

На правах рукописи

Ставцев Дмитрий Дмитриевич

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА И УСТРОЙСТВА СКОРОСТНОЙ
ВИДЕОКАПИЛЛЯРОСКОПИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Направление 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»

Направленность «Биомедицинская фотоника и электроника»

АВТОРЕФЕРАТ

магистерской выпускной квалификационной работы

Орёл, 2019 г.

Работа выполнена на кафедре «Приборостроение, метрология и сертификация» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научные руководители:

кандидат технических наук, доцент,
в.н.с. научно-технологического центра
биомедицинской фотоники
Дунаев Андрей Валерьевич

кандидат технических наук,
генеральный директор
ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва),
Сидоров Виктор Васильевич

Официальный рецензент:

кандидат технических наук,
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный
исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики»,
старший преподаватель,
факультет прикладной оптики, (г. Санкт-Петербург)
Маргарянц Никита Борисович

Защита состоится 3 июля 2019 г. в 10 часов на заседании Государственной аттестационной комиссии по адресу: 302020, РФ, г. Орёл, Наугорское шоссе, 29, ауд. 308л.

С диссертацией можно ознакомиться на кафедре ПМиС ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Микроциркуляторное русло, представленное совокупностью кровеносных сосудов диаметром не более 2 мм, является дистальной (конечной) частью сердечно-сосудистой системы. Состояние системы микроциркуляции оценивают по совокупности параметров, характеризующих главные составляющие микроциркуляторного русла, такие как:

- сосудистая компонента – архитектура микрососудов, их морфологическое и функциональное состояние;

- внутрисосудистая компонента – состояние кровотока, его скорость, перфузионный баланс (разность скорости кровотока в предкапиллярах и посткапиллярах), величина давления в капиллярах;

- внесосудистая компонента – уровень проницаемости и транскапиллярный обмен, морфологическое состояние периваскулярного пространства.

Капилляроскопия является независимым методом диагностики состояния микроциркуляторного русла при помощи визуального исследования морфологических и функциональных изменений капилляров.

Капилляр представляет собой тонкую, почти цилиндрическую трубку диаметром от 2 до 30 мкм, которая образована одним слоем эндотелиальных клеток. Толщина капиллярной стенки составляет от 1 до 3 мкм. Существенной особенностью капилляров является отсутствие клеток гладких мышц на их стенках и, как следствие, невозможность их активного сдавливания. Кровоток в капиллярах тесно соприкасается с внесосудистыми тканями, создавая тем самым благоприятные условия для эффективного обмена веществ. Эндотелиальные клетки, которые связаны так называемым «межклеточным цементом», образуют капилляры. Отверстия или поры субмикронного размера в стенках капилляров имеют диаметр около 3 нм, что достаточно для диффузии нерастворимых в жирах молекул с размерами от молекулы NaCl до размеров молекулы гемоглобина.

Видеокапилляроскопия является важным методом методикой визуализации, используемым при изучении микроциркуляции, и одним из лучших диагностических инструментов для раннего выявления системного склероза и связанных с ним состояний. Однако, несмотря на растущий интерес к видеокапилляроскопии, все ещё существует расхождение между его потенциальным применением и ограниченным использованием в ревматологической практике. Этот контраст действительно удивителен, потому что немногие диагностические методы могут объединить все положительные черты, типичные для видеокапилляроскопии (низкая стоимость, неинвазивность, повторяемость, высокая чувствительность, хорошая специфичность, лёгкая интерпретация результатов). Отсутствие руководств и рекомендаций, касающихся правильного проведения капилляроскопического исследования и интерпретации наиболее значимых капилляроскопических нарушений, является одним из главных препятствий для широкого использования данного метода в клинической практике.

Цель и задачи исследований. Целью данной выпускной квалификационной работы является разработка метода и устройства скоростной видеокапилляроскопии для ранней диагностики микроциркуляторных нарушений на примере пациентов ревматологического и дерматологического профиля.

Задачи исследования:

- обзор аналогов и анализ научно-технической литературы с целью выявления особенностей реализации и применения в медицине технологии скоростной видеокапилляроскопии для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла;

- проектирование и сборка экспериментальной установки для реализации метода скоростной видеокапилляроскопии;
- разработка технологической схемы сборки спроектированной экспериментальной установки;
- разработка метода и проведение предварительных исследований с применением функциональных тестов на условно здоровых добровольцах и пациентах, имеющих заболевания ревматологического и дерматологического профиля;
- разработка методических рекомендаций по применению метода скоростной видеокапилляроскопии в образовательном процессе.

Объектом исследования является капиллярное звено микроциркуляторного русла кожных покровов и ногтевого ложа пальцев рук человека.

Предметом исследования является метод и устройство, основанные на высокоскоростной видеосъёмке капилляров кожных покровов и ногтевого ложа пальцев рук с целью определения динамических параметров капиллярного кровотока;

Методы исследования. При выполнении исследований применялись методы математической статистики, основы математического анализа и обработки сигнала, теория алгоритмов.

Научная новизна:

- анализ реакции микроциркуляторного русла на функциональный тест в виде холодной прессорной пробы у условно здоровых добровольцев и пациентов ревматологического профиля;
- метод оценки нарушений микроциркуляции крови на ранней стадии, основанный на совместном применении технологий скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Практическая значимость:

- макет экспериментальной установки, позволяющий совместно регистрировать скорость капиллярного кровотока в отдельно взятом капилляре ногтевого ложа методом скоростной видеокапилляроскопии и перфузию ткани кровью методом лазерной доплеровской флоуметрии;
- применение разработанного метода для оценки нарушений микроциркуляции крови в верхних конечностях у пациентов различных профилей, например, ревматологического (васкулиты) и дерматологического (псориаз).

Личный вклад автора заключается в проведении обзора актуальных научных трудов, сборке прототипа экспериментальной установки, проведении исследований на условно здоровых добровольцах и пациентах с ревматическими и дерматологическими заболеваниями, анализе полученных данных и оформлении результатов.

Положения, выносимые на защиту:

- обнаруженные различия в реакции системы микроциркуляции крови на холодное воздействие (в виде холодной прессорной пробы) между условно здоровыми добровольцами и пациентами ревматологического профиля при совместной регистрации параметров микроциркуляции крови методами скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии;
- метод оценки состояния капиллярного звена микроциркуляторного русла, основанный на технологиях скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии с применением холодной прессорной пробы;
- принцип построения устройства для реализации метода скоростной видеокапилляроскопии и расчёта скорости движения эритроцитов в отдельно взятом капилляре.

Апробация результатов. Основные результаты работы были доложены на Всероссийском конгрессе молодых учёных (СПб) в 2019 году и международных

конференциях ФРЭМЭ-2018 (г. Суздаль), Saratov Fall Meeting 2018 (г. Саратов), а также Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику» (г. Орёл).

Публикации:

- 1 статья, индексируемая в БД Web of Science/Scopus;
- 1 статья в журнале, входящем в перечень ВАК;
- 1 статья в прочих изданиях;
- 8 тезисов докладов.

Структура и объем выпускной квалификационной работы

Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованных источников, 4 приложений и изложена на 91 странице машинописного текста, содержит 34 рисунка и 7 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена актуальность темы исследования, сформулированы теоретические предпосылки и описан объект исследования (микроциркуляторное русло). Отмечено, что исследования в области неинвазивной диагностики микроциркуляции методом скоростной видеокапилляроскопии находят своё применение в медицинской практике и научных исследованиях.

В первой главе приводится медико-биологическое описание объекта исследования (рисунок 1), и краткое описание методов диагностики состояния системы микроциркуляции крови.

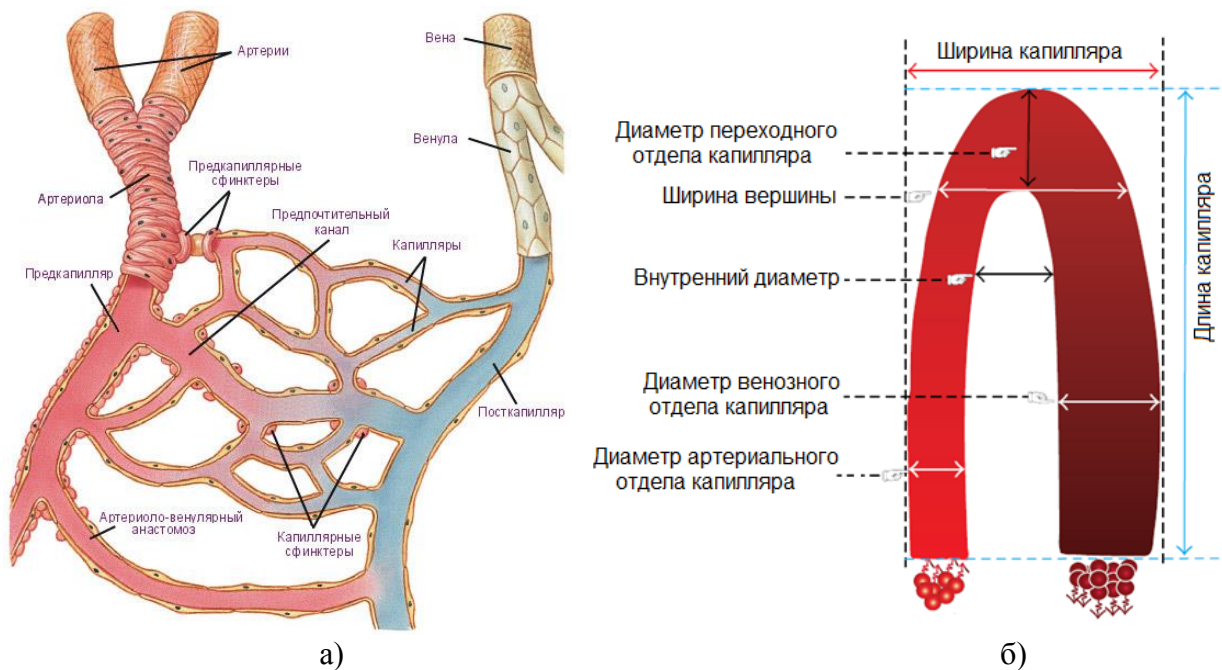


Рисунок 1 – а) строение микроциркуляторного русла, б) схематичное изображение и строение капилляра

Нарушения микроциркуляции крови часто наблюдаются при ревматических заболеваниях, таких как синдром Рейно, вибрационная болезнь, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. В настоящее время для оценки параметров микроциркуляции крови могут применяться такие неинвазивные оптические методы как

пульсоксиметрия (ПО), лазерная спекл-контрастная визуализация, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), видеокапилляроскопия (ВКС) и др.

Хотя существует несколько методов оценки структуры и функции микрососудов, их широкое использование ограничено несколькими факторами. Биопсия ткани требует одноразовых биотомов, специализированной подготовки и обработки образцов и ухода за раной. Цифровая фотография сетчатки требует расширения зрачка и высокого уровня контакта с пациентом. Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона требует большого и дорогостоящего оборудования, а также строгих условий окружающей среды. Лазерная доплеровская флоуметрия требует 5-минутного периода артериальной окклюзии, чтобы вызвать гиперемия, которая может вызвать серповидноклеточную анемию и боль. Видеокапилляроскопия ногтевого ложа (ВКС) – это неинвазивный метод исследования, проводимый в клинической ревматологии для прямой визуализации капилляров. Данный подход напоминает технику, использованную Липовским, в частности тем, что включает в себя прямую визуализацию капиллярного русла, которое находится непосредственно вблизи ногтевого ложа пальцев рук. По мере того как ногти растягиваются под кожей в подкожную клетчатку, капилляры выстраиваются параллельно к поверхности кожи и становятся «зажаты» между ногтем и кожей. Соответственно, ногтевые складки являются одним из немногих точек на тела, в которых капилляры лежат параллельно, а не перпендикулярно коже, обеспечивая визуализацию по длине капиллярной петли. У пациентов с синдромом Рейно отклонения в капиллярном звене микроциркуляторного русла ногтевого ложа являются предикторами будущего развития клинических проявлений системного склероза, прототипического микрососудистого расстройства. Таким образом, ВКС является легко применимым методом, который заслужил своё место в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга системного склероза, поскольку он позволяет обнаруживать и классифицировать изменения периферической микрососудистой системы, что помогает различать первичный и вторичный синдром Рейно. Отчётливые капиллярные изменения в ногтевом ложе наблюдаются в основном в случаях заболеваний соединительной ткани, в связи с этим капилляроскопия традиционно использовался для выявления поражения микрососудов при ревматологических заболеваниях. Однако изменения микроциркуляции также наблюдались в случаях системных заболеваний, таких как сахарный диабет и заболевания коронарной артерии. Ряд исследований показали, что эта методика применима к изучению внеревматических заболеваний, включая: артериальную гипертензию, метаболический синдром и микроваскулярную стенокардию. Сводные данные этих исследований показали, что аномалии капилляров среди различных болезненных состояний имеют сходство с классическими данными диабетической ретинопатии, включая: расширение капилляров, кровоизлияния и извилистость. Более того, было высказано предположение, что метод ВКС может помочь при диагностике микрососудистое поражение сердца при аутоиммунных ревматических заболеваниях.

Во второй главе проведён синтез функциональной схемы устройства (рисунок 2) и разработка оптической схемы видеокапилляроскопа (рисунок 3).

Схема видеокапилляроскопа аналогична по своему строению схеме современного микроскопа с длиной тубуса «бесконечность».

Для создания видеокапилляроскопа был выбран объектив Mitutoyo M Plan Apo 5X с рабочим расстоянием 34 мм для получения оптимальной боковой подсветки.

Выбор микрообъектива в системе обусловлен необходимостью обеспечения достаточного расстояния от наблюдаемой поверхности до торца микрообъектива (рабочего расстояния) для правильной подсветки исследуемой области, а также выбором оптимальной величины апертуры.

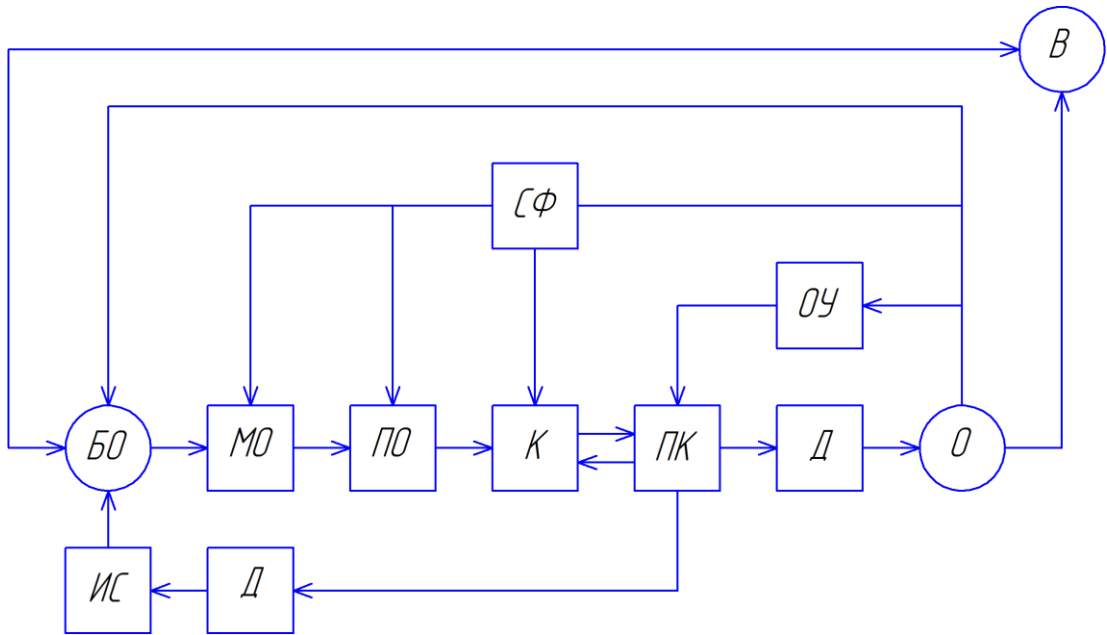


Рисунок 2 – Функциональная схема скоростного видеокапилляроскопа:
 БО – биологический объект; О – оператор; В – врач; МО – микрообъектив; ПО – проекционный объектив; К – камера; ПК – компьютер; Д – дисплей; ОУ – органы управления ПК (мышь, клавиатура); СФ – система фокусировки; ИС – источник света; Д – драйвер источника света

Апертура микрообъектива определяет боковое разрешение и дифракционную глубину резкости, определяют согласно выражениям (1) и (2) соответственно:

– боковое разрешение:

$$\Delta = \frac{0,61 \cdot \lambda}{A}, \quad (1)$$

где A – апертура микрообъектива, $\lambda = 0,56$ мкм – средняя длина волны спектрального диапазона наблюдения.

– дифракционная глубина резкости:

$$T = \frac{\lambda}{2A^2}. \quad (2)$$

При наблюдении капилляров около ногтевой пластины существенным является микротремор руки и пальцев, а также неровность самой поверхности кожи, на которую выходят капилляры.

Исходя из этого, очевидно, что апертура микрообъектива должна быть минимальной, но при этом обеспечивать боковое разрешение, достаточное для наблюдения капилляра. Ширина капилляра составляет приблизительно 10 мкм, соответственно для чёткого определения формы капилляра необходимо разрешение микрообъектива не менее $10/2,8 = 3,57$ мкм.

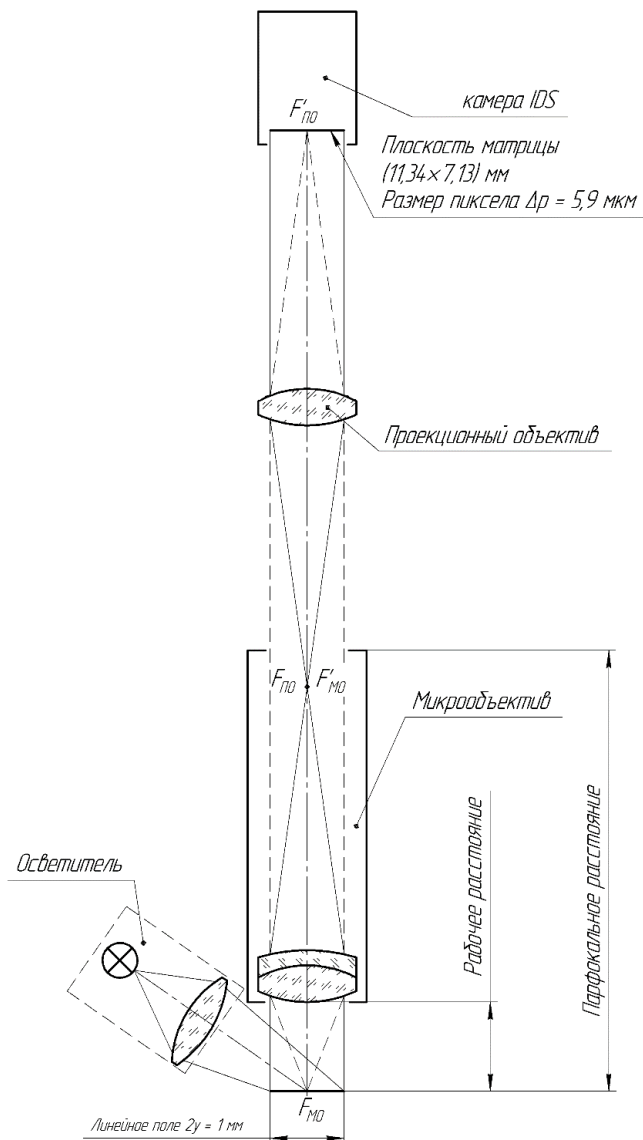


Рисунок 3 – Оптическая схема скоростного видеокапилляроскопа

Для обеспечения выше обозначенных требований в схеме был применён планарный апохроматический микрообъектив Mitutoyo M Plan APO 5X с рабочим расстоянием $X=34$ мм и значением апертуры $A = 0,14$ и рабочим расстоянием. Фокусное расстояние микрообъектива $f_{МО} = 20$ мм. Дифракционная глубина резкости для данного объектива, согласно выражению (2), составляет:

$$T = \frac{\lambda}{2A^2} = \frac{0,56}{2 \cdot 0,14^2} = 14,29 \text{ мкм.} \quad (3)$$

Исходя из апертуры выбранного нами микрообъектива, в соответствии с выражением (1), определим его боковое разрешение:

$$\Delta = \frac{0,61\lambda}{A} = \frac{0,61 \cdot 0,56}{0,14} = 2,44 \text{ мкм.} \quad (4)$$

Экспериментально было установлено, что, даже несмотря на фиксацию руки при исследовании, при использовании микрообъективов с большей величиной апертуры становится невозможным наведение на резкое изображение капилляров.

В качестве проекционного объектива была применена двояковыпуклая тубусная линза с фокусным расстоянием $f'_{по}=200$ мм. Таким образом общее (оптическое) линейное увеличение системы может быть определено как:

$$\beta = \frac{f'_{по}}{f'_{мо}} = \frac{200}{20} = 10^x. \quad (5)$$

Линейное поле в пространстве предметов составило $2y=1$ мм.

В третьей главе была разработана технологическая схема сборки экспериментальной установки скоростной видеокапилляроскопии. Установка собирается из готовых компонентов, процесс сборки включает в себя 9 технологических и 4 контрольные операции.

В четвёртой главе приводится научный задел магистерской диссертации. В цикле статей рассмотрены аспекты применения технологии скоростной видеокапилляроскопии для оценки микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях.

В ходе данной работы были проведены совместные исследования методами лазерной доплеровской флоуметрии и скоростной видеокапилляроскопии на условно здоровых добровольцах (10 мужчин, 23 ± 1 год) и пациентах ревматологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (5 пациентов – женщины, 52 ± 5 лет). Для оценки функционального состояния и резервных возможностей микроциркуляторного русла в ходе исследования использовалась холодная прессорная проба.

Холодовая прессорная проба (ХПП) заключается в погружении кистей обеих рук в ёмкость с холодной водой. Охлаждение проводилось в течение 5 мин при температуре воды 15°C . Перед началом исследования все добровольцы проходили адаптацию к температуре в помещении $20-23^\circ\text{C}$. Протокол исследования (рисунок 4) включал в себя регистрацию трёх базовых тестов (БТ1, БТ2, БТ3). Два измерения (БТ1, БТ2) проводились непосредственно перед проведением ХПП и сразу после извлечения рук из холодной воды, соответственно. Последнее измерение (БТ3) проводилось спустя 15 мин после окончания БТ2. Время между БТ2 и БТ3 – время восстановления. Данный подход позволяет оценить восстановление периферического кровотока после стрессового воздействия, которое при температуре проведения ХПП 15°C в норме должно занимать 15-20 мин. Временная диаграмма описанного протокола исследования представлена на рисунке 2. Общая продолжительность исследования составляет около 35 мин.

Для реализации технологии скоростной видеокапилляроскопии в данном исследовании на базе научно-технологического центра биомедицинской фотоники была разработана и собрана экспериментальная установка, оптическая система которой состояла из микрообъектива Mitutoyo M Plan APO 5X (Thorlab, США) с апертурой 0,14, проецирующего через длиннофокусную линзу изображение капилляров на матрицу камеры. Для регистрации данных применялась высокоскоростная КМОП-камера UI-3060-C-HQ (IDS GmbH, Германия).

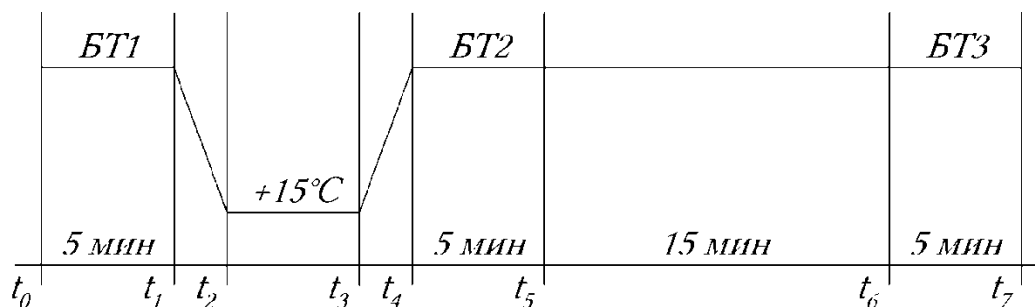


Рисунок 4 – Временная диаграмма протокола исследования

В ходе исследования проводилась запись при разрешении кадра 800×800 пикселей и кадровой частоте 150 Гц. Область исследования освещалась боковой подсветкой со светодиодным источником излучения на длине волны 560 нм, соответствующей изобестической точке спектров поглощения окси- и дезоксигемоглобина. Изменение яркости в рамках кадра и смещение изображения капилляра, вызванное естественным тремором руки, компенсировалось при помощи специально разработанного алгоритма на этапе предварительной обработки. После предварительной обработки последовательности видеок кадров при помощи специально разработанного программного обеспечения определялась локальная скорость капиллярного кровотока в каждой точке вдоль средней линии капилляра и восстанавливается изменение локальной скорости движения эритроцитов в исследуемом капилляре в зависимости от времени регистрации. Экспериментальная установка была смонтирована на подвижном штативе, вертикальная регулировка которого обеспечивала фокусировку оптической системы на области исследования (рисунок 5а).

Помимо метода скоростной видео капилляроскопии, который разрабатывался в рамках данной выпускной квалификационной работы, проводимые научные исследования дополнялись методов лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Данная технология основывается на зондировании тканей низкоинтенсивным лазерным излучением и регистрации обратно рассеянного излучения. Зондирующее излучение отражается от движущихся форменных элементов крови, приобретая при этом доплеровский сдвиг частоты, регистрируя который, может быть определён показатель микроциркуляции крови, пропорциональный произведению средней скорости кровотока на концентрацию клеток крови в исследуемом диагностическом объёме. Данный показатель характеризует перфузию тканей кровью и определяется в безразмерных перфузионных единицах.

Для определения показателя микроциркуляции крови методом ЛДФ в данном исследовании использовался многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва). Длина волны лазерного излучения в измерительном канале ЛДФ составляет 1064 нм. В ходе исследования регистрация показателя микроциркуляции крови и последующая обработка, включающая вейвлет-анализ ЛДФ-сигнала, проводилась с использованием программного обеспечения ООО НПП «ЛАЗМА».

В данной работе проводилось одновременная регистрация данных методами ВКС и ЛДФ. Исследование методом ВКС проводилось на ногтевом ложе пальца руки испытуемого. Регистрация ЛДФ-сигнала проводилось с дистальной фаланги того же пальца, на котором проводилось исследование методом ВКС. Для этого оптическое волокно измерительного канала ЛДФ многофункциональный комплекс «ЛАКК-М» подводилось снизу под ладонную поверхность пальца. Для фиксации пальца и обеспечения доступа оптического волокна была изготовлена вспомогательная оснастка в

виде подставки под палец (рисунок 5б). Общий вид экспериментальной установки, применяемой в данном исследовании, представлен на рисунке 6.

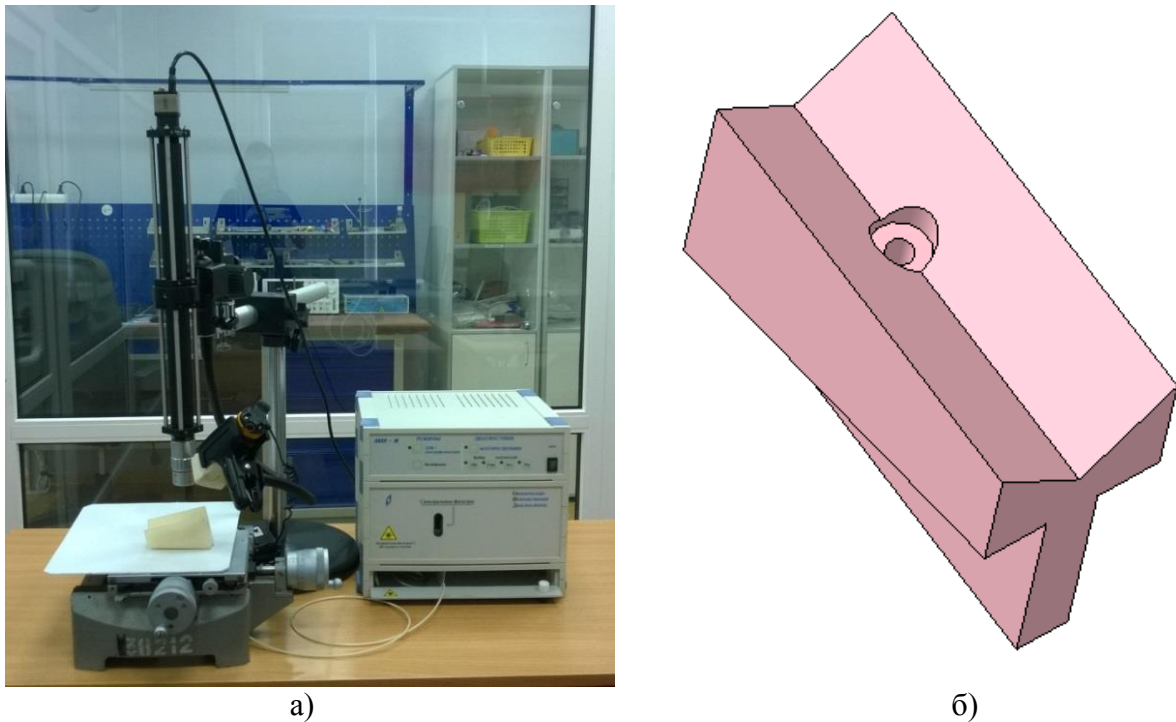


Рисунок 5 – (а) внешний вид экспериментальной установки; (б) трёхмерное изображение оснастки для фиксации пальца испытуемого

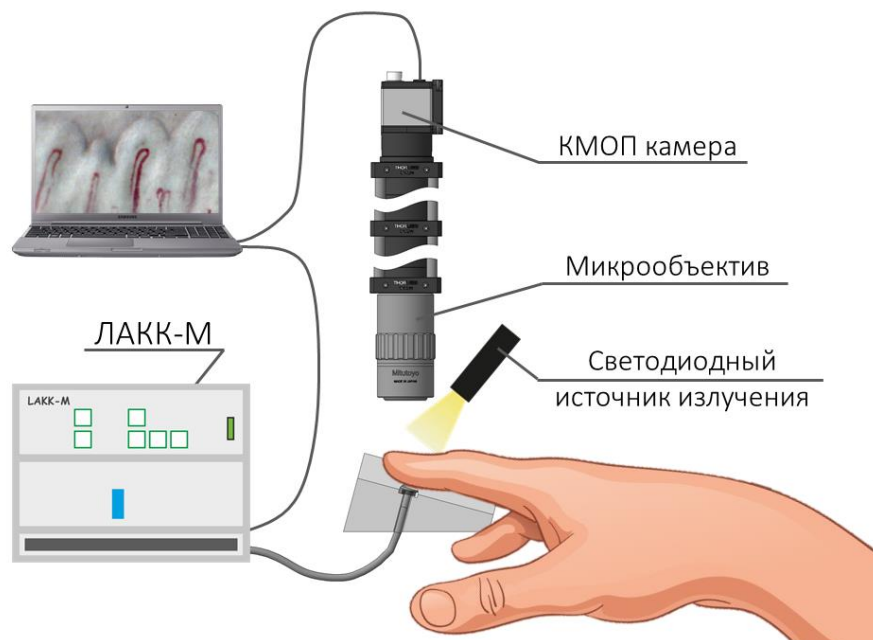


Рисунок 6– Схема экспериментальной установки для совместных исследований методами скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии

Ниже представлены результаты 2-х исследований, которые были проведены в рамках данной ВКР. Исследования проводились с совместным применением методов скоростной ВКС и ЛДФ на условно здоровом добровольце (мужчина, 22 года) и пациенте

ревматологического отделения Орловской областной клинической больницы с поставленным диагнозом гранулематоз Вегенера (женщина, 61 год).

На рисунке 7 представлены примеры изображений дистального ряда капилляров ногтевого ложа пальцев руки условно здорового добровольца и пациента с ревматическим заболеванием (гранулематоз Вегенера). В представленном примере хорошо видно, что капилляры ногтевого ложа здорового испытуемого (рисунок 7а) имеют правильную U-образную форму и равномерно распределены в ткани. Капилляры ногтевого ложа при ревматическом заболевании (рисунок 7б) увеличены в размерах, имеют существенно изменённую форму. В то же время, при ревматическом заболевании наблюдаются сильно искривлённые капилляры с хорошо просматривающимися артериолами и венами.

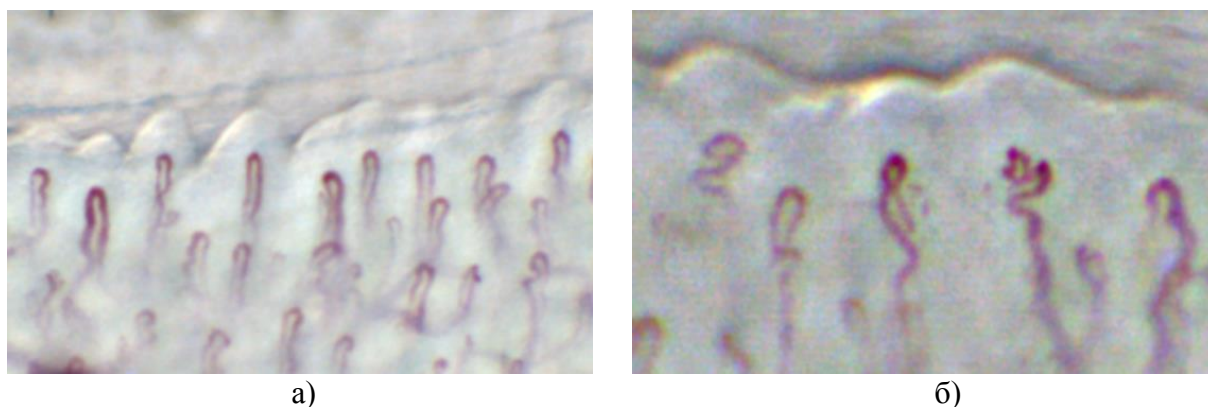


Рисунок 7 – Изображение капилляров ногтевого ложа пальцев рук условно здорового добровольца (а) и пациента с ревматическим расстройством (б)

По результатам измерения скорости капиллярного кровотока и перфузии ткани кровью, представленным на графиках (рисунок 8 и 9), наблюдается резкое снижение скорости капиллярного кровотока после охлаждения кистей рук. Однако у условно здорового добровольца и пациента с ревматическим заболеванием зарегистрированы разные темпы восстановления капиллярного кровотока.

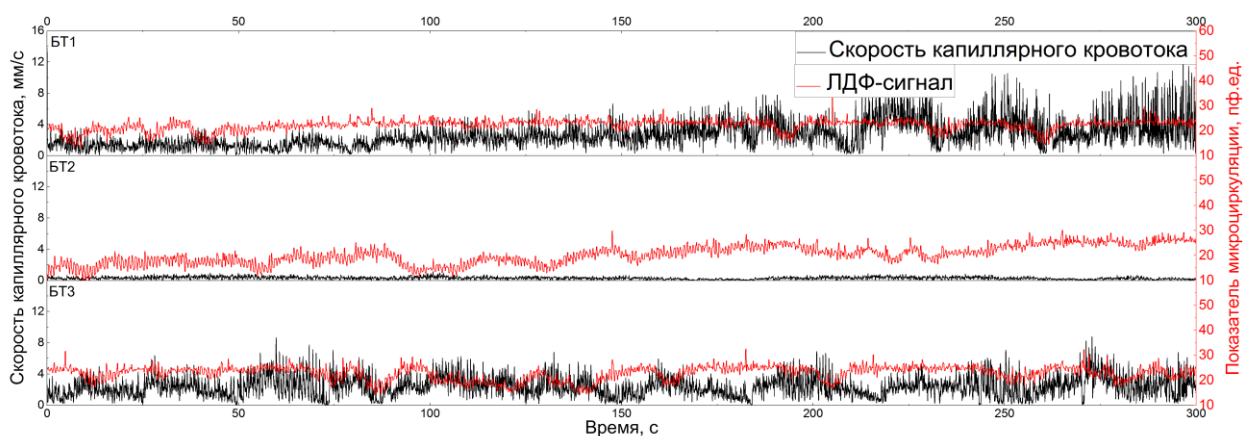


Рисунок 8 – Графики изменения локальной скорости капиллярного кровотока и ЛДФ-сигнала у условно здорового добровольца в каждом из базовых тестов

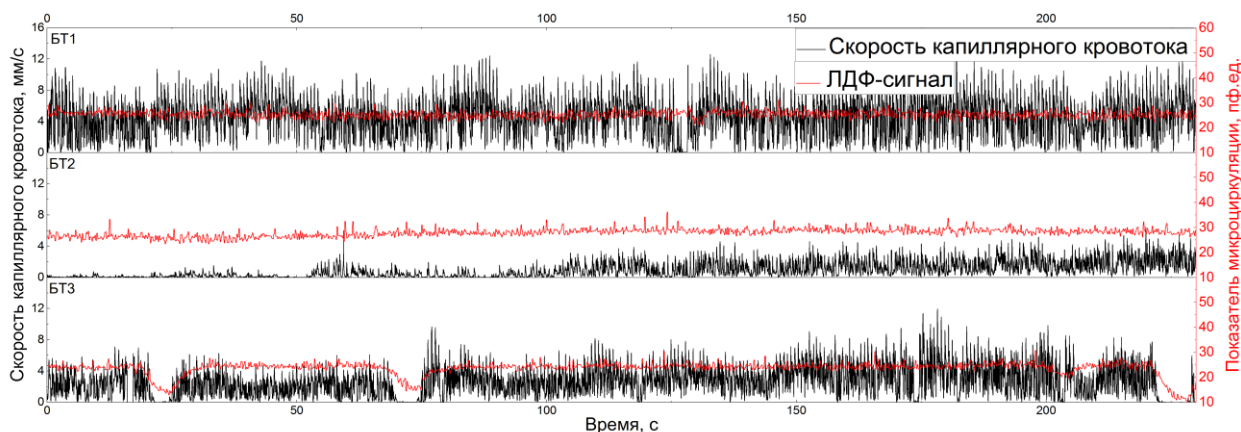


Рисунок 9 – Графики изменения локальной скорости капиллярного кровотока и ЛДФ-сигнала у пациента с ревматическим расстройством в каждом из базовых тестов

Полученные результаты показывают возможность совместного применения методов видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для комплексной диагностики параметров микроциркуляции крови при ревматических расстройствах. В данной работе были показаны изменения локальной скорости капиллярного кровотока после применения холодовой прессорной пробы у условно здорового добровольца и пациента с ревматическим заболеванием. В обоих случаях наблюдались существенные расхождения скорости капиллярного кровотока и показателя микроциркуляции крови. У условно здорового добровольца после проведения холодовой прессорной пробы было зафиксировано небольшое снижение перфузии, тогда как у пациента с ревматическим заболеванием показатель микроциркуляции крови наоборот, увеличился. И в том и в другом случае охлаждение кистей рук приводило к значительному снижению локальной скорости капиллярного кровотока, однако, после этого наблюдалась различная динамика его восстановления. Наблюдаемые различия представляют определённый интерес и доказывают перспективность совместного применения методов видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики нарушений микроциркуляции крови. Различия в реакции микроциркуляторной системы на холодное воздействие между условно здоровым добровольцем и пациентом ревматологического профиля содержат ценную диагностическую информацию для ранней диагностики микроциркуляторных нарушений, возникающих при ревматических заболеваниях.

Предложенный метод диагностики заключается в одновременной регистрации скорости капиллярного кровотока методом скоростной видеокапилляроскопии показателя и микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии при проведении холодовой прессорной пробы с последующей оценкой динамики восстановления капиллярного кровотока.

В рамках апробации применения метода скоростной видеокапилляроскопии в дерматологии, была проведена серия исследований на 4 пациента БУЗ Орловской области «Орловский областной кожно-венерологический диспансер» с диагнозом псориаз обыкновенный. Целью данной работы являлось определение параметров микроциркуляции крови в коже пациентов, страдающих псориазом, и их изменений в процессе терапии методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), и скоростной видеокапилляроскопии (ВКС).

Оборудование, применявшееся в данных исследованиях, аналогично тому, которое использовалось при следованиях на пациентах с ревматическими расстройствами. Запись ВКС проводилась в течение 3-5 мин при разрешении кадра 800×800 пикселей и кадровой частоте 150 Гц.

Первоначально, параметры микроциркуляторного русла были оценены при поступлении пациентов в стационар – до начала проведения консервативной терапии. Предварительные результаты исследований методами ВКС показали, что число микрососудов в области поражения (90 капилляров в 1-ом мм²) превышает их число в условно здоровой ткани (66 капилляров в 1-ом мм²), что свидетельствует о наличии в данной области воспалительного процесса. Патологические изменения в псориатических бляшках, сопровождающиеся увеличением количества, ширины и длины капилляров, ростом уровня метаболизма в очаге воспаления, вызывают активный приток крови в капиллярное русло. Это подтверждается высокими значениями показателя микроциркуляции крови в области псориатического поражения ($I_{m\ psor} = 12,5 \pm 1,7$ пф.ед.) относительно интактной ткани ($I_{m\ int} = 6,1 \pm 0,8$ пф.ед.). После 8-ми дней лечения в стационаре у пациентов наблюдается уменьшение количества капилляров (рисунок 10).

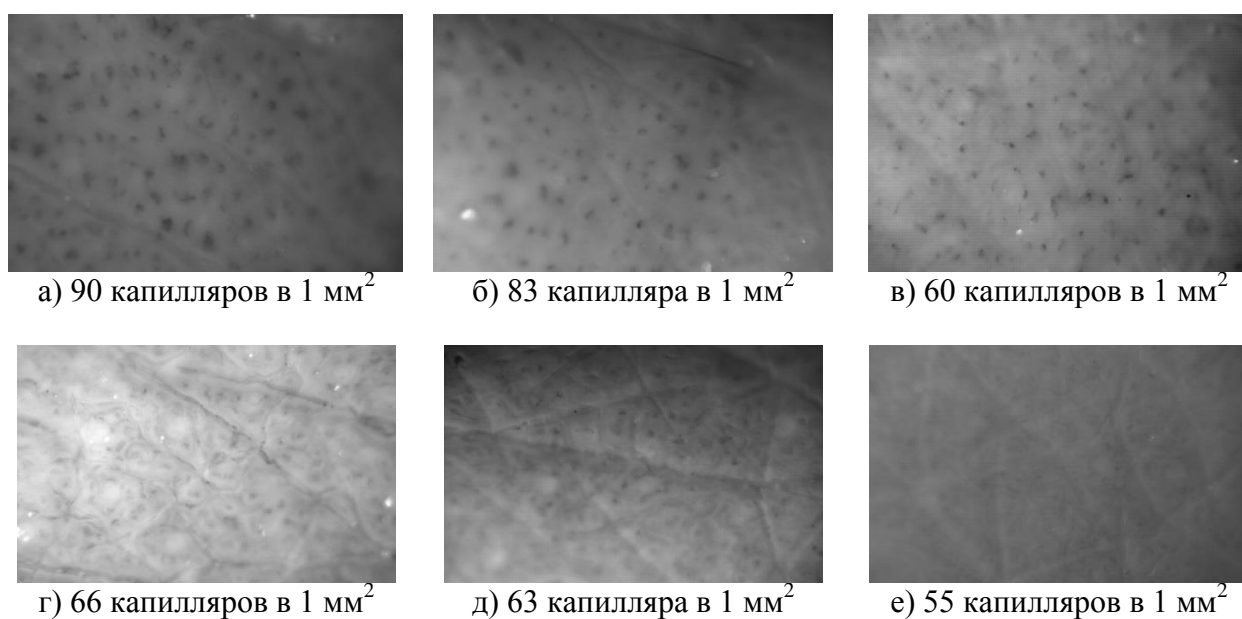


Рисунок 10 – Изображения капилляров в псориатической бляшке и интактной ткани в процессе лечения: а, г – в 1-й день лечения; б, д – на 4-й день лечения; в, е – на 8-й день лечения

В пятой главе представлен научно-педагогический раздел, в котором разработаны методические указания к лабораторному практикуму «Исследование капиллярного звена микрососудистого русла методом капилляроскопии ногтевого ложа» по дисциплине «Неинвазивные диагностические методы исследования системы микроциркуляции крови» для направления подготовки 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Биомедицинская фотоника и электроника»).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1) Анализ общего состояния проблемы применения метода скоростной видеокapилляроскопии показал перспективность использования данной технологии для ранней диагностики микроциркуляторных нарушений, однако слабая методологическая проработанность этого подхода препятствует его широкому внедрению в клиническую практику.

2) Сформулирован принцип построения устройства, а также собран макет экспериментальной установки для реализации технологии скоростной

видеокапилляроскопии и определения скорости движения эритроцитов в отдельно взятом капилляре.

3) Разработана технологическая схемы сборки спроектированной экспериментальной установки скоростной видеокапилляроскопии.

4) В ходе проведённых исследований обнаружены различия в реакции микроциркуляторного русла на холодовое воздействие, а также зафиксированы различные темпы восстановления капиллярного кровотока у условно здоровых добровольцев и пациентов ревматологического профиля.

5) Предложен метод оценки состояния капиллярного звена микроциркуляторного русла, основанный на технологиях скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии с применением холодной прессорной пробы.

6) Разработаны методические указания к лабораторному практикуму по применению метода капилляроскопии в рамках дисциплины «Неинвазивные диагностические методы исследования системы микроциркуляции».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Stavtsev D.D.** et al. Investigation of blood microcirculation parameters in patients with rheumatic diseases by videocapillaroscopy and laser Doppler flowmetry during cold pressor test // Saratov Fall Meeting 2018: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine. – International Society for Optics and Photonics, 2019. – Т. 11065. – Р. 110650Т.

2. **Ставцев Д.Д.** и др. Совместное применение оптических методов для исследования параметров микрогемодинамики при ревматических заболеваниях // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*, 2019. – Т. 335. – №3. – С. 102-109.

3. **Ставцев Д.Д.**, Волков М.В., Маргарянц Н.Б., Потемкин А.В., Дремин В.В., Козлов И.О., Маковик И.Н., Жеребцов Е.А., Дунаев А.В. Применение метода видеокапилляроскопии ногтевого ложа для оценки скорости капиллярного кровотока // 13-я Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2018» – Владимир-Суздаль, Россия, Доклады, Книга 1. С.108-111

ПРОЧИЕ ПУБЛИКАЦИИ

4. **Stavtsev D.D.**, Volkov M.V., Margaryants N.B., Potemkin A., Dremine V.V., Kozlov I.O., Makovik I.N., Zherebtsov E.A., Dunaev A.V. Investigation of blood microcirculation parameters in patients with rheumatic diseases by videocapillaroscopy and laser doppler flowmetry during cold pressor test, Saratov Fall Meeting 2018 – Symposium: Optics and Biophotonics – VI (September 24-29, 2018), Saratov, Russia

5. **Ставцев Д.Д.**, Козлов И.О., Маковик И.Н., Потёмкин А.В., Дунаев А.В. Возможности исследования микроциркуляторного русла при совмещении методов видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии // *Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы*. – Рязань.: 2018. С. 303-306

6. **Ставцев Д.Д.**, Дунаев А.В. Возможности совместного применения методов скоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии для оценки параметров микроциркуляции крови при ревматических заболеваниях Сборник тезисов

докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – СПб: Университет ИТМО, [2019]

7. **Ставцев Д.Д.**, Волков М.В., Маргарянц Н.Б., Потёмкин А.В., Дрёмин В.В., Маковик И.Н., Жеребцов Е.А., Хахичева Л.С., Мурадян В.Ф., Дунаев А.В. Исследование параметров микрогемодинамики при ревматических заболеваниях методами высокоскоростной видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии // Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. трансляционная медицина. опыт научных исследований в клиническую практику» (11-12 апреля 2019г.) / Под ред. О.В. Пилипенко, С.А. Румянцева, И.А. Снимщиковой, А.И. Медведева – Орёл: ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», 2019. – 517-519 с

8. Филина М.А., Потапова Е.В., Королева А.К., Мезенцев М.А., **Ставцев Д.Д.**, Малая Н.С., Якушкина Н.Ю., Кузнецова Е.А., Снимщикова И.А. Оценка эффективности консервативной терапии псориаза комплексным методом диагностики // Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику» (11-12 апреля 2019 г.) / Под ред. О.В. Пилипенко, С.А. Румянцева, И.А. Снимщиковой, А.И. Медведева – Орёл: ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», 2019. – 510-513 с

9. **Ставцев Д.Д.**, Козлов И.О., Дрёмин В.В. Измерение параметров микрогемодинамики методами видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии // Тези доповідей XII міжнародної науково-технічної конференції Проблеми інформатизації: Матеріали дванадцятої міжнародної науково-технічної конференції. - Київ : ДУТ, НТУ; Полтава: ПНТУ; Катовице: КЕУ; Париж: Університет Париж VII Венсент-Сен-Дені; Вільнюс: ВДТУ; Харків : ХНДІТМ; Білорусь: БДАЗ, 2018. - 155 с.

10. **Ставцев Д.Д.**, Дрёмин В.В., Дунаев А.В. Анализ когерентности колебаний локальной скорости капиллярного кровотока в соседних капиллярах // Тези доповідей XIII міжнародної науково-технічної конференції Проблеми інформатизації: Матеріали дванадцятої міжнародної науково-технічної конференції. - Київ : ДУТ, НТУ; Полтава: ПНТУ; Катовице: КЕУ; Париж: Університет Париж VIII Венсент-Сен-Дені; Вільнюс: ВДТУ; Харків : ХНДІТМ; Білорусь: БДАЗ, 2019. - 162 с.

11. Королева А.К., Филина М.А., **Ставцев Д.Д.**, Потапова Е.В. Исследование состояния микроциркуляции у больных псориазом на основе комбинированного метода оптической неинвазивной диагностики Тези доповідей XIII міжнародної науково-технічної конференції Проблеми інформатизації: Матеріали дванадцятої міжнародної науково-технічної конференції. - Київ : ДУТ, НТУ; Полтава: ПНТУ; Катовице: КЕУ; Париж: Університет Париж VIII Венсент-Сен-Дені; Вільнюс: ВДТУ; Харків : ХНДІТМ; Білорусь: БДАЗ, 2019. – 201 - 202 с.