 1. – С. 99-104. – ISSN 0131-1646.

63. Азизов, Г.А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей [Текст] / Г.А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1 (17). – С. 37-43. – ISSN 1682-6655.

64. 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. – 2001. – Vol. 21. – № 5. – P. 570-575. – ISSN 0144-5979.

65. Гурова, О.А. Реактивность системы микроциркуляции у девушек при тепловой пробе [Текст] / О.А. Гурова, Т.И. Станишевская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1 (17). – С. 58-63. – ISSN 1682-6655.

66. Podtaev, S. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction [Text] / S. Podtaev, R. Stepanov, E. Smirnova, E. Loran // Microvascular Research. – 2015. – Vol. 97. – P. 109-114. – ISSN 0026-2862.

67. Федорович, А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флюметрии [Текст] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1 (33). – С. 49-60. – ISSN 1682-6655.

68. 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. – ISSN 0362-1197.
69. Жеребцова, А.И. Оценка взаимосвязи параметров микроциркуляции крови и накожной температуры при окклюзионной пробе [Текст] / А.И. Жеребцова // Биотехносфера. – 2015. – № 2 (38). – С. 15-21. – ISSN 2073-4824.
70. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции. Лекция [Текст] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – № 1 (25). – С. 5-19. – ISSN 1682-6655.
71. Невзорова, В.А. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца [Текст] / В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, О.В. Настрадин, Н.В. Захарчук // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 37-44. – ISSN 1609-1175.
72. 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. Désirée Kvermmø, K. Arvid Kirkebøen // Microvascular Research. – 2003. – Vol. 65. – № 3. – P. 160-171. – ISSN 0026-2862.
73. Дунаев, А.В. Методика анализа изменений амплитуд колебаний кожного кровотока с помощью адаптивного вейвлет-анализа при проведении окклюзионных проб [Текст] / А.В. Дунаев, Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова // Юбилейная 70-я Всероссийская научно-техническая конференция, посвященная Дню радио: сборник трудов конференции. – (Санкт-Петербург, 21-29 апреля 2015 г.). – СПб.: СПбНТОРЭС, 2015. – С. 137-138.
74. Жарких, Е.В. Применение адаптивного вейвлет-анализа для оценки изменений амплитуд колебаний кожного кровотока при проведении окклюзионной пробы [Текст] / Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова // Современные технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации: труды XXIV Международной научно-технической конференции. – (Алушта, 14-20 сентября 2015 г.). – М.: Издательский дом МЭИ, 2015. – С. 258-259.
75. Жарких, Е.В. Исследование взаимосвязи между перфузией и параметрами флуоресцентной спектроскопии при проведении окклюзионной пробы [Электронный ресурс] / Е.В. Жарких, В.В. Дремин,

И.Н. Новикова, А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, А.В. Дунаев // Информационные системы и технологии. ИСиТ-2015: материалы III Международной научно-технической интернет-конференции. – (Орел, 1 апреля – 31 мая 2015 г.). – Сетевое научное издание «Информационные ресурсы, системы и технологии» (свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77-51946), 2015. – Режим доступа: <http://irsit.ru/files/article/554.pdf>.

76. Пат. 2405416 Российская Федерация, МПК A 61 B 5/01. Способ диагностики функционального состояния периферических сосудов [Текст] / Д.А. Усанов, А.А. Протопопов, А.А. Сагайдачный, А.В. Скрипаль; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». – № 2009117567/14; заявл. 12.05.09; опубл. 10.12.10, Бюл. № 34. – 8 с.: ил.

77. Frick, P. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone [Текст] / P. Frick, I. Mizeva, S. Podtaev // Biomedical Signal Processing and Control. – 2015. – Vol. 21. – P. 1-7. – ISSN 1746-8094.

78. Усанов, Д.А. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу [Текст] / Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, А.А. Протопопов, А.А. Сагайдачный, А.П. Рытик, Е.В. Мирошниченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 554-558. – ISSN 1995-0039.

79. Ley, O. Comparison of two mathematical models for the study of vascular reactivity [Text] / O. Ley, C.V. Deshpande // Computers in Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 39. – № 7. – P. 579-589. – ISSN 0010-4825.

80. 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. – ISSN 1475-0961.

81. 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. – ISBN 5-279-00054-X.

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

83. 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). – ISBN 978-5-370-00885-6.
84. 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. – ISSN 2072-3024.
85. 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»). – ISBN 978-5-49807-203-6.
86. 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.
87. Мирошников, М.М. Тепловидение и его применение в медицине [Текст] / М.М. Мирошников, В.И. Алипов, М.А. Гершанович. – М.: Медицина, 1981. – 184 с.
88. Замечник, Т.В. Результаты термографии тканей голеней у больных варикозной болезнью в зависимости от температуры окружающей среды [Текст] / Т.В. Замечник, С.И. Ларин, Н.А. Стерн, Н.С. Овчаренко, А.Ю. Андриянов // Флебология. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 10-13. – ISSN 1997-6976.
89. Дунаев, А.В. К вопросу о возможности использования методов неинвазивной спектрофотометрии для контроля эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Д.А. Рогаткин // Известия ОрелГТУ, серия «Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии». – 2009. – № 3/275 (561). – С. 110-115.
90. Багаев, С.Н. Система кровообращения и артериальная гипертония: биофизические и генетико-физиологические механизмы, математическое и компьютерное моделирование [Текст]: монография. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. – 252 с. – (Интеграционные проекты СО РАН; вып. 17). – ISBN 978-5-7692-1021-1 (вып. 17); 978-5-7692-0669-6.

91. Федорович, А.А. Применение лазерной допплеровской флюметрии у больных кардиологического профиля [Текст] / А.А. Федорович, М.Н. Ушакова, А.Н. Рогоза, С.А. Бойцов // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы девятой научно-практической конференции. – (Москва, 28 марта 2007 г.). – М.: Медасс, 2005. – С. 159-169.
92. McQuilkin, G.L. Digital thermal monitoring (DTM) of vascular reactivity closely correlates with doppler flow velocity [Text] / G.L. McQuilkin, D. Panthagani, R.W. Metcalfe, H. Hassan, A.A. Yen, M. Naghavi, C.J. Hartley // 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS. – (Minneapolis, Minnesota, USA, September 2-6, 2009). – USA: IEEE. – Р. 1100-1103.
93. Stikbakke, E. An infrared thermographic and laser Doppler flowmetric investigation of skin perfusion in the forearm and finger tip following a short period of vascular stasis [Text] / E. Stikbakke, J.B. Mercer. – Tromsø: Universitetet i Tromsø, 2010.
94. Дмитрук, Л.И. Сочетанная ИК-термометрия и лазерная допплеровская флюметрия при окклюзионной пробе у больных вибрационной болезнью [Текст] / Л.И. Дмитрук, А.В. Дунаев, А.И. Егорова, П.Н. Любченко, Д.С. Макаров, Д.А. Рогаткин // Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения): материалы VIII Международной научной конференции. – (Ярославль, 10-14 июня 2011 г.). – Ярославль: Изд-во ЯГПУ им. К.Д. Ушинского, 2011. – 154 с.
95. Жеребцова, А.И. Метод диагностики микроциркуляторных нарушений конечностей, вызванных неблагоприятными факторами космического полета [Текст] / А.И. Жеребцова // XIII Конференция молодых ученых, специалистов и студентов, посвященная 50-летию полета первого в мире врача-космонавта Егорова Б.Б.: материалы конференции. – (Москва, 23 апреля 2014 г.). – М.: ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2014. – С. 18-19.
96. Жеребцова, А.И. Экспериментальные исследования взаимосвязи реакции микроциркуляции крови и температуры пальцев рук на плечевую артериальную окклюзию [Текст] / А.И. Жеребцова // Междисциплинарная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Достижения современной науки – медицине Подмосковья»: сборник тезисов. – (Москва, 17 ноября 2015 г.). – Москва: Белый Ветер, 2015. – С. 35.

97. Пат. 2474379 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/01 (2006.01), А 61 В 8/06 (2006.01). Способ диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови при вибрационной болезни [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова, Д.А. Рогаткин, Л.И. Дмитрук; заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО «Госуниверситет-УНПК». – № 2011118035/14; заявл. 04.05.2011; опубл. 10.02.2013, Бюл. № 4. – 10 с.: ил.
98. Жеребцов, Е.А. Экспериментальные исследования микроциркуляции крови с учетом нагрева биоткани при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / Е.А. Жеребцов, О.В. Самойличенко, А.И. Егорова // XIV Международный молодежный форум «Радиоэлектроника и молодежь в XXI веке»: сборник материалов форума. – (Харьков, 18-20 марта 2010 г.). – Харьков: ХНУРЭ, 2010. – Ч. 1. – С. 379.
99. Seifalian, A.M. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin [Text] / A.M. Seifalian, G. Stansby, A. Jackson, K. Howell, G. Hamilton // European Journal of Vascular Surgery. – 1994. – Vol. 8. – № 1. – P. 65-69. – ISSN 0950-821X.
100. Weedy, B.M. The analogy between thermal and electrical quantities [Text] / B.M. Weedy // Electric Power Systems Research. – 1988. – Vol. 15. – № 3. – P. 197-201. – ISSN 0378-7796.
101. Киншт, Д.Н. Общая управляемая гипертермия: теория, практика, моделирование процессов [Текст] / Д.Н. Киншт, Н.В. Киншт. – Владивосток: Дальнаука, 2006. – 194 с. – ISBN 5-8044-0717-1.
102. Чикуров, Н.Г. Синтез математических моделей технических систем методом электроаналогий [Текст] / Н.Г. Чикуров // Вестник УГАТУ. – 2009. – Т. 12. – № 2 (31). – С. 156-165. – ISSN 1992-6502.
103. Robertson, A.F. An electrical-analog method for transient heat-flow analysis [Text] / A.F. Robertson, D. Gross // Journal of Research of the National Bureau of Standards. – 1958. – Vol. 61. – № 2. – P. 105-115.
104. Gheithaghy, A.M. Solving hyperbolic heat conduction using electrical simulation [Text] / A.M. Gheithaghy, M.R. Talaee // Journal of Mechanical Science and Technology. – 2013. – Vol. 27. – № 12. – P. 3885-3891. – ISSN 1738-494X.
105. Jena, C. Pulsed thermography simulation: 1D, 2D and 3D electro-thermal model [Text] / C. Jena, N. Sarbhai, R. Mulaveesala, S. Tuli //

National Seminar on Non-Destructive Evaluation: NDE-2006. – (Hyderabad, India, December 7-9, 2006). – Indian Society for Non-Destructive Testing. Hyderabad Chapter. – P. 327-331.

106. Gowrishankar, T.R. Transport lattice models of heat transport in skin with spatially heterogeneous, temperature-dependent perfusion [Text] / T.R. Gowrishankar, D.A. Stewart, G.T. Martin, J.C. Weaver // Bio-Medical Engineering OnLine. – 2004. – Vol. 3. – № 1. – P. 42. – ISSN 1475-925X.

107. Колесников, П.А. Теплозащитные свойства одежды [Текст] / П.А. Колесников. – М.: Легкая индустрия, 1965. – 347 с.

108. Подмастерьев, К.В. Метрологическое обеспечение биомедицинских приборов и технологий для функциональной диагностики [Текст] / К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев, А.В. Козюра, Е.А. Жеребцов // Биотехносфера. – 2012. – № 5-6 (23-24). – С. 101-105. – ISSN 2073-4824.

109. Жеребцов, Е.А. Метод и устройство метрологического контроля приборов лазерной допплеровской флюметрии [Текст] / Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев, К.В. Подмастерьев // Медицинская техника. – 2014. – № 4 (286). – С. 18-21. – ISSN 0025-8075.

110. Дунаев, А.В. К вопросу о создании рабочих мер для лазерной допплеровской флюметрии [Текст] / А.В. Дунаев, Д.А. Рогаткин, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова // Информационные системы и технологии. ИСиТ-2011: материалы Международной научно-технической интернет-конференции. – (Орел, 1 апреля – 31 мая 2011 г.). – Орел: Госуниверситет-УНПК, 2011. – С. 164-168.

111. Zhrebtssov, E.A. Method and device for metrological control of laser Doppler flowmetry devices [Text] / E.A. Zhrebtssov, A.I. Zhrebtssova, A.V. Dunaev, K.V. Podmaster'ev // Biomedical Engineering. – 2014. – Vol. 48. – № 4. – 191-195. – ISSN 0006-3398.

112. Жеребцова, А.И. Исследование переходных процессов изменения микроциркуляции крови и кожной температуры при окклюзионной пробе [Электронный ресурс] / А.И. Жеребцова // Информационные технологии в науке, образовании и производстве. ИТНОП-2014. – (Орел, 22-23 мая, 2014 г.). – Сетевое научное издание «Информационные ресурсы, системы и технологии» (свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77-51946). – Режим доступа: <http://irsit.ru/files/article/415.pdf>.

113. Diller, K.R. Bioheat transfer [Text] / K.R. Diller, J.W. Valvano, J.A. Pearce // The CRC Handbook of Thermal Engineering / ed. by F. Kreith. – Boca Raton: CRC Press, 2000. – Chapter 4.4. – P. 4-114-4-187. – ISBN 0-8493-9581-X.
114. Zolfaghari, A. Bioheat transfer [Text] / A. Zolfaghari, M. Mae-refat // Developments in Heat Transfer / ed. by M. Aurélio dos Santos Bernardes. – Croatia: InTech, 2011. – Chapter 9. – P. 153-170. – ISBN 978-953-307-569-3.
115. 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. – ISSN 1682-6655.
116. Heat transfer in living tissue [Text] // Heat Conduction / ed. by L.M. Jiji. – Berlin: Springer, 2009. – Chapter 10. – P. 302-346. – ISBN 978-3-642-01266-2.
117. Bhowmik, A. Conventional and newly developed bioheat transport models in vascularized tissues: A review [Text] / A. Bhowmik, R. Singh, R. Repaka, S.C. Mishra // Journal of Thermal Biology. – 2013. – Vol. 38. – № 3. – P. 107-125. – ISSN 0306-4565.
118. Pennes, H.H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm [Text] / H.H. Pennes // Journal of Applied Physiology. – 1948. – Vol. 1. – № 2. – P. 93-122.
119. Wissler, E.H. Pennes' 1948 paper revisited [Text] / E.H. Wissler // Journal of Applied Physiology. – 1998. – Vol. 85. – № 1. – P. 35-41. – ISSN 8750-7587.
120. Khanafer, K. Synthesis of mathematical models representing bi-oheat transport [Text] / K. Khanafer, K. Vafai // Advances in Numerical Heat Transfer. Volume 3 / Ed. by W.J. Minkowycz, E.M. Sparrow, J.P. Abraham. – Boca Raton: CRC Press, 2009. – Chapter 1. – P. 1-28. – (Computational & Physical Processes in Mechanics & Thermal Science). – ISBN 978-1-4200-9521-0.
121. Hassanpour, S. Interstitial hyperthermia treatment of counter-current vascular tissue: A comparison of Pennes, WJ and porous media bi-oheat models [Text] / S. Hassanpour, A. Saboonchi // Journal of Thermal Biology. – 2014. – № 46. – P. 47-55. – ISSN 0306-4565.

122. Жеребцова, А.И. Аналитический обзор математических моделей взаимосвязи параметров кровоснабжения и кожной температуры при окклюзионной пробе [Текст] // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 5 (313). – С. 104-113. – ISSN 2073-7408.
123. Yue, K. An analytic solution of one-dimensional steady-state Pennes' bioheat transfer equation in cylindrical coordinates [Text] / K. Yue, X. Zhang, F. Yu // Journal of Thermal Science. – 2004. – Vol. 13. – № 3. – P. 255-258. – ISSN 1003-2169.
124. Жеребцова, А.И. Экспериментальные исследования влияния положения руки на перфузию кровью и температуру пальцев [Электронный ресурс] / А.И. Жеребцова // IV Всероссийский конгресс молодых ученых: сборник тезисов докладов. – (Санкт-Петербург, 7-10 апреля 2015 г.). – СПб.: Университет ИТМО, 2015. – Электронное издание. – Режим доступа: http://kmu.ifmo.ru/collections_article/1397/eksperimentalnye_issledovaniya_vliyaniya_polozheniya_ruki_na_perfuziyu_krovyyu_i_temperaturu_palcev.htm.
125. Жеребцова, А.И. Метод диагностики функционального состояния периферических сосудов пальцев рук для пациентов ревматологического профиля [Текст] / А.И. Жеребцова // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 4 (312). – С. 113-121. – ISSN 2073-7408.
126. Никонова, Л.В. Современные аспекты комплексного лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / Л.В. Никонова // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83. – № 2. – С. 81-88. – ISSN 0368-4814.
127. Krishnaiah, P.R. 21. Simultaneous test procedures for mean vectors and covariance matrices [Text] / P.R. Krishnaiah, G.S. Mudholkar, P. Subbaiah. – Elsevier, 1980. – Vol. 1: Handbook of Statistics. – P. 631-671. – ISBN 0169-7161.
128. MachineLearning.ru. Профессиональный информационно-аналитический ресурс, посвященный машинному обучению, распознаванию образов и интеллектуальному анализу данных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.machinelearning.ru>.
129. Scikit-Learn. Machine Learning in Python [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://scikit-learn.org>.
130. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа [Текст] / Б. Эфрон. – М.: Финансы и статистика, 1988.

131. Лагутин, М.Б. Наглядная математическая статистика [Текст]: учебное пособие / М.Б. Лагутин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 472 с.
132. Fisher, R.A. The use of multiple measurements in taxonomic problems [Text] // Annals of Eugenics. – 1936. – Vol. 7. – P. 179-188.
133. Duda, R.O. Pattern classification [Text] / R.O. Duda, P.E. Hart, D.G. Stork. – 2nd ed. – Wiley, 2000. – ISBN 978-0-471-05669-0.
134. Mayer, D. 24. Evidence Based Medicine and Medical Decision Making [Text] / D. Mayer; ed. by C.R. Rao, J.P. Miller, D.C. Rao. – Elsevier, 2007. – Vol. 27: Handbook of Statistics. – P. 712-729. – ISBN 0169-7161.
135. Timm, N.H. 2. Multivariate analysis of variance of repeated measurements [Text] / N.H. Timm. – Elsevier, 1980. – Vol. 1: Handbook of Statistics. – P. 41-87. – ISBN 0169-7161.
136. Vittinghoff, E. 5. Linear and Non-Linear Regression Methods in Epidemiology and Biostatistics [Text] / E. Vittinghoff, C.E. McCulloch, D.V. Glidden, S.C. Shiboski; ed. by C.R. Rao, J.P. Miller, D.C. Rao. – Elsevier, 2007. – Vol. 27: Handbook of Statistics. – P. 148-186. – ISBN 0169-7161.
137. Wahba, G. 23. Statistical Learning in Medical Data Analysis [Text] / G. Wahba; ed. by C.R. Rao, J.P. Miller, D.C. Rao. – Elsevier, 2007. – Vol. 27: Handbook of Statistics. – P. 679-711. – ISBN 0169-7161.
138. Demir, G.K. Online local learning algorithms for linear discriminant analysis [Text] / G.K. Demir, K. Ozmehmet // Pattern Recognition Letters. – 2005. – Vol. 26. – № 4. – P. 421-431. – ISSN 0167-8655.
139. Geisser, S. 3. Growth curve analysis [Text] / S. Geisser. – Elsevier, 1980. – Vol. 1: Handbook of Statistics. – P. 89-115. – ISBN 0169-7161.
140. Litman, H.J. 25. Estimation of Marginal Regression Models with Multiple Source Predictors [Text] / H.J. Litman, N.J. Horton, B. Hernández, N.M. Laird; ed. by C.R. Rao, J.P. Miller, D.C. Rao. – Elsevier, 2007. – Vol. 27: Handbook of Statistics. – P. 730-746. – ISBN 0169-7161.
141. Mardia, K.V. 9. Tests of univariate and multivariate normality [Text] / K.V. Mardia. – Elsevier, 1980. – Vol. 1: Handbook of Statistics. – P. 279-320. – ISBN 0169-7161.
142. Varma, S. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection [Text] / S. Varma, R. Simon // BMC Bioinformatics. – 2006. – Vol. 7. – P. 91-91. – ISSN 1471-2105.

143. Воронцов, К.В. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов [Текст] / К.В. Воронцов; под ред. О.Б. Лупанова. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. – Вып. 13: Математические вопросы кибернетики. – С. 5-36.
144. Жеребцова, А.И. Информационно-измерительная система функциональной диагностики периферических сосудов конечностей [Текст] / А.И. Жеребцова // III Международная научно-техническая конференция «Проблемы информатизации»: сборник тезисов докладов. – (Киев, 9-10 апреля 2015 г.). – Киев: Государственный университет телекоммуникаций, 2015. – С. 67.
145. Пат. 2503407 Российская Федерация, МПК A 61 B 5/026 (2006.01). Устройство для диагностики функционального состояния периферических сосудов [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова, Д.А. Рогаткин; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Госуниверситет-УНПК». – № 2011152592/14; заявл. 22.12.2011; опубл. 10.01.2014, Бюл. № 1. – 8 с.: ил.
146. Ерофеев, Н.П. Исследование спектральных характеристик крови и лимфы для выбора источника излучения в ЛДФ-исследованиях [Текст] / Н.П. Ерофеев, М.А. Волынский, Н.Б. Маргарянц, П.В. Васильев // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18. – № 4. – С. 71-72. – ISSN 2071-8004.
147. Hu, C.-L. Portable laser Doppler flowmeter for microcirculation detection [Text] / C.-L. Hu, Z.-S. Lin, Y.-Y. Chen, Y.-H. Lin, M.-L. Li // Biomedical Engineering Letters. – 2013. – Vol. 3. – № 2. – P. 109-114. – ISSN 2093-9868.
148. Kozlov, I.O. The analysis of processing algorithms of laser Doppler signal in LabVIEW software [Text] / I.O. Kozlov, E.A. Zhrebtssov, A.I. Zhrebtsova, A.V. Dunaev // Sense. Enable. SPITSE. 2015: proceedings of the 2nd International Scientific Symposium. – (St. Petersburg, Russia, June 22 – July 3, 2015). – SPb.: Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", 2015. – P. 225-227.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(обязательное)
Форма опросного листа

**Опросный лист для экспертного оценивания
составления качества инструментальной диагностики
ангиоспастических нарушений конечностей**

Цель проведения экспертного оценивания: обосновать текущий уровень вероятности β ложноотрицательного результата инструментального обследования (существующими методами: РВГ, УЗДГ, капилляроскопия, тепловидение и др.) пациентов с ангиоспастическими 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 ангиоспастических нарушений у пациентов с использованием инструментальных средств и методов диагностики.

Ложноположительный результат инструментальной диагностики – ложное признание наличия ангиоспастических 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 ангиоспастическими 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 ангиоспастическими нарушениями?

Бланк ответа (отметьте наиболее близкое число):

Вероятность	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Отметка											

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(обязательное)
Охранные документы на изобретения РФ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

на изобретение

№ 2503407

**УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ**

Патентообладатель(ы): *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 № 2011152592

Приоритет изобретения 22 декабря 2011 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 января 2014 г.

Срок действия патента истекает 22 декабря 2031 г.

Роспатент - Федеральная служба
по интеллектуальной собственности

Б.Н. Сахомов

Научное издание

Жеребцова Ангелина Ивановна

Жеребцов Евгений Андреевич

Дунаев Андрей Валерьевич

Подмастерьев Константин Валентинович

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ
ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Монография

Технический редактор А.И. Жеребцова

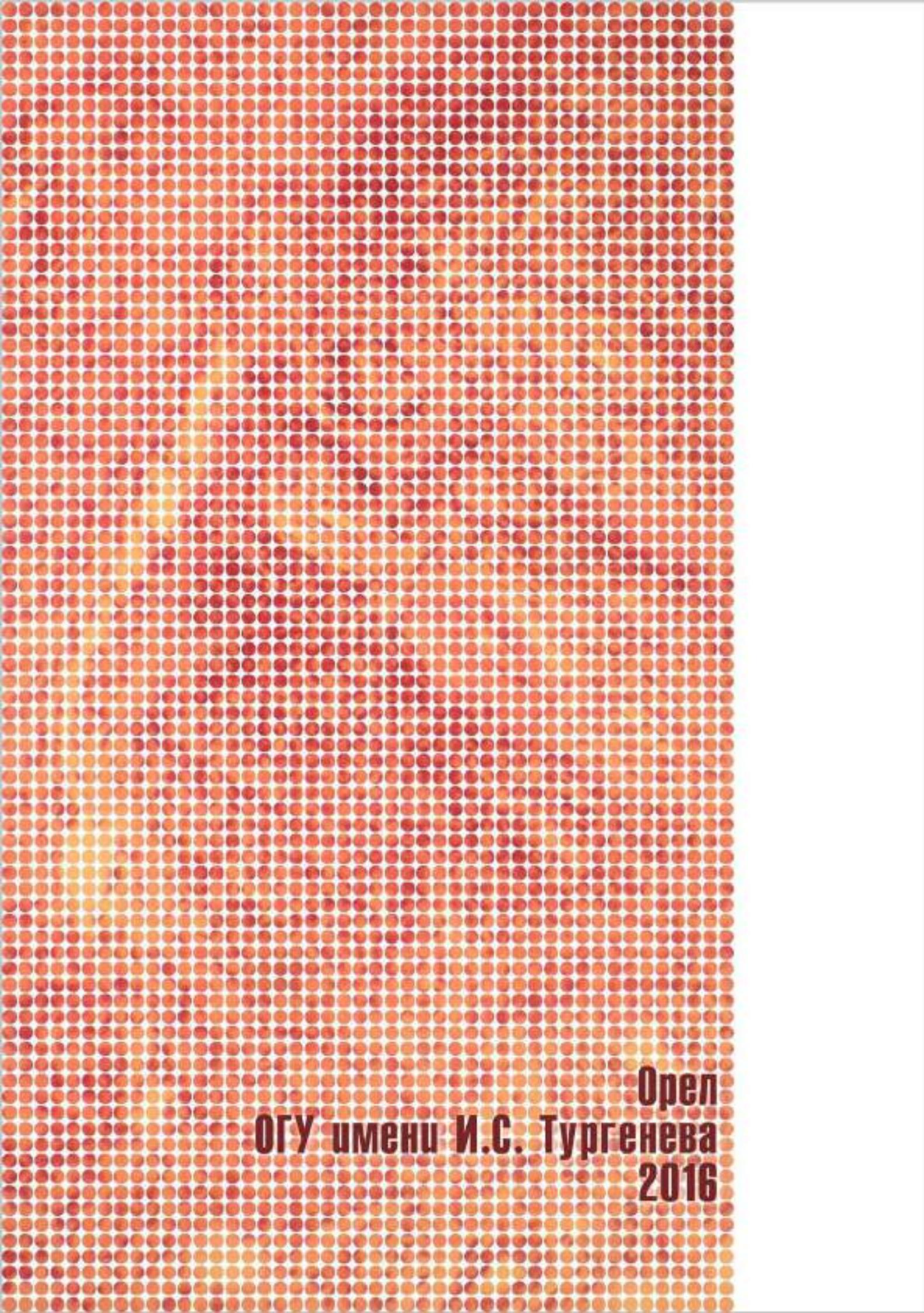
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»
302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95, <http://oreluniver.ru>

Подписано к печати 26.09.2016 Формат 60×90 1/16.

Усл. печ. л. 11,3. Тираж 500 экз.

Заказ №5

Отпечатано с готового оригинал-макета
на полиграфической базе ИП Синяев В.В.
г. Орел, ул. Розы Люксембург, д. 10а



**Орел
ОГУ имени И.С. Тургенева
2016**