

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи



Залетов Иван Сергеевич

**ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ МЕТОДАМИ ИМПЕДАНСНОЙ РЕОГРАФИИ И
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ**

Специальность

1.5.2. – Биофизика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
к.ф.-м.н., доцент А. А. Сагайдачный

Саратов - 2023

Содержание

Введение	4
1. Критический анализ исследований периферической гемодинамики методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии	13
1.1 Биофизические основы импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии ..	13
1.1.1 Импедансная реография	13
1.1.2 Биоэлектрический импеданс	14
1.1.3 Биофизические основы импедансной реографии	17
1.1.4 Форма волны сигнала импедансной реографии	19
1.1.5 Биофизические основы метода ультразвуковой доплерографии	21
1.1.6 Форма волны сигнала ультразвуковой скорости	29
1.2 Достоинства и недостатки неинвазивных методов оценки кровенаполнения в области запястья и кистей	31
1.2.1 Методы оценки кровенаполнения крупных сосудов	31
1.2.2 Методы оценки кровенаполнения микрососудов	35
1.3 Исследование периферической гемодинамики конечностей с помощью нагрузочных тестов	40
1.3.1 Оклюзионная проба	41
1.3.2 Дыхательная проба	42
1.3.3 Гравитационная проба	43
1.3.4 Тепловая проба	46
1.4 Сравнительный анализ исследований периферической гемодинамики совместно методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии	49
2. Разработка алгоритмов выделения значимой информации из экспериментальных сигналов в методах ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии	52
2.1 Анализ спектра сигнала ультразвуковой доплерографии	52
2.2. Декомпозиция волны реографического объема	60
3. Анализ взаимосвязи сигналов ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии в условиях физиологического покоя	66
3.1 Алгоритм вычисления вейвлет-корреляции	68
3.2 Анализ взаимосвязи сигналов ультразвуковой скорости, реографического объема и объемного кровотока	74
3.3 Анализ взаимосвязи сигналов реографического объема дистальных фаланг и объемного кровотока	75
4. Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии	80
4.1 Синхронизация сигналов	81
4.2 Сопоставление интегральных волн доплеровской скорости и импедансной реографии при проведении дыхательной пробы	82

4.3 Анализ динамики объемного кровотока по данным импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии.....	88
5. Анализ динамики периферического кровотока в ответ на проведение гравитационной пробы в группе пациентов с артериальной гипертонией	91
Заключение.....	99
Словарь терминов.....	101
БЛАГОДАРНОСТИ.....	102
Список используемой литературы	103

Введение

Актуальность темы

В настоящее время наряду с методами медицинской томографии [1,2] активно развиваются методы дуплексной ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии, используемые для анализа кровотока человека в норме и при наличии патологий [3-6]. К преимуществам данных методов можно отнести неинвазивный характер измерений, использование неионизирующего излучения, высокая локальность оценки параметров гемодинамики. Современные дуплексные доплерографические системы позволяют получать высококачественные записи течения крови через аорту, периферические артерии и различные органы человека [7-12]. Анализ спектра доплеровского сдвига частоты зондирующего излучения позволяет проводить анализ профиля течения крови и определять участки нарушения кровотока.

Отмечается успех в области проектирования и создания комплексов точечных электродов для биполярных и тетраполярных исследований методом импедансной реографии [13-15]. Сигнал импедансной реографии, получаемый с использованием точечных электродов, в отличие от классического метода с использованием кольцевых электродов, несет информацию о локальной динамике кровотока в исследуемом участке организма. Анализ локального сигнала позволяет выделить параметры, которые в будущем могут представлять интерес для диагностики нарушений механизмов регуляции периферической гемодинамики.

Анализ литературных данных демонстрирует выраженный интерес современных научных групп к вопросам изучения гемодинамики как в макро-, так и в микрососудах, и к её нарушениям при наличии артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета (СД) и других заболеваний, оказывающих влияние на периферическую гемодинамику [16-19]. Однако недостаточная изученность связи кровотока в макро- и микрососудах не позволяет в полной

мере оценить взаимное влияние нарушений функционирования в разных отделах кровеносной системы.

Для спектрального анализа гемодинамических сигналов в диапазоне функционирования механизмов эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции нашел широкое применение метод вейвлет-корреляции. Показано, что вейвлет-анализ колебаний позволяет оценить спектральный состав, определить степень корреляции и разность фаз для двух сигналов на каждой частоте, сделан вывод о том, что использование адаптивного вейвлет-анализа может дать дополнительную важную информацию о параметрах микрогемодинамики, обусловленных миогенным, нейрогенным и эндотелиальным механизмами регуляции тонуса сосудов [20-22].

Для описания гемодинамики в макро- и микрососудах важен контроль объемного кровотока. Для его измерения необходимо определять одновременно показатели скорости и объема (площади поперечного сечения). Методы контроля указанных параметров, используемые по отдельности, не позволяют определять динамику объемного кровотока. Развитие физических методов одновременного анализа динамики объемных и скоростных параметров кровотока в периферических сосудах является актуальной задачей биофизики в области биомедицинской диагностики.

Также одной из актуальных проблем современной диагностики заболеваний, оказывающих влияние на механизмы регуляции периферической гемодинамики, таких как АГ, атеросклероз сосудов, СД и т.д., является поиск возможностей выявления нарушений на ранней стадии развития заболеваний. Комплексный подход к изучению процессов, происходящих в периферическом отделе сердечно-сосудистой системы с использованием методов ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии для анализа кровотока в макрососудах и двумерной термографии для оценки кровотока в микрососудах, может быть полезен при обнаружении маскированной артериальной гипертонии, к которой в настоящее время

наблюдается повышенный интерес в исследованиях зарубежных и отечественных научных групп [23-25].

Цель и задачи исследования.

В связи с вышесказанным, целью диссертационной работы является раскрытие новых диагностических возможностей анализа периферической гемодинамики в микро- и макрососудах совместно методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии, и их верификация с помощью методов двухмерной визуализации гемодинамических процессов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести критический анализ работ, посвящённых описанию современных методов анализа кровотока в микро- и макрососудах, в том числе методов импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии.

2. Разработать метод анализа средневзвешенной скорости кровотока на основе непрерывного измерения спектра ультразвуковой скорости кровотока в состоянии физиологического покоя. Выполнить модельное описание результатов.

3. Провести декомпозицию форм пульсовых волн, регистрируемых методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии с целью установления их взаимосвязи.

4. Разработать комплекс низкоинтенсивных функциональных нагрузочных проб, позволяющий провести комплексную оценку кровотока в области лучевой артерии и сосудов кисти.

5. Провести анализ длительных записей сигналов ультразвуковой доплерографии, импедансной реографии и инфракрасной термографии в состоянии покоя с целью установления взаимосвязей кровотока в макро- и микрососудах запястья и кистей здоровых испытуемых в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции тонуса сосудов.

6. Разработать способ выявления нарушений регуляции тонуса периферических сосудов в группе пациентов с диагнозом артериальная гипертония.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования является гемодинамика в периферических сосудах запястья (лучевая артерия) и кистей рук человека, как областей наиболее доступных для неинвазивных измерений. Предметом исследования является проявление и специфика механизмов регуляции периферической гемодинамики в процессе проведения нагрузочных проб в группе здоровых испытуемых и испытуемых с диагнозом артериальная гипертония. Материалом исследования являются реографические, ультразвуковые и термографические данные, полученные с периферических областей тела человека в норме и при патологии.

Методы исследования

Информационную базу составляют монографические работы, материалы научно-технических конференций, объекты интеллектуальной собственности, статьи в периодических изданиях и научных сборниках по исследуемой проблеме.

При проведении исследований использовались:

- методы математической теории эксперимента (методы математической статистики);
- реографические, ультразвуковые и термографические методы сбора и анализа экспериментальных данных;
- метод вейвлет-корреляции;
- аппаратные и программные методы обработки сигналов;
- программное обеспечение для написания кода на языке Python.

Достоверность подтверждается согласованием экспериментальных результатов с данными других исследовательских групп и обеспечена применением откалиброванной современной измерительной аппаратуры и статистической обработкой результатов измерений с использованием общепринятых методов.

Научная новизна диссертационной работы

1. Показано, что средневзвешенное значение скорости кровотока в лучевой артерии находится вблизи значения равного половине максимальной скорости кровотока и отличается от него на величину не более 5% при комфортных условиях окружающей среды (температура – 22-24°C, влажность – 40-55%) и отсутствии физической, психической и фармакологической нагрузок.
2. Впервые экспериментально установлено, что дополнительный положительный пик волны объема крови в сосуде, регистрируемый методом импедансной реографии в позднюю систолу, соответствует по времени возникновения отрицательному пику волны скорости кровотока, регистрируемой методом ультразвуковой доплерографии.
3. Установлена связь между сигналами скорости кровотока лучевой артерии и объемного кровотока дистальной фаланги указательного пальца испытуемого на уровне 0.6 в эндотелиальном диапазоне колебаний кровотока.
4. Показано, что вариабельность произведения огибающих систолических пиков скорости кровотока, измеренной ультразвуковым методом, и объема сосуда, измеренного методом импедансной реографии, сохраняет осциллирующий характер относительно среднего значения вне зависимости от проведения дыхательной и окклюзионной проб.
5. Показана эффективность достижения состояния температурного симпатолита для оценки динамического диапазона регуляции периферической гемодинамики в группе пациентов с диагнозом артериальной гипертензии, находящихся на медикаментозной терапии.

Научная и практическая значимость результатов работы:

- Полученная информация о распределении форменных элементов крови по скорости кровотока, в перспективе может позволить определять области с аномальным течением крови при детектировании значительного отклонения от соотношения максимальной и средней скорости кровотока равного 0.5.

- Анализ динамики дополнительного пика кривой реографического объема в позднюю систолу дает возможность оценки периферического сопротивления кровотоку без использования метода ультразвуковой доплерографии.

- Установленная взаимосвязь объемного кровотока дистальных фаланг (микрососуды) и скорости крови в лучевой артерии (макрососуд), демонстрирует возможность косвенной оценки состояния макрососудов по анализу кровотока в области дистальных фаланг пальцев.

- Параметр объемного кровотока как произведение сигналов скорости кровотока, измеренной методом ультразвуковой доплерографии и объема сосуда, измеренного методом импедансной реографии, в перспективе может характеризовать процессы авторегуляции в норме и при патологии.

- Проведение в группе пациентов с АГ комплекса из гравитационной и тепловой пробы позволяет по изменению амплитуды систолического пика кривой реографического объема оценить динамический диапазон регуляции периферической гемодинамики.

Основные результаты и положения, выносимые на защиту

1. При отсутствии нарушений гемодинамики средневзвешенное значение скорости кровотока в лучевой артерии находится вблизи значения равного половине максимальной скорости кровотока и отличается от него на величину не более 5% от максимальной скорости.
2. Установлена корреляция ($r \approx 0.6 \pm 0,1$) скорости кровотока, измеренной методом ультразвуковой доплерографии, в макрососуде (область

лучевой артерии) и колебаний кровотока в микрососудах (область дистальных фаланг пальцев) в частотном диапазоне эндотелиальной регуляции тонуса сосудов.

3. Дополнительный положительный пик волны объема крови в сосуде, регистрируемый методом импедансной реографии в позднюю систолу, соответствует по времени возникновения отрицательному пику волны скорости кровотока, регистрируемой методом ультразвуковой доплерографии.
4. Вариабельность произведения огибающей систолических пиков скорости кровотока, измеренной методом ультразвуковой доплерографии, и огибающей систолических пиков объема сосуда, измеренного методом импедансной реографии, у испытуемых без нарушений регуляции тонуса сосудов сохраняет осциллирующий характер относительно среднего значения вне зависимости от проведения нагрузочных дыхательной и окклюзионной проб.
5. Проведение гравитационной пробы на верхней конечности совместно с тепловой пробой, позволяет, за счет индуцирования состояния температурного симпатолита, оценить динамический диапазон регуляции периферической гемодинамики в норме и при артериальной гипертонии.

Апробация работы

1. XIV Международная конференция по микроциркуляции и гемореологии Ярославль, 10-11 июля 2023 г.
2. Шестнадцатая Международная научно-техническая конференция «Оптические методы исследования потоков» Москва, 28 июня – 02 июля 2021 г.
3. IV Всероссийская с международным участием школа-конференция «Физиология и патология кровообращения», Москва, 3-6 февраля 2020 г.

4. Всероссийская научная школа-семинар «Взаимодействие СВЧ, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами», 24-25 мая 2023 г., Саратов, Россия.

5. «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2022», 22-24 ноября 2022 г., Саратов, Россия.

6. «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2021», 19-21 ноября 2021 г., Саратов, Россия.

7. «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2020», 18–19 ноября 2020г., Саратов, Россия.

8. «УМНИК-2019 НТИ Хелснет», НИТУ «МИСиС», 13 декабря 2019 г, Москва, Россия.

9. «УМНИК-2019» в рамках XXXII Международной научной конференции Математические методы в технике и технологиях ММТТ-32, 20-22 ноября 2019 г., Саратов, Россия.

Полученные в работе результаты использовались при выполнении научных исследований по грантам: «УМНИК» № 15212ГУ/2020, РФФИ № 19-32-90072, РФФИ № 21-75-00035.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.2. «Биофизика» (отрасль науки – физико-математические) по направлениям исследований: «Общая биофизика: биофизика регуляторных процессов», «Биофизика сложных систем: медицинская биофизика», «Исследование явлений пространственно-временной самоорганизации, саморегуляции и самоуправления в биологических системах, включая методы неравновесной термодинамики и синергетики.», «Теоретическое и экспериментальное исследование физических процессов, протекающих в биологических системах разного уровня организации, в том числе исследование воздействия различных видов излучений и других физических факторов на биологические системы.».

Личный вклад автора

Все положения и результаты, выносимые на защиту, получены автором лично. Цели и задачи диссертации сформулированы совместно с научным руководителем. Все программы обработки сигналов, полученных методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии, разработаны лично автором, соответствующие результаты отражены в работах [27, 106]. Программа детектирования моментов активации потовых желез на основе вейвлет-преобразования, использованная в данном исследовании при длительных записях инфракрасных термограмм, разработана автором лично, что отражено в работе [105]. Клинические исследования в группе пациентов с диагнозом артериальная гипертония проводились на базе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Саратов под руководством д.м.н. Ключкова В.А.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 3 статьи (1 статья в зарубежных рецензируемых научных изданиях, индексируемых реферативными базами данных Web of Science и/или Scopus; 2 статьи в научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и отнесенных к категориям К-1 или К-2, либо индексируемых базой данных RSCI), 1 патент РФ, 2 свидетельства о гос. регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, библиографического списка (126 наименований). Работа изложена на 117 листах, включает 1 таблицу и 53 рисунка.

1. Критический анализ исследований периферической гемодинамики методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии

1.1 Биофизические основы импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии

1.1.1 Импедансная реография

Импедансная реография представляет собой метод, с помощью которого можно выполнять плетизмографические (объемометрические) измерения, а также определять форму волны артериального пульса. В зарубежных источниках данный метод встречается под названием импедансной плетизмографии (*impedance plethysmography*), в русскоязычных импедансная плетизмография или реография.

Метод импедансной реографии измеряет изменения объема крови путем пропускания небольшого количества переменного тока через тело и последующего измерения потенциала, создаваемого кровотоком [26], как показано на рисунке 1. Одним из преимуществ этого метода является то, что, меняя конфигурацию электродов, накладываемых на участок тела человека, можно изменять локализацию измерений. Так использование кольцевых электродов позволяет измерять сопротивление большого объема ткани, проводя таким образом оценку динамики кровенаполнения сегмента тела человека. Используя фокусированные электроды, накладываемые на проекцию кровеносного сосуда или отдельного органа, можно проводить анализ динамики локального кровенаполнения [13,27].

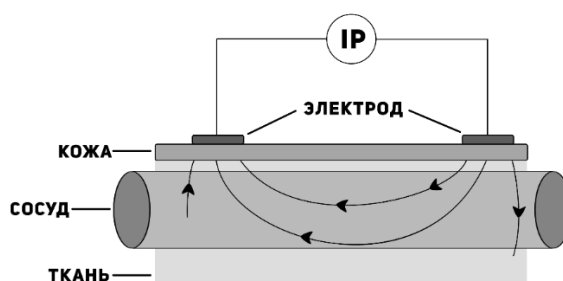
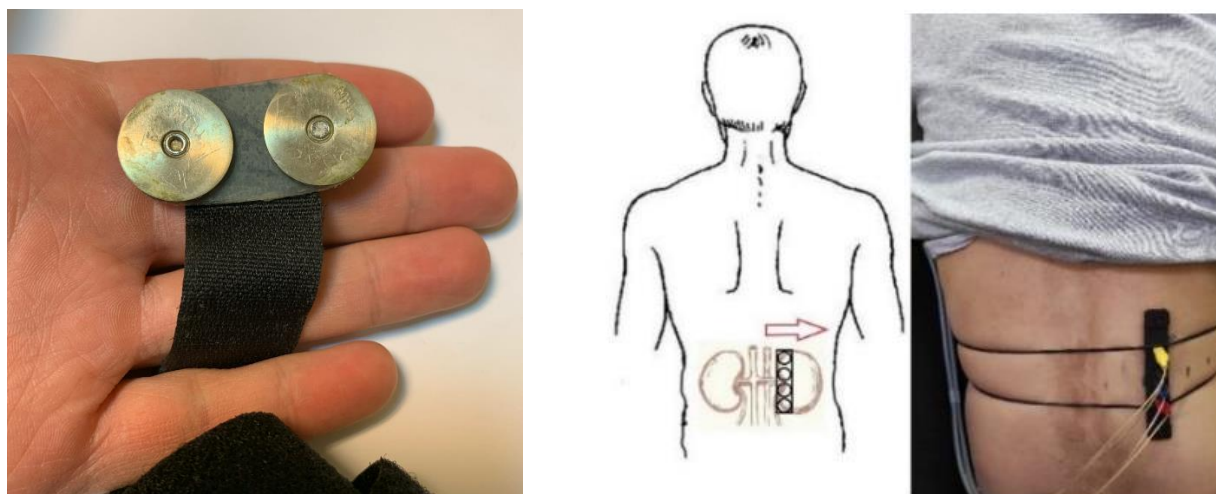


Рисунок 1. Схема пропускания электрического тока через биологическую ткань.

Анализ данных, получаемых импедансными методами исследования, находит применение в диагностике широкого спектра нарушения механизмов кровообращения.

На основе технологии регистрации биоимпеданса были разработаны различные методы оценки функционирования механизмов гемодинамики. В настоящее время распространены методы анализа биоэлектрического импеданса (bioelectrical impedance analysis) [28-30], импедансная спектроскопия [31-33], импедансная реография [34, 35] и импедансная томография [36, 37], эти методы используются для изучения частотной характеристики электрического импеданса биологических тканей.



а)

б)

Рисунок 2. Точечные реографические электроды: а – электроды, накладываемые на проекцию лучевой артерии, б – электроды, накладываемые на проекцию почечной артерии и почки [30]

1.1.2 Биоэлектрический импеданс

Человеческое тело состоит из четырех основных типов тканей: эпителиальная ткань (эпителий), мышечная ткань, соединительная ткань и нервная ткань. Эпителий покрывает всю поверхность тела. Мышцы отвечают за движение, а соединительные ткани защищают органы. Нервная ткань обеспечивает внутреннюю линию передачи электрических импульсов,

идущих от головного мозга. Клетки, которые создают эти ткани, играют фундаментальную роль в отношении ионной проводимости, возникающей в случае пропускания аналогового тока (АС) [38] через организм человека. Следовательно, показания импеданса варьируются в зависимости от параметров этих клеток и содержания в них белка. Особенно важно понимать геометрию и характеристики эритроцитов, которые переносят кислород по телу.

Живые клетки можно представить в виде многослойных клеток, внутренняя цитоплазма которых обладает удельной диэлектрической проницаемостью (ϵ_{cp}) и проводимостью (σ_{cp}). Точно так же эти характеристики аналогичны характеристикам окружающей клетку внеклеточной жидкости (ϵ_m и σ_m). Однако мембрана имеет очень низкую диэлектрическую проницаемость (ϵ_{MBR}) и проводимость (σ_{MBR}), которая ведет себя как диэлектрик. Напротив, в случае мертвых клеток мембрана становится рыхлой и не оказывает сопротивления электрическому току [38].

Клетка может изменить свою внутреннюю цитоплазму двумя различными способами: либо путем изменения проницаемости их двухслойной липидной мембраны (ДЛМ), либо с помощью ионных каналов или насосов. Мембрана имеет толщину около 7 нм. Изменение проницаемости мембраны позволяет липидам и молекулам воды проходить через неё [39]. Граница между внеклеточным пространством, клеточной мембраной и внутриклеточным пространством ($\sigma_m \rightarrow \sigma_{MBR} \leftarrow \sigma_{cp}$) ведет себя как конденсатор, поскольку мембрана представляет собой диэлектрик между двумя проводниками, обозначенными как C_m на рисунке 3а.

Напротив, параллельно мембране ионные каналы и помпы улучшают функциональность мембран. Ионные каналы или «канальные белки» обеспечивают транспортировку и обмен определенных типов ионов, таких как Na^+ , K^+ , хлорид (Cl^-) и кальций (Ca^{2+}) между внутренней и внешней частью клетки [38]. Ионные насосы вызваны чувствительностью мембраны к напряжению и ответственны за нелинейные свойства мембраны в ответ на

низкое напряжение. Этот насос вызывает поляризацию клеток, обеспечивая поток ионных зарядов в организме. Электрически эти каналы действуют как резистор (R_m).

Схему проводимости клетки можно упростить в эквивалентной модели электрической цепи, как показано на рисунке 3. Эта модель показывает, что, если переменный ток закачивается во внеклеточную среду, существует два возможных пути прохождения тока. Один путь - вокруг клетки - представлен резистивной характеристикой внеклеточной среды (R_e). При втором маршруте через ячейку протекает ток. Возможно, первоначально переменный ток течет либо сквозь мембрану, который представлен емкостью (C_m), либо по ионным каналам (R_m). Достигнув клетки, ток проходит через внутриклеточную среду (R_i), которая в основном является резистивной. Наконец, электрический ток выходит из клетки через мембрану, которая опять лежит в тех же C_m и R_m .

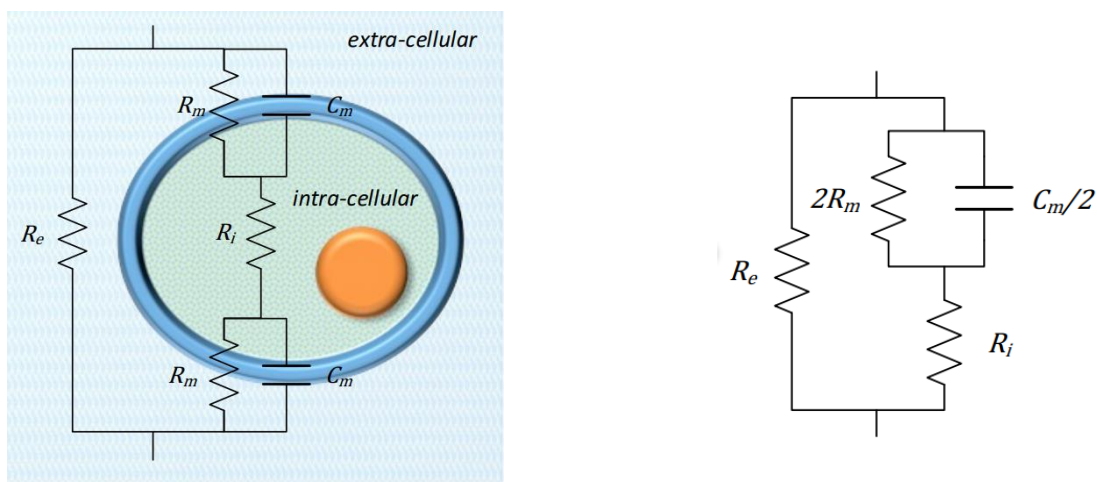


Рисунок 3. Электрическая модель: а – клетка, б – эквивалентная схема. [40]

Идеальная электрическая модель клетки, показанная на рис. 3, представляет собой очень близкое приближение, которое облегчает предсказание поведения биоэлектрического импеданса для разбавленной клеточной суспензии. Однако ткань более сложна, чем эта конкретная упрощенная модель, потому что она состоит из дополнительных элементов, которые необходимо добавить к анализу. Например, такие ткани, как мышцы, демонстрируют крайнюю анизотропию (проводимость неодинакова при

измерении в разных направлениях) [38, 41]. Кроме того, разные значения удельного сопротивления были получены при измерении биоэлектрического импеданса во время сердечного цикла в продольном и поперечном направлениях [42].

1.1.3 Биофизические основы импедансной реографии

Возникновение импедансной плетизмографии можно проследить до модели, предложенной в 1950г. [35]. Модель в данной работе принимает конечности как цилиндры, где внутренний цилиндр означает кровеносный сосуд, а окружающая ткань составляет самую наружную часть. Весь путь электрической проводимости является результатом суммы параллельных проводимостей крови и ткани в пределах сегмента. Фактически, эта теория, известная как параллельный проводник, впоследствии была подтверждена экспериментами, представленными в работе [43]. Были некоторые сомнения относительно степени вклада импеданса крови в общий сигнал импеданса. Тем не менее эксперимент *in vitro* показал, что кровь (гематокрит = $26 \pm 4\%$) вносит вклад в 10% сигнала импеданса.

В общем случае объем (V) человеческого предплечья содержит в пределах определенной длины L кости, мышцы, жировую ткань и некоторый объем крови. Во время изгнания крови из сердца, дополнительное количество крови поступает в конечность через плечевую артерию, чтобы увеличить общий объем конечности на ΔV . Таким образом, общий объем новой конечности на пике этой систолы будет эквивалентен $V + \Delta V$. В результате шунтирующий импеданс Z_b определяется следующим уравнением [44]:

$$Z_b = \rho_b \frac{L^2}{\Delta A} \quad (1)$$

где ρ_b обозначает удельное сопротивление крови, а ΔA обозначает увеличение площади поперечного сечения конечности. Однако для того, чтобы эта формула работала, необходимо принять во внимание некоторые допущения: расширение артерии равномерно вдоль ткани, сопротивление крови (ρ) остается постоянным, а течение тока параллельно артерии [44].

Таким образом, изменение объема артерии можно получить, используя следующую формулу [44]

$$\Delta V = L \cdot \Delta A = \rho_b \frac{L^2}{\Delta A} \quad (2)$$

В течение сердечного цикла площадь артерии увеличивается от A до $A + \Delta A$. Однако на импеданс Z_b также влияет дополнительный импеданс (ΔZ), создаваемый приращением ΔA , и этот Z_b подключен параллельно Z . Поэтому в работе [35] выдвигается утверждение, что практическое значение параллельного сопротивления вытесненной крови может происходить из параллельного отношения между исходным базовым сопротивлением и новым значением сопротивления, обозначаемым следующим выражением:

$$\Delta Z = (Z_b \parallel Z) - Z = \frac{Z^2}{Z + Z_b} \quad (3)$$

где Z эквивалентно исходному сопротивлению конечности в диастолу, а Z_b представляет увеличение нового общего сопротивления. $Z_b \gg Z$, то теперь Z_b можно переписать как:

$$\frac{1}{Z_b} \cong - \frac{\Delta Z}{Z^2} \quad (4)$$

Наконец, изменения объема конечности в связи с изменением импеданса обозначаются уравнением 5. Следует отметить, что отрицательный знак указывает направление.

$$\Delta V = -\rho_b \frac{L^2}{Z^2} \Delta Z \quad (5)$$

Данное уравнение широко используется, при проведении измерений импедансной кардиографии в грудном отделе и вычитании ударного объема сердца. Другой популярной работой является [45]. Автор также модифицировал уравнение, представленное в работе [46], исключив зависимость L и ρ_b , и ввел константу, полученную с помощью статистических методов, под названием «объем электрически участвующей ткани». Таким образом были разработаны альтернативные методы расчета с использованием проводимости вместо импеданса.

1.1.4 Форма волны сигнала импедансной реографии

Импедансная реография дает важную информацию о свойствах венозного и артериального кровообращения в конкретном сегменте тела. Кривая импеданса состоит из постоянного значения импеданса (базального импеданса) и динамического компонента внутри него (амплитуды артериального пульса). Однако можно получить подробную информацию о периферическом венозном кровообращении при проксимальной окклюзии конечности. Такой метод известен как венозная окклюзионная плетизмография (ВОП).

На рис. 4 показаны три различных компонента сигнала импедансной плетизмографии. Сигнал состоит из следующих компонентов: базальный импеданс или базовый импеданс покоя, изменения венозного объема и артериальный пульс.

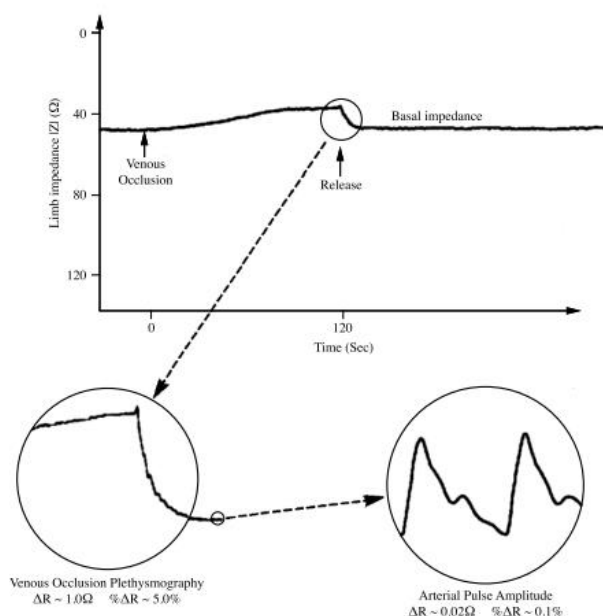


Рисунок 4. Компоненты реографического сигнала. Базальный импеданс. Венозный кровоток. Колебания артериального кровенаполнения. [47]

Базовый импеданс.

Также известный как резистивный базовый импеданс, это наиболее значимые данные, полученные с помощью импедансного плетизмографа (см.

рис. 4). Основными источниками этого импеданса являются мышцы, кровь и кости. Удельное сопротивление мышц составляет от 200 до 300 Ом·см, тогда как удельное сопротивление костей и жира превышает 2000 Ом·см, а удельное сопротивление крови составляет примерно 150 Ом·см [48]. Следовательно, эта комбинация импедансов может быть выражена как параллельная модель сопротивлений, в которой мышцы и кровь вносят основной вклад в базовый импеданс. Диапазон этого значения импеданса составляет от 10 Ом до 100 Ом.

Ряд работ демонстрирует возможность получения информации о развитии состояния ишемии ткани, изучая изменения уровня базового импеданса во времени. Отмечается, что значение импеданса увеличивается во время развития состояния ишемии в полосе частот от 1 кГц до 100 кГц в различных тканях [49], что находится в пределах измерения частоты импедансной реографии.

Венозный компонент.

Второй сигнал, полученный из исходного сигнала, предоставляет информацию об изменениях венозного объема. Изменения тонуса венозного объема происходят естественным образом во время дыхания, что вызывает модуляцию сигнала во время дыхательного цикла в диапазоне от 0,2 до 0,3 Гц. Тем не менее, перекрывая венозный возврат, можно получить более значительные изменения объема, представленные большим смещением базального импеданса почти на 1 Ом или 5 % от среднего значения.

Наиболее распространенный метод оценки венозного объема известен как венозная окклюзионная плетизмография (ВОП), которая довольно часто используется при оценке заболеваний периферических сосудов, таких как тромбоз глубоких вен. Импедансная плетизмография ВОП дает такие же результаты, как и другие хорошо зарекомендовавшие себя методы, такие как тензодатчик [50] и методы вытеснения воздухом/водой [51]. Этот метод требует окклюзии проксимального отдела конечности манжетой с давлением выше венозного, оставаясь обычно около 40 мм рт.ст. Задержка крови

увеличивает объем конечности с каждым сердечным циклом. Скопление крови в измеряемом сегменте увеличивает его проводимость и снижает общее сопротивление. Отклонение до 10 % от базального импеданса может быть достигнуто в зависимости от окклюзионного давления, артериального притока, венозного тонуса, центрального венозного давления и емкости венозного сосудистого русла.

Амплитуда артериального пульса

Третий компонент сигнала импедансной плетизмографии — это артериальные пульсации, которые представляют собой сигналы, синхронные с сердечным циклом (от 1 Гц до 2 Гц). Этот сигнал составляет лишь часть общего импеданса; это всего лишь 0,1% от общего сигнала импеданса — примерно 0,02 Ом в конечностях здоровых молодых людей. Получение этого сигнала может оказаться сложной задачей, поскольку его значения находятся в непосредственной близости от уровней шума. Поэтому сигнал выделяется путем использования резких фильтров и усреднения некоторых импульсов.

Изменения формы волны объясняются различными причинами, такими как объем ткани, артериальный приток, податливость артериальных сосудов, проксимальная окклюзия, периферическое сопротивление, а также топология, геометрия и расположение электродов. Изменения амплитуды сигнала являются индикатором артериальных проблем. Например, атеросклероз с возрастом снижает эластичность артерий, вследствие чего уменьшается амплитуда артериальных пульсаций.

1.1.5 Биофизические основы метода ультразвуковой доплерографии

Способность метода ультразвуковой доплерографии определять скорость и направления потока позволяет использовать данный метод исследования для выявления участков с аномальным течением кровотока в различных сосудах. Она основывается на измерении изменения частоты звука,

возникающего при встрече звуковых волн с движущимися предметами. Метод ультразвуковой доплерографии требователен к оператору, проводящему исследование, так как точность исследования определяется обеспечением наилучшего расположения ультразвукового луча и исследуемого сосуда (угла наклона (угла инсонации) и поворота датчика) [10]. Стандартные доплеровские модальности включают цветную доплерографию, энергетическую доплерографию и спектральную доплерографию.

Технология цветной доплерографии анализирует среднюю скорость и направление движения крови в нескольких ключевых точках внутри исследуемой области и затем представляет эту информацию в виде цветного изображения. Эта технология особенно полезна для обнаружения областей с аномальным кровотоком, которые затем могут быть дополнительно изучены с использованием спектральной доплеровской методики.

Энергетическая доплерография работает подобно цветной доплерографии, но вместо среднего доплеровского сдвига сигнала она отображает общую мощность доплеровского сигнала. Это делает данную методику более чувствительной к низкоскоростным потокам, но не предоставляет информации об их направлении.

Спектральная доплерография отображает полный спектр скоростей по времени, однако она охватывает только небольшую зону диагностики. Однако технологии цветовой и спектральной доплерографии позволяют измерять только осевую составляющую скорости кровотока, и их точность зависит от угла наклона датчика. Когда угол наклона составляет 90 градусов, они могут показывать неоднозначные результаты, поэтому для обеспечения точности измерений угол должен быть меньше 60 градусов. Более того, цветная доплерография зависит от геометрической формы сосуда и строчного метода сбора данных, что ведет к задержке в получении данных о скоростях и ограничивает частоту кадров, позволяя получать данные только с низкой временной разрешающей способностью.

Одним из развивающихся методов многомерной оценки скорости потока, является метод векторной визуализации потока (VFI – Vector Flow Imaging) [10], который не зависит от угла наклона датчика и обеспечивает многомерную визуализацию скорости кровотока во всех направлениях (аксиальном и поперечном). При этом измеряется, по меньшей мере, две из трёх составляющих вектора скорости, чтобы рассчитать истинный вектор потока и величину скорости. Это обеспечивает как пространственную, так и временную векторную информацию, не требуя коррекции угла инсонации. Визуализация векторного потока позволяет вычислить истинные векторы скорости в любой точке сосуда и представить векторы скорости, линии потока и турбулентность.

Метод векторной визуализации потока с использованием технологии визуализации плоской волны (PWI) оценивает двумерную векторную скорость потока при более высокой частоте кадров, обеспечивая более точное описание сложных потоков. PWI использует серию отдельных несфокусированных ультразвуковых лучей вместо нескольких сфокусированных. При использовании традиционной сфокусированной передачи обычно генерируется только один адекватный луч, тогда как более широкая область инсонации при каждой передаче импульсов, как в случае с PWI, позволяет создавать при приеме несколько параллельных лучей (рис. 5).

Высокая частота кадров в VFI (в настоящее время доступная только в одной коммерческой системе) обеспечивает реализацию метода векторного представления движущейся частицы и создает частоту кадров в 600 Гц. Это позволяет детально описывать сложные и нарушенные потоки. Высокая частота кадров дает возможность динамически визуализировать все гемодинамические процессы, включая переходные, которые иначе были бы неопределимыми в течение всего сердечного цикла. Это также позволяет проводить точные измерения их распространенности и продолжительности.

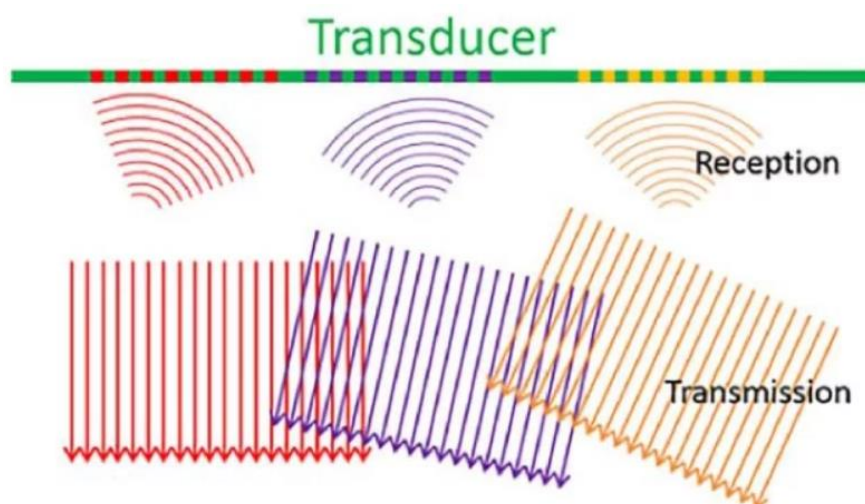


Рисунок 5. Схема разнонаправленной передачи и приема сигналов последовательности сканирования, которая используется при векторном изображении потока на основе визуализации плоской волны. [10]

Эта новая информация может дополнить цветовую и спектральную доплерографию и применяться в различных ситуациях. Объемный кровоток и напряжение сдвига стенки – это параметры, которые измеряются при VFI, и они расширяют диагностические возможности при оценке сосудистых нарушений.

Ультразвуковое исследование сосудов широко применяется в клинических условиях для неинвазивной оценки функции эндотелия с помощью так называемой дилатации, опосредованной потоком крови в плечевой артерии (потоко-опосредованная дилатация (ПОД)). Данная дилатация является биологическим маркером функции эндотелия, которая заключается в изменении диаметра плечевой артерии во время гиперемической “реактивной” фазы, вызванной временной артериальной окклюзией. Во время такой реактивной фазы эндотелиальные клетки, активируемые резким увеличением скорости сдвига стенки (ССС, т.е. градиента скорости крови вблизи стенок), выделяют оксид азота (NO) – мощный сосудорасширяющий агент, вызывая, таким образом, расширение плечевой артерии.

Для количественной оценки жесткости аорты используют различные индексы, такие как растяжимость артерий, эластичность артерий, модуль упругости Петерсона, модуль упругости Юнга, индекс жесткости (β), а также скорость пульсовой волны (PWV). Пульсовые волны — это волны скорости потока, давления и диаметра, генерируемые в фазе выброса левого желудочка. В идеализированной модели скорость распространения волны напрямую связана с модулем Юнга артерии [11]. В работе [12] по визуализации пульсовой волны сонной артерии человека с помощью УЗИ исследовались сонные артерии восьми ($n = 8$) здоровых добровольцев (мужчины, возраст 27 ± 4 года). Как показано на рис. 5 (а), продольный (по длинной оси) вид левой сонной артерии восьми ($n = 8$) молодых здоровых мужчин в положении лежа сканировали с использованием системы SonixTOUCH и линейной матрицы L14–5/38, работающей на частоте 10 МГц. Глубина изображения была зафиксирована на уровне 2,5 см. Поскольку пульсовая волна распространяется с такой высокой скоростью (около 5 м/с), высокая частота кадров была необходима для визуализации его распространения и оценки PWV. За счет уменьшения плотности луча в ультразвуковом изображении В-сканирования со 128 до 16 лучей при ширине изображения 38 мм частота кадров ультразвуковых изображений была увеличена со 140 до 1127 Гц, что считается достаточным для визуализации распространения пульсовой волны.

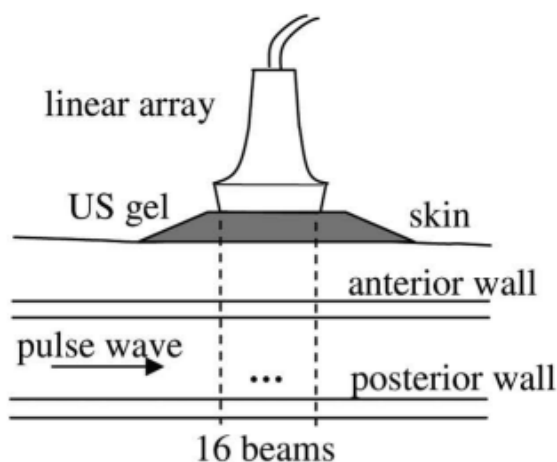


Рисунок 6. Принципиальная схема экспериментов *in vivo* [12]

На рис. 7 (a) представлено изображение в режиме В, полученное при высокой плотности луча (128 лучей); под b, c и d изображение скорости стенки сонной артерии здорового добровольца в разные моменты времени с интервалом времени 3,5мс (т.е. 4 кадра). Когда поступает пульсовая волна, передняя стенка подвергается движению вверх (красный цвет), в то время как задняя стенка (т.е. дальняя стенка) подвергается движению вниз (синий цвет (не показано)). Стрелки указывают на распространение пульсовой волны от проксимальных (слева, ближе к сердцу) к дистальным (справа, ближе к мозгу) участкам вдоль сонной артерии.

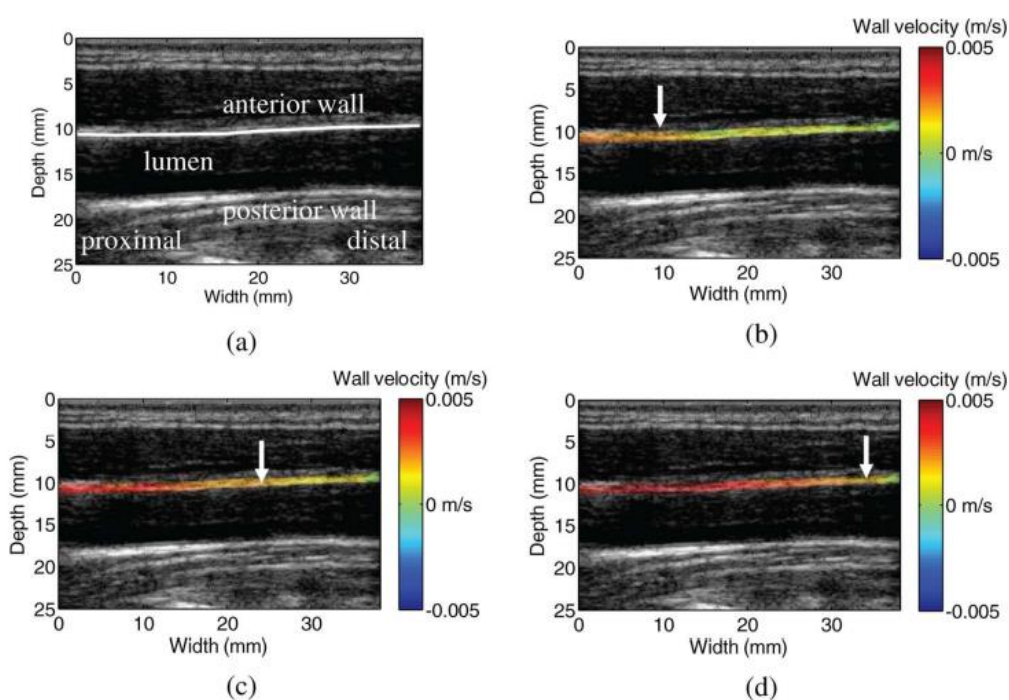


Рисунок 7. Изображение в режиме В (a) и (b)–(d) последовательность изображений скорости стенки в левой сонной артерии здорового добровольца. Под буквами (b) – (d), скорости стенки имеют цветовую маркировку и накладываются на изображение в режиме В. [12]

Рисунок 8 (a) иллюстрирует пространственно-временное изменение скорости стенки в сонной артерии. Горизонтальная ось представляет время, а вертикальная ось представляет продольное положение сонной артерии (т.е. расстояние от проксимальной до дистальных областей), связанное с различными ультразвуковыми лучами. Кружок указывает на опорную точку,

или основание, пульсовой волны в различных продольных положениях. Осциллограммы скорости стенки на рисунке 8 (с) сняты в трех местах (А, В и С). Вставка на рисунке 8 (с) показывает увеличенные формы сигналов вблизи времени прихода импульсной волны. Временная задержка между осциллограммами скорости стенки, возникающая в результате распространения импульсной волны, видна на рисунке 8 (с).

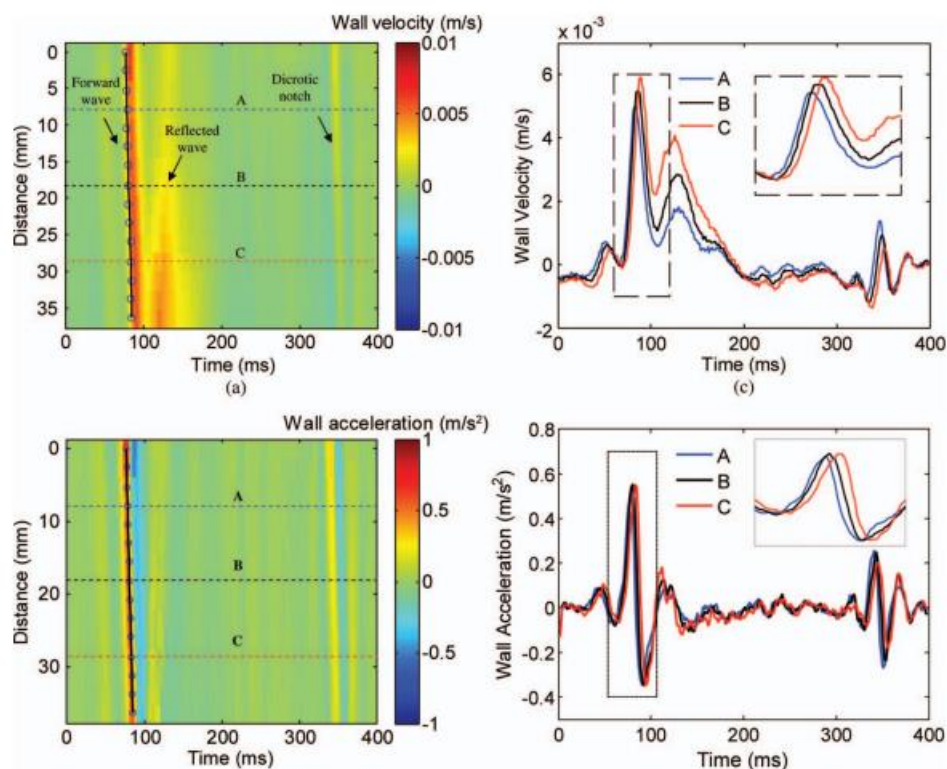


Рисунок 8. Пространственно-временное изменение скорости стенки в сонной артерии (а); сигналы скорости стенки в трех разных местах (с); пространственно-временное изменение ускорения стенки в сонной артерии (b) и сигналы ускорения стенки в трех разных местах (d) [12]

В статье [52] анализируются результаты исследования, посвященного статистическому анализу величины, временной динамики и кинетических характеристик скорости сдвига стенки сосудов (ССС), а также изменений диаметра сосудов, что позволило детально изучить реакцию сосудов на динамические изменения ССС. Представленные данные показывают, что прямое и точное измерение ССС с использованием спектральной

доплерографии дает возможность понять реакцию плечевой артерии на реактивное расширение сосудов.

Оценка диаметра очень чувствительна и способна обнаруживать изменения диаметра порядка десятков микрон во время сердечного цикла. Происходящие небольшие неожиданные движения зонда к руке едва заметны на изображении В-режима (Рис. 9, А), но хорошо заметно на графике изменения диаметра сосуда на рисунке 9 В.

На рисунке 9 (С) представлен спектральный доплеровский профиль (с глубиной по вертикальной оси, доплеровские сдвиги по горизонтальной оси и локальные спектральные доплеровские плотности мощности, модулирующие интенсивности пикселей), полученные вдоль линии доплеровского исследования (сплошная желтая линия на панели А). Большинство эритроцитов расположены в центре сосуда, по периферии их количество уменьшается, поэтому представленный доплеровский спектр имеет форму параболы. Указанные данные на рисунке 9 (С) не совсем корректно указаны, поскольку изменение диаметра должно быть отмечено на промежутке от 11.0 до 16.0, согласно Рис.9 (А).

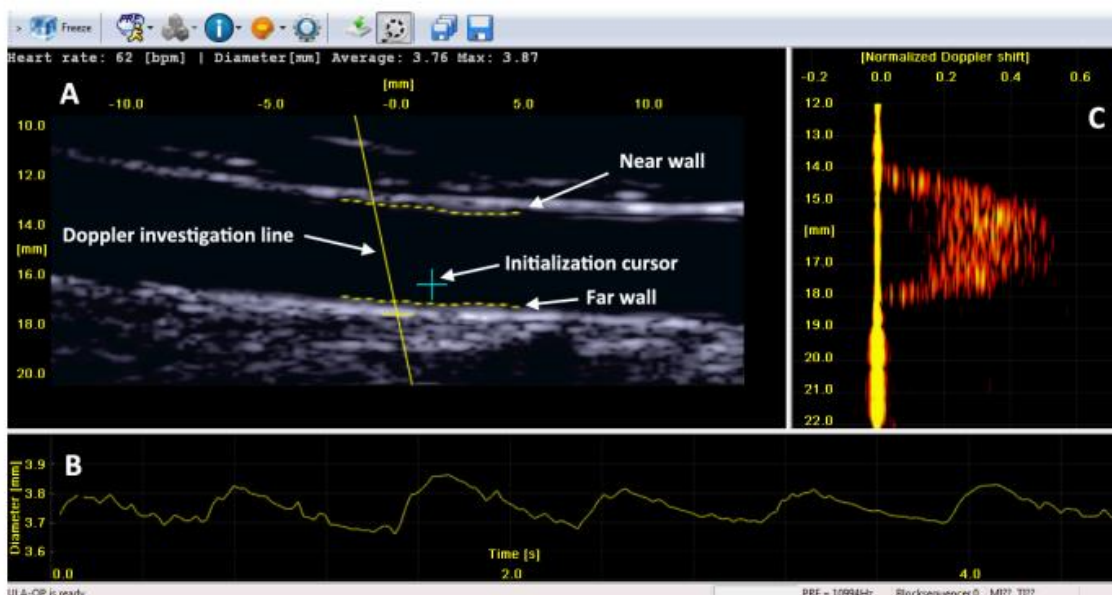


Рисунок 9. Программный интерфейс во время обследования плечевой артерии здорового добровольца: А) изображения в В-режиме; В) тренд диаметра; С) спектральный доплеровский профиль сосуда [52]

1.1.6 Форма волны сигнала ультразвуковой скорости

Первоначальные описания доплеровских волн периферических артерий основывались на: (1) слышимом присутствии или отсутствии систолического и диастолического компонентов сердечного цикла; и (2) отображение этих компонентов потока, относящихся к базовой линии нулевого потока, на записанном дисплее ленточной диаграммы. Эти характеристики легли в основу трехфазных, двухфазных и монофазных дескрипторов доплеровских сигналов⁸ и послужили исторической основой для классификации кровотока в периферических артериях.^{9,10}

Трехфазная волна распознавалась на слух и отображалась как три отдельных компонента сердечного цикла: (1) систола, (2) обратный кровоток в раннюю диастолу и (3) небольшая отражающая волна прямого потока в конце диастолы (рис. 10А). Поздний диастолический компонент отсутствовал в двухфазной волне, оставляя только систолический подъем вверх и ранний диастолический реверс потока в качестве слышимых и отображаемых сердечных компонентов (рис. 10 б). Первоначальное описание монофазной волны включало в себя наблюдение, что форма волны не пересекала базовую линию нулевого потока, и называлась «однонаправленной». После достижений доплеровской технологии термин «монофазный» использовался для описания волн, которые не сохраняли ранний диастолический реверс потока или отсутствие рефлекторной волны в поздней диастоле. В ранних публикациях монофазные кривые демонстрировали только один слышимый или отображаемый компонент, который, вероятно, был вызван артериальной обструкцией (рис. 10 в).

Внедрение дуплексного ультразвука в конце 1970-х годов стало серьезным отходом от непрямого физиологического тестирования и первым значительным изменением в доплеровском анализе формы волны. Дуплексная технология позволила отображать полный спектр частот в пределах доплеровского объема выборки.

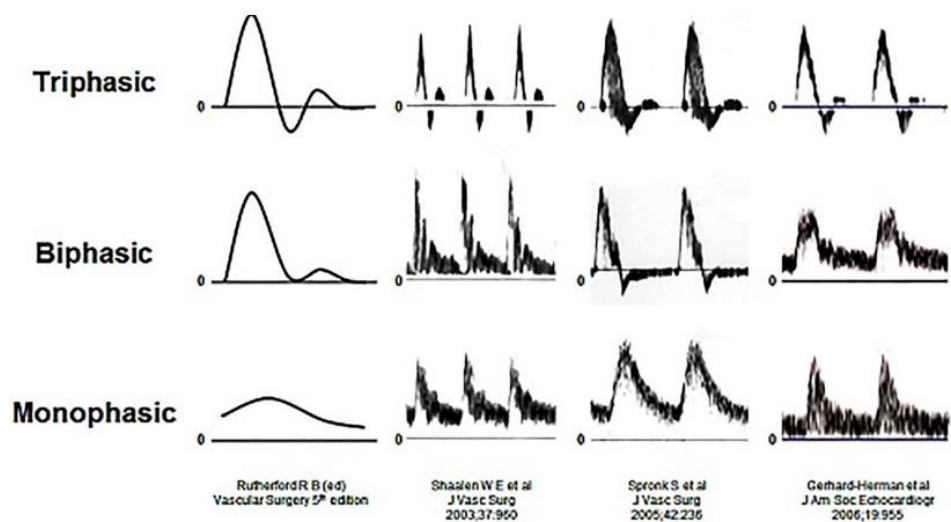


Рисунок 10. Иллюстрация возможных форм пульсовой волны:
 а – трехфазная, б – двухфазная, в – монофазная волна [53].

На заре анализа дуплексных волн спектральное уширение приписывалось особенностям спектральной формы волны, наблюдаемым в областях возмущенного или турбулентного потока.¹¹ Эти характеристики привели к добавлению дескрипторов формы волны, таких как «ламинарный», «возмущенный» или «турбулентный» (рис. 11) [53].

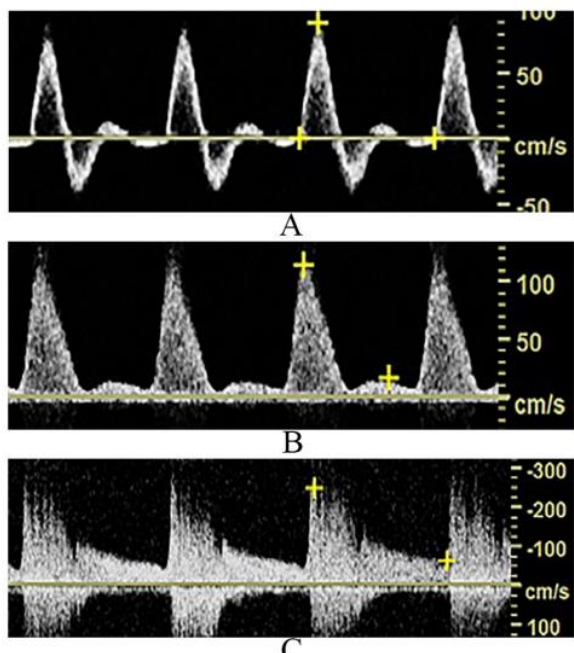


Рисунок 11. Различные вариации кровотока в сосуде: а – ламинарный кровоток, б – возмущенный кровоток, в – турбулентный кровоток [53].

1.2 Достоинства и недостатки неинвазивных методов оценки кровенаполнения в области запястья и кистей

Различные нарушения нормального кровообращения в конечностях могут быть довольно сложными для диагностики, поскольку могут затрагивать различные части кровеносного пути. Некоторые из этих заболеваний влияют на артериальное кровообращение, венозный возврат или на микроциркуляцию.

В настоящее время измерение объема или кровотока крови можно проводить с помощью неинвазивных методов. Существуют различные виды портативных технологий, которые можно использовать в медицинских устройствах в качестве единого источника информации или в сочетании с другими методами для постановки правильного диагноза.

1.2.1 Методы оценки кровенаполнения крупных сосудов

Сфигмография.

Сфигмография — это метод изучения гемодинамики и характеристик сосудов, основанный на записи пульсовой волны в кровеносных сосудах. Она может использоваться как отдельный метод исследования или как часть других методов (например, поликардиографии).

Сфигмография позволяет получить сфигмограмму - графическое отображение пульсовой волны. В зависимости от типа исследуемого сосуда, выделяют разные типы сфигмограмм: артериальные и венозные - флебосфигмограммы. Кроме того, существуют сфигмограммы центральных (таких как сонные и подключичные артерии) и периферийных (артерии конечностей) сосудов. К основным элементам сфигмографической кривой обычно относят анакроту, катакроту, инцизуру и дикротическую волну. Анакрота соответствует притоку крови в систолу, катакрота спуск кривой артериального пульса, инцизура – отражает момент закрытия аортального

клапана и дикротическая волна – в норме характеризует начало диастолы (рис.12).

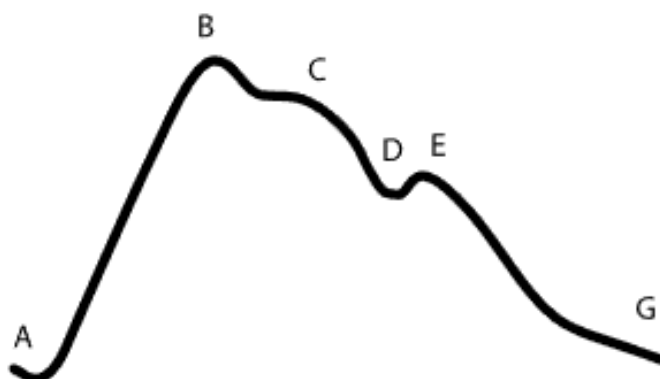


Рисунок 12. Основные элементы сфигмограммы: АВ – анакрота, ВG – катакрота, D – инцизура, E – дикротическая волна, B – вершина прямой систолической волны, C – вершина отраженной волны [54].

В зависимости от типа сфигмограммы (центральной или периферийной), области, в которой она регистрируется, физиологического состояния, а также различных патологических условий (пороков и заболеваний сердца и сосудов), картина пульсовой волны может значительно изменяться. Анализ формы пульсовой волны включает определение характерных точек, зон, амплитуд и других параметров, и иногда сочетается с построением “дифференциальных” графиков. Этот процесс называется “контурным анализом пульсовой волны”. В зарубежной литературе этот метод обозначается аббревиатурой PWA - “pulse wave analysis”. В настоящее время набирает популярность метод анализа, который основывается на разделении двух составляющих пульсовой волны: прямого и отраженного компонентов. Определяются соотношения их амплитуд, момент прихода отраженной волны и другие параметры, что позволяет косвенно оценить состояние эластичности сосудов. Активно применяются методы спектрального анализа данных и специальные “передаточные функции”, которые связывают спектры разных артерий. Это позволяет, измеряя пульсовую волну на периферии (к примеру, в лучевой или

плечевой артерии), рассчитать пульсовые волны в основных артериях, к примеру, пульсовую волну в аорте. Такой подход обеспечивает возможность неинвазивного определения центрального давления в аорте, показателей отраженной волны в аорте и других параметров. При этом показана хорошая степень совпадения с данными инвазивных измерений этих показателей [54].

Сравнение различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний показало, что увеличение аортальной жёсткости является наиболее точным показателем вероятности сердечно-сосудистых осложнений. Аортальная жёсткость остаётся значимым фактором даже у людей с изначально высоким риском сердечно-сосудистых патологий. [6]. Согласно консенсусу Европейского общества кардиологии, каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (СПВ) является золотым стандартом для измерения артериальной жёсткости. СПВ должна превышать 10 метров в секунду. Эксперты рекомендуют использование различных методов и устройств для измерения каротидно-феморальной СПВ. Например, метод аппланационной тонометрии может быть реализован с помощью прибора SphygmoCor производства AtCor Medical Pty Ltd (Австралия). Также можно использовать сфигмографы с двумя механодатчиками, которые входят в состав системы Complior System от Colson (Франция) и т. д. Однако, использование этих методов требует специального обучения и сертификации специалистов, поскольку в ежедневной клинической практике измерение СПВ может столкнуться с определенными трудностями, особенно у людей с избыточным весом и в местах наложения датчиков на сонную и бедренную артерии. [55].

Воздушная/водная плетизмография

Воздушная/водная плетизмография не является распространенным методом измерения изменения объема конечности. Этот метод имеет большее значение в исследовательской среде, чем в клинических условиях. Этот подход включает конечность в специальную камеру с датчиками и калибровочными устройствами, соединенными через отверстия. Рукав

вводится в корпус с помощью плотной резиновой втулки для обеспечения герметичности инструмента. Плетизмографические пульсации обнаруживаются путем измерения смещения окружающего воздуха/воды с помощью датчика, подключенного к камере; это также перемещает резиновую диафрагму, посредством чего доплеровский ультразвуковой датчик измеряет степень смещения.

Этот метод может обеспечить достаточно точные результаты, но артефакты движения могут вызвать рябь, влияющую на окончательные показания. Кроме того, этот метод может быть обременительным в условиях ограниченных ресурсов или даже для хирургических применений. Также требуется дополнительный участник, чтобы помочь с позиционированием руки в камере и выполнением адекватной калибровки. Кроме того, портативность этого метода весьма сомнительна, так как он требует одновременной работы многих частей [56].

Тензометрическая плетизмография

Метод тензометрической плетизмографии является неинвазивным методом количественной оценки ретроградного оттока в системе глубоких вен и заболеваний периферических артерий [57]. Он работает путем применения тензодатчика вокруг изучаемой конечности. Преобразователь может быть трубкой, заполненной проводящим материалом, таким как ртуть и галлий, подключенным к источнику электричества.

Однако были разработаны альтернативные методы, не использующие клинически запрещенную ртуть, с использованием электропроводящих жидкостей [58]. Когда датчик испытывает изменения окружности, вызванные изменением объема грудной клетки или пульса в конечности, соответственно изменяется сопротивление датчика, таким образом получая форму электрического сигнала. Для повышения чувствительности измерения венозного наполнения требуются окклюзионные манжеты, как показано на рис. 2.9. Этот метод не дает надежных количественных данных о венозной

окклюзии, хотя дает качественные данные о функции конечности при венозной недостаточности.

Этот метод имеет некоторые преимущества при использовании дома или в условиях ограниченных ресурсов. Во-первых, он портативный, поскольку требуется только одна точка измерения. Во-вторых, это неинвазивно и требует минимальных навыков. Однако одной скрытой проблемой является использование ртути в некоторых датчиках; это ядовитый металл, и его не рекомендуется использовать в домашних условиях. Вместо них можно использовать новые электроды [58]. Более того, прибор просто измеряет изменения объема в ограниченном пространстве вокруг датчика. Другими словами, он ощущает изменения вокруг большого объема ткани.

1.2.2 Методы оценки кровенаполнения микрососудов

Фотоплетизмографическая визуализация

Метод ФПГ визуализации позволяет регистрировать изменение объемного кровенаполнения путем анализа ослабления, падающего на поверхность кожи излучения светодиода или лазера. Свет проникает в биологическую ткань, частично поглощается и рассеивается, частично достигает сосудов, в котором частично поглощается эритроцитами, а частично возвращается в приемник и формирует ФПГ-сигнал.

Применение метода двумерной фотоплетизмографии позволяет определять различные физиологические параметры: вариабельность ритма сердца, частоту дыхания, различные сосудистые нарушения и аллергии, определять уровня оксигенации.

К преимуществам метода двумерной ФПГ можно отнести:

- анализ распределения кровенаполнения в двумерной области;
- бесконтактный режим работы, позволяющий проводить регистрацию сигнала у пациентов с поражениями кожи;

– возможность регистрации большого количества физиологических параметрах, полезных при диагностике и мониторинговании заболеваний;

К ограничениям метода ФПГ-визуализации можно отнести:

– в более низком отношении сигнал/шум при регистрации отраженного сигнала камерой по сравнению с регистрацией с помощью фотодиода;

– в возможном влиянии на результаты отраженного излучения фона, детектируемого камерой, но не связанного с гемодинамикой объекта исследования;

– в меньшей универсальности выбора детектора камеры (по сравнению с фотодиодом), который, как правило, имеет неравномерную и меньшую спектральную чувствительность в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн по сравнению с видимым [59]

Лазерная доплеровская визуализация.

Метод лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) позволяет проводить непрерывное измерение перфузии. Известно, что кожное кровообращение неоднородно, и исследование небольшой области перфузии не обязательно дает репрезентативные данные для окружающей перфузии [60]. В настоящее время эта проблема решается путем сбора данных о кровотоке на большей площади.

Одной из модификация классического метода ЛДФ является метод лазерной доплеровской визуализации (ЛДВ). Этот метод имеет два основных преимущества по сравнению с классическим методом:

Кровоток измеряется на определенной площади, а не в одном месте, что позволяет избежать некоторых трудностей, связанных с изменчивостью от места к месту, присущих методу сигнального зонда. Таким образом, воспроизводимость может быть улучшена.

Во-вторых, лазерный луч является бесконтактным, в отличие от одиночного зонда, который предполагает прямой контакт с кожей и,

следовательно, может посредством этого контакта влиять на кровотоки посредством давления и артефактов движения [61].

Рисунок 13 иллюстрирует принципы, лежащие в основе метода LDI. Лазерный луч диаметром примерно 1 мм сканируется по ткани в двух измерениях с помощью движущегося зеркала. Сигнал рассеянного света анализируется для получения двумерного изображения кровотока. Полоса пропускания собранного сигнала варьируется в зависимости от скорости сканирования (мс/пиксель). Срез высоких частот (3–22 кГц) улучшает соотношение сигнал/шум, а срез низких частот (20–250 Гц) устраняет артефакты движения. Эта отсечка низкой частоты оказывает некоторое влияние на возможность измерения низкоскоростного кровотока; при низкой перфузии можно использовать более медленную скорость сканирования.

Метод ЛДВ нашел свое применение в широком спектре исследований поражения поверхности кожи, таких как термические и химические ожоги, воспалительные процессы, изъязвления и т.д. Также ЛДВ используется при изучении поражений мягких тканей.

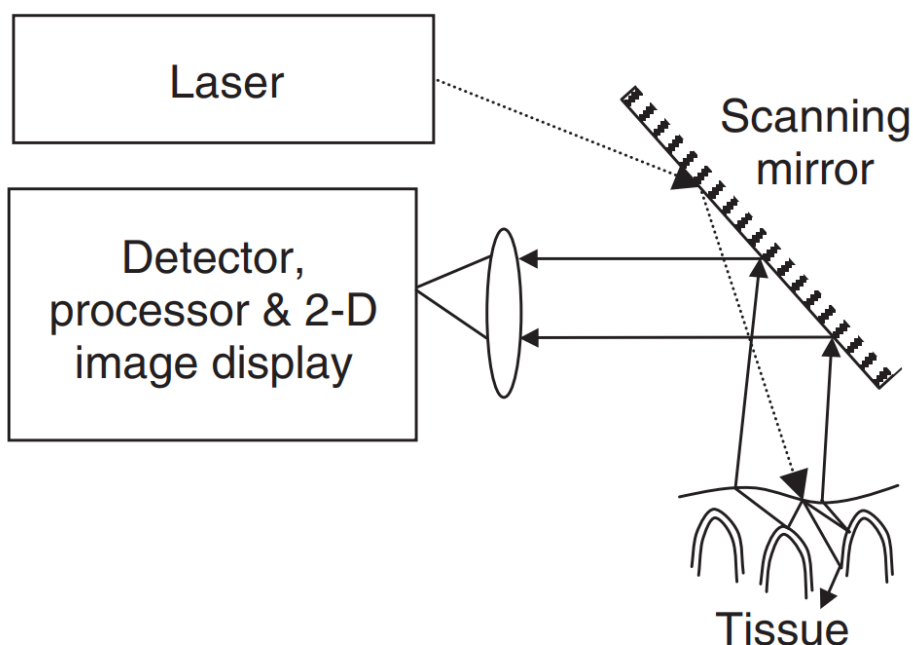


Рисунок 13. Схема устройства лазерного доплеровского сканирования [61]

К недостаткам метода ЛДВ можно отнести:

– Необходимость определения нулевой базовой линии, обусловленной биологическими особенностями каждого испытуемого;

– Невозможность прямого сравнения результатов при использовании лазера с несколькими длинами волн, т.к. свет с разной длиной волны проникает на разную глубину, может отображать разные сосуды и может иметь разные электрические и биологические нули;

– Необходимо учитывать цвет кожи испытуемого, т.к. более темная кожа в большей степени поглощает падающий на неё свет;

Спекл-контрастная визуализация

Лазерная спекл-контрастная визуализация (LSCI) — это быстрый, полноформатный, дешевый и относительно простой метод визуализации, который позволяет создавать двумерные карты перфузии больших поверхностей. LSCI основан на том принципе, что обратно рассеянный свет от ткани, освещенной когерентным лазерным светом, формирует на детекторе случайную интерференционную картину, так называемую спекл-картину, как показано на рисунке 14 [62].

Движение частиц внутри ткани вызывает колебания спекл-картины, что приводит к размытию изображений спеклов. Это размытие может быть связано с кровотоком, если колебания вызваны движением эритроцитов (эритроцитов). Современные системы LSCI теперь могут отображать кровоток (почти) в реальном времени в результате быстрого увеличения дешевой вычислительной мощности [62].

Спекл-контрастная визуализация широко применяется в ревматологии, для анализа кровотока у пациентов с болезнью Рейно и осложнениями, вызванными СД 2 типа. Помимо этого, LSCI-системы хорошо себя показывают при диагностике артрита суставов.

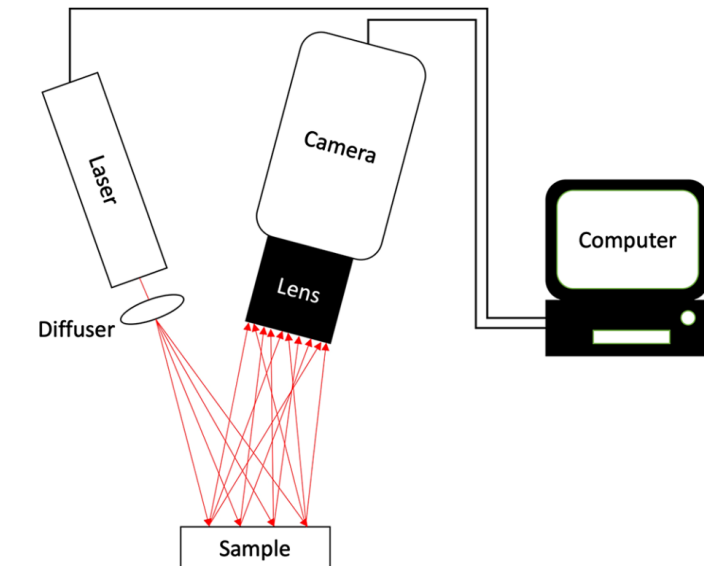


Рисунок 14. Схема установки для спекл-контрастной визуализации [62]

Ряд исследований отмечает возможность использования метода спекл-визуализации для оценки степени поражения тканей при ожоговых повреждениях. LSCI сравнивается с методом лазерной доплеровской визуализации. К преимуществам спекл-визуализации относят низкую цену, простоту использования и короткое время сбора данных.

Помимо представленных выше сфер спекл-контрастная визуализация находит применение в офтальмологии, неврологии, дерматологии и хирургии [63-68].

К ограничениям метода LSCI можно отнести:

- Чувствительность метода к артефактам движения исследуемых тканей;
- Сложность в сопоставлении данных, полученных от разных пациентов;
- Невозможность объективной интерпретации результатов.

1.3 Исследование периферической гемодинамики конечностей с помощью нагрузочных тестов

В настоящее время разработано и введено в практику большое количество различных функциональных проб. По степени влияния на физиологическое состояние испытуемого – высокоинтенсивные и низкоинтенсивные. Высокоинтенсивные пробы, к которым можно отнести различные физические упражнения, такие как бег, приседания, велотренажер и т.д., приводят к учащению сердцебиения, росту температуры тела, что может быть нежелательной реакцией при работе с определенными группами испытуемых.

К низкоинтенсивным пробам можно отнести окклюзионную пробу, дыхательную пробу, гравитационную пробу и тепловую пробу. Однако некоторые вариации данных проб также могут оказаться нежелательными при определенных условиях. Так вариация дыхательной пробы – проба с задержкой дыхания, может не подойти для испытуемых старшей возрастной категории. Тепловая проба с полным нагреванием тела может негативно влиять на пациентов с поражениями периферической гемодинамики. Гравитационная проба, заключающаяся в изменении положения всего тела может быть неприменима при поражении суставов.

Специфика работы с пациентами с диагнозом АГ накладывает ограничения в выборе нагрузочных проб. Повышенное артериальное давление и нарушение функционирования механизмов регуляции периферического тонуса сосудов может привести к нежелательной реакции как на высокоинтенсивные нагрузочные пробы, так и на некоторые вариации низкоинтенсивных проб. Таким образом целью в данном разделе явился поиск подходящих для применения в группе пациентов с АГ низкоинтенсивных нагрузочных проб.

1.3.1 Окклюзионная проба

Окклюзионная проба (ОП) (манжеточная проба, или проба с реактивной гиперемией) является хорошо зарекомендовавшим себя методом неинвазивной оценки функции периферических микрососудов и мощным предиктором общей и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [69]. В своей простейшей форме ОП заключается в кратковременной блокировке артериального и/или венозного кровотока в сосудах конечности с одновременным наблюдением состояний до, во время и после окклюзии (рис. 15).



Рисунок 15. Реакция реографического сигнала на проведение окклюзионной пробы.

Во время проведения окклюзионной пробы механизм воздействия на организм заключается в следующем: с помощью манжеты, давление в которой повышается выше систолического, достигается временное блокирование артериального притока и венозного оттока. После того, как манжета снимается и окклюзия прекращается, происходит резкое увеличение скорости кровотока.

Считается, что ключевую роль в развитии потокзависимой вазодилатации и постокклюзионной гиперемии играют увеличение напряжения сдвига во время периода ишемии и перекрытие кровотока во время окклюзии.

С помощью определенного инструментального метода оценивается реакция сосудов на вазодилататоры, такие как NO (оксид азота), EDHF (эндотелиальный фактор гиперполяризации) и PGI₂ (ингибитор тромбоксана).

Величина этой реакции прямо пропорциональна количеству выработанных вазодилататоров.

На основе величины вазодилататорного ответа делается вывод о наличии (или отсутствии) дисфункции эндотелия и рисков развития атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и др. [70]

Оценка реакции на окклюзионную пробу может производиться путем регистрации различных физических и химических характеристик. Для анализа реакции кровотока в крупных сосудах широко применяются методы УЗИ сканирования [71, 72], анализа динамики биоимпеданса [27], методы сфигмографии. Анализ микрокровотока осуществляется методами лазерной доплеровской флуометрии [73], фотоплетизмографии и термометрии [74].

1.3.2 Дыхательная проба

Одной из нагрузочных проб, широко распространенных в области анализа кровотока макро- и микрососудов, является дыхательная проба. Термин «дыхательная проба» является обобщающим названием группы тестов, заключающихся в воздействии на систему циркуляции крови посредством изменения естественного ритма дыхания человека. К дыхательным пробам можно отнести пробу с глубоким вдохом (deep inspiratory gasp), пробу с задержкой дыхания (breath hold test), тест с гипервентиляцией легких (hyperventilation test) и других проб, связанных с модуляцией дыхания.

Основой метода применения дыхательной пробы является тот факт, что дыхание вызывает как парасимпатические, так и симпатические реакции, причем последние частично опосредованы изменениями артериального давления. Поэтому дыхание используется для индукции физиологических изменений вегетативной функции и тестирования чувствительности барорефлекса [75]. Известно, что чем больше дыхательный маневр, тем

сильнее реакция [76]. Кроме того, было показано, что такие маневры, как внезапный глубокий вдох (или вздох), вызывают внезапное характерное изменение кровотока в пульпе пальца из-за вазоконстрикции большого количества атриовентрикулярных шунтов в этом месте. Также были продемонстрированы большие изменения периферического пульса синхронно с изменениями режима дыхания [76].

Дыхательная проба также используется для оценки целостности периферических симпатических нервов и, следовательно, полезна для характеристики симпатического вазомоторного рефлекса/ Кроме того, из-за его воспроизводимости он использовался для характеристики взаимосвязи между симпатически опосредованным снижением кожного кровотока и его последующим влиянием на температуру кожи [77]. Основные изменения, которые могут позволить легко оценить температурные реакции кожи при ряде состояний (например, феномен Рейно). Другие использовали этот тест для определения вазомоторных реакций кожи большого пальца стопы у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (NIDDM). По сравнению со здоровым контролем эти ответы были заметно снижены, что указывает на возможную роль в оценке недостаточности периферических симпатических нервов у пациентов с диабетом.

1.3.3 Гравитационная проба

Гравитационная проба – нагрузочная проба с изменением положения тела полностью или отдельной конечности, является широко распространенным способом нагрузочного тестирования механизмов авторегуляции кровотока. В настоящее время существуют различные вариации гравитационной пробы: изменение положения тела, изменение положения отдельной конечности, применение наклонного стола.

Резкое изменение положения вызывает изменение артериального и пульсового давления, а также активацию артериальных барорефлексов.

Меньшее изменение положения изменяет венозный объем и активирует венозные барорефлексы. Когда двигается только конечность, эти барорефлексы не активируются. Вместо этого при повышении венозного трансмурального давления на 25 мм рт. ст. (например, при опускании конечности) кровоток снижается на 50%. Это резкое снижение кровотока часто называют веноартериолярным рефлексом [78]. Эта реакция существует во всех тканях конечностей, включая подкожно-жировую клетчатку, мышцы и кожу; следовательно, это важный сосудорегулирующий механизм. Около 45% изменений системного сосудистого тонуса при вертикальном наклоне могут быть вызваны этой реакцией, а остальные 55% вызваны рефлекторными механизмами, вызванными разгрузкой барорецепторов [79].

Существование и значение рефлекса не вызывает сомнений, но механизм этого «рефлекса» неясен. Исследователи пытались определить нервный путь, ссылаясь на сохранность рефлекса при острой спинальной блокаде, но исчезающую после симпатэктомии [79]. Они предположили адренергический механизм, поскольку веноартериолярный рефлекс блокировался или заметно снижался при местных инъекциях фентоламина [80]. Хенриксен и его коллеги пришли к выводу, что основной нервный путь был аксонным рефлексом, и они представили явно убедительные доказательства. Ответ блокируется местным анестетиком без нарушения вазомоторной функции [79].

Более поздние тщательные исследования ставят под сомнение роль аксонного рефлекса. В работе [81] отмечается, что ни один из множества антиадренергических препаратов не оказывает существенного влияния на рефлекс. Эти данные не подтверждают адренергический механизм. Пресинаптическая блокада окончаний симпатических нервов внутрикожным бретилием не влияла на ответ, исключая роль как норадреналина, так и любого медиатора, высвобождаемого совместно. Недавние исследования показывают, что симпатические сосудосуживающие нервы не требуются для веноартериолярного рефлекса.

В работе [82] на примере гравитационной пробы с опусканием ноги было продемонстрировано наличие реакции контралатеральной конечности на пробу во всех основных диапазонах, в которых проявляются механизмы регуляции кровообращения.

Сопутствующее снижение перфузии вместе со снижением миогенной и нейрогенной активности очевидно, хотя и менее выражено, чем в зависимой конечности. Снижение сердечной деятельности опять-таки связано с уменьшением передачи колебаний артериального давления на периферический кровоток, что, в свою очередь, может быть объяснено вазодилатацией, вызванной снижением симпатической активности и повышением NO_d. Здесь дыхательная активность реагировала противоположно тесту стопы. Это не редкость и может быть результатом спектральной интерференции миогенной активности, поскольку обе они частично перекрываются в частотном спектре. Тем не менее, этот общий перфузионный ответ, зарегистрированный в обеих конечностях, и, в частности, в покоящейся стопе после вызова веноартериального рефлекса в противоположной стопе, действительно предполагает центрально-опосредованный нейрогенный ответ. Хотя мы не можем заключить, является ли этот ответ адренергическим по своей природе или нет, он, вероятно, вызван внезапной интенсивной миогенной и эндотелиальной кооперацией, зарегистрированной в зависимой конечности, и является ответом на регуляцию физиологии регионарного кровообращения. Сложная взаимосвязь между эндотелиальной, миогенной и нейрогенной активностью становится все более очевидной [83], и эти результаты могут быть другим выражением этой кооперации. выявляется спектральным разложением при помощи функции непрерывного вейвлет-преобразования сигналов фотоплетизмографии от обеих конечностей во время вено-артериального рефлекса.

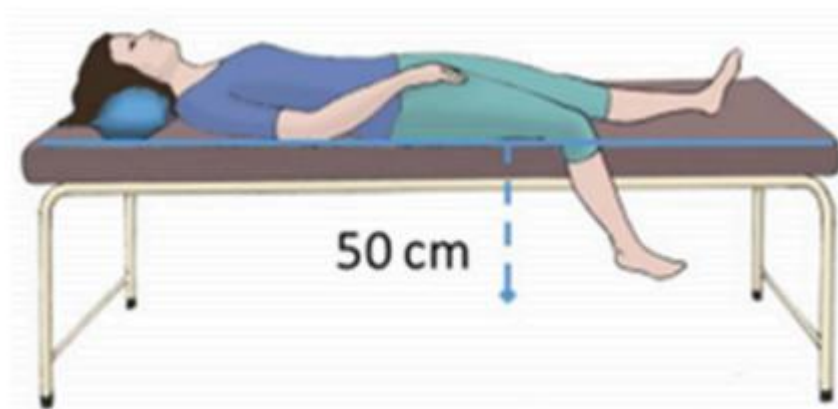


Рисунок 16. Гравитационная проба с опусканием ноги [82]

1.3.4 Тепловая проба

Традиционно тепловая проба проводится путем нагревания области исследования до 40-45°C в течение нескольких минут. В ответ на увеличение локальной температуры кожного покрова кожные кровеносные сосуды расширяются за счет локальных температурно-зависимых механизмов. При локальном согревании кожи локальный кожный кровоток увеличивается прямо пропорционально достигнутой температуре, при этом максимальный локальный кровоток достигается при выдерживании температуры 42°C в течение 35–55 мин [84].

Прямое нагревание кожи вызывает расширение сосудов в зависимости от степени и скорости локального нагревания [85]. Когда локальная температура быстро повышается до 42°C и затем поддерживается на этом уровне, кожный кровоток в этой области обычно увеличивается до своего максимума [86]. Это наблюдение само по себе важно для характеристики данной области кожи, поскольку оно описывает кровообращение в этой области при полностью расслабленных гладких мышцах кожных сосудов и, следовательно, не зависит от незначительных различий в вазомоторной активности, наблюдающихся при субмаксимальной вазодилатации. В связи с этим локальное нагревание до 42°C часто применяется для нормализации реакции кровотока в ходе эксперимента, что позволяет проводить сравнение

показателей кровотока между различными участками и субъектами или группами субъектов. Такая практика особенно уместна при использовании лазерной доплеровской флоуметрии для мониторинга кожного кровотока, поскольку высокая пространственная разрешающая способность этого метода может приводить к значительным различиям между исходными показателями кровотока и его абсолютным увеличением в ответ на определенный стимул [87]. Нормализация до максимальной вазодилатации очень похожа на использование максимального потребления кислорода в качестве нормализующей характеристики сердечно-сосудистой реакции на динамическую нагрузку. Предостережение относительно использования нагревания до 42°C для максимального расширения сосудов кожи заключается в том, что вмешательство в систему оксида азота (NO) может предотвратить полное расслабление гладкой мускулатуры сосудов из-за ее участия в качестве одного из механизмов расширения сосудов.

Субмаксимальное локальное нагревание кожи вызывает характер реакции, характеризующийся ранним кратковременным пиком кожного кровотока, за которым следует длительная фаза плато и, в конечном счете, возврат кровотока к уровням предварительного нагревания [85]. Как обсуждается ниже, NO-система, адренергические нервы и сенсорные нервы играют роль в достижении этого паттерна реакции. Рисунок 17 показывает концептуальную схему механизмов сосудорасширяющего ответа на местное нагревание кожи, как они понимаются в настоящее время.

Тепловая проба применяется для оценки функционирования местных механизмов регуляции кровотока в коже, что может быть полезно при диагностике венозной недостаточности, болезни Рейно и диабетических ангиопатий среди других заболеваний. Общая оценка состояния регуляторных механизмов проводится на основе анализа основных параметров реакции (максимальное значение показателя кожного кровотока, время до достижения максимума и общий характер кривой).

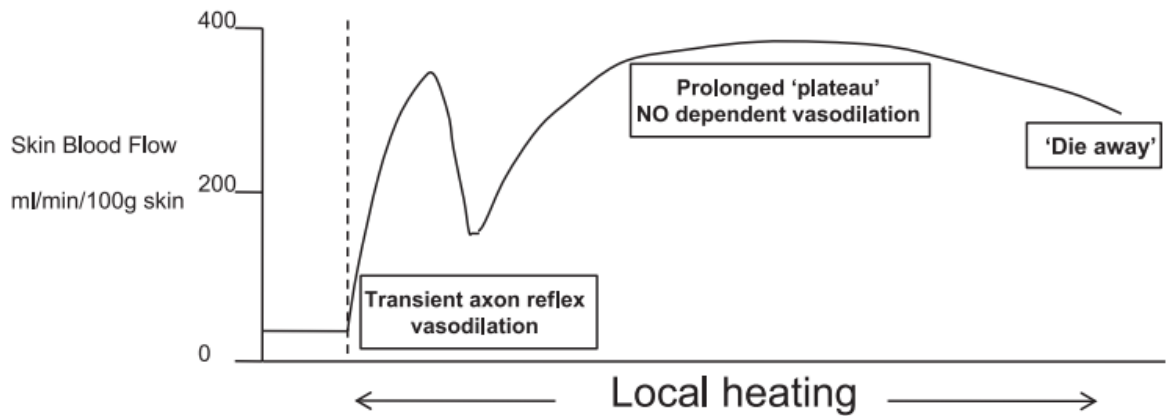


Рисунок 17. Кожно-сосудистая реакция на быстрое локальное нагревание кожи. Модель реакции кровотока на местное нагревание: ранняя переходная вазодилатация (аксон-рефлекс), плато вазодилатации, феномен «угасания». [88]

В первые минуты воздействия температуры характер нарастания показателя кожного кровотока (крутизна кривой) в основном определяется нейрогенными факторами, которые по мере дальнейшего нагревания уступают место метаболическим, в частности, NO. Амплитудно-частотный анализ ритмов позволяет более дифференцированно оценивать состояние миогенных, нейрогенных и эндотелиальных механизмов тепловой вазодилатации [88].

1.4 Сравнительный анализ исследований периферической гемодинамики совместно методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии

Одним из первых исследований, направленных на совместное использование методов импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии [89] направлено на установления факта связи изменений объема сосуда с изменением проводимости, регистрируемым методом реографии. В результате работы сделан вывод о возможности анализа динамики объема исследуемого участка сосуда по динамике импеданса.

Также демонстрируется соответствие форм волн импеданса и скорости, как показано на рисунке 18. Синхронность записи обеспечивается параллельной регистрации электрокардиограммы. Авторами отмечается нарушение подобной синхронности при регистрации данных пациентов с различными заболеваниями артерий.

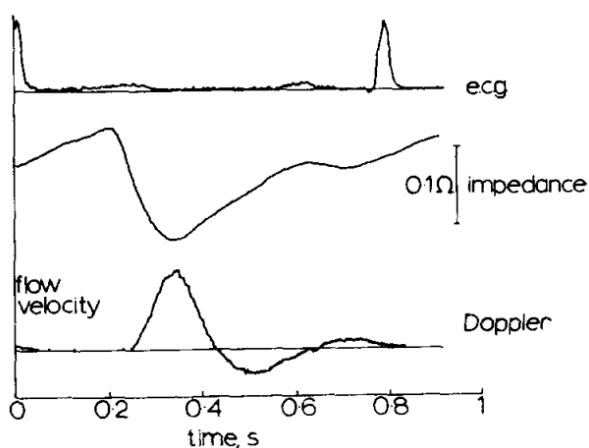


Рисунок 18. Сопоставление форм волн скорости и импеданса, полученных с задней большеберцовой артерии [89].

В настоящее время существуют работы, в которых основными методами исследования выступают методы ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии. Комплекс методов рассматривается: при анализе состояния периферических сосудов кисти [90]. В данной работе авторы проводили оценку функционального состояния периферических сосудов с использованием тепловой пробы. Отмечается, что метод ультразвуковой доплерографии менее чувствителен к динамическим изменениям

функционального состояния периферических сосудов, но более чувствителен к изменению скоростных показателей.

Оценка реакции организма на продолжительное нахождение в условиях низкой температуры, рассматриваемая в работе [91] позволила провести оценку показателей, характеризующих центральное и периферическое кровообращение, и определить, какой вариант воздействия, постоянное и периодическое воздействие холода, представляет собой большую нагрузку на систему кровообращения.

Использование методов импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии позволяет проводить оценку величины скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [92]. Реализация параллельной записи двумя методами позволила разработать конфигурацию реографических электродов, лучшим образом позволяющую определять СРПВ.

Большой интерес исследователей наблюдается к вопросу диагностики патологий кровообращения нижних конечностей, таких как тромбоз глубоких вен, ишемия сосудов, осложнения сахарного диабета [91-95].

Выводы:

1. Проведенный анализ литературы показал, что методы импедансной реографии и импедансной реографии являются актуальными активно развивающимися методами, привлекающими интерес исследователей со всего мира;

2. В настоящее время разработан и введен в практику широкий спектр различных нагрузочных проб. Функциональные пробы характеризуются различной степенью воздействия на состояние испытуемых, в связи с чем актуальной задачей является разработка комплексов нагрузочных проб с учетом специфики исследуемой группы;

3. Развитие методов получения и анализа экспериментальных сигналов позволит найти новые приложения для данных методов в области исследования патологий кровообращения;

4. В большинстве случаев колебания скорости кровотока и объема сосуда исследуются как альтернативные методы для диагностики различных нарушений в системе кровообращения. Явная связь между парой сигналов не устанавливается. В частности, не определена временная задержка между основными компонентами волн (систолической, диастолической).

2. Разработка алгоритмов выделения значимой информации из экспериментальных сигналов в методах ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии

2.1 Анализ спектра сигнала ультразвуковой доплерографии

Несмотря на развитие доступных устройств ультразвукового доплеровского сканирования, остается ряд нерешенных задач, связанных с получением и обработкой ультразвуковых данных. Одной из таких задач является разработка метода анализа доплеровского сигнала, позволяющего производить оцифровку, сохранение и численную обработку экспериментальных данных. Трудности с решением этой задачи возникают вследствие того, что большинство ультразвуковых комплексов исследования, созданных для медицинского использования, не имеют возможности прямого экспорта данных в память ПК.

Ультразвуковой диагностический аппарат GE Vivid T8, GE Healthcare, США стоимостью 3.5 млн. руб. предлагает кинопетлю длительностью 290 с или 2200 кадров. Ультразвуковой сканер ALOKA ProSound F37, Fujifilm Hitachi, Япония стоимостью 1.5 млн. руб. имеет возможность записи кинопетли в 1650 кадров (33 секунды при частоте записи 50 кадр/с). Ультразвуковой аппарат экспертного класса Mindray M9, Mindray, Китай стоимостью 2.5 млн. руб. обладает функционалом записи кинопетли в 2000 кадров или 30 секунд видеозаписи. Таким образом ни один прибор в диапазоне до 10 млн. руб не позволяет проводить анализ более одно колебания с периодом в 200с (эндотелиальный диапазон колебаний).

Вторым вопросом, освещаемом в данной главе является анализ спектра частот доплеровского сдвига. Помимо данных о скорости кровотока, доплеровский спектр также содержит яркостную информацию, которая показывает относительное количество эритроцитов, обладающих той или иной скоростью. Поэтому при анализе спектра можно также определить гистограмму, которая показывает распределение количества эритроцитов по скоростям в каждый момент времени. Данная информация может быть

полезна при оценке параметра средней скорости кровотока. Согласно математической модели течения несжимаемой жидкости средняя скорость потока, в соответствии с уравнением 10, равна половине максимальной скорости [96], однако в зависимости от профиля кровотока, представленного ранее в главе 1, соотношение максимальной и средней скоростью может меняться.

Измерения скорости кровотока в конечностях проводились с использованием портативного ультразвукового аппарата Edan U50 производства компании Instruments Inc. Для исследования кровотока в лучевой артерии ультразвуковой аппарат был оснащен датчиком L1042UB с частотой от 3,5 до 11,5 МГц. Основные характеристики датчика приведены в таблице 1. Сигнал регистрировался в В-режиме с определением положения сосуда в режиме цветного Доплера. Встроенное ПО ультразвукового аппарата позволяет записывать данные длительностью 25 секунд с частотой 50 кадров в секунду, что недостаточно для качественного и статистически значимого анализа исследуемого сигнала.

Таблица 1. Основные характеристики датчика L1042UB

Параметр	Диапазон	Точность
Диапазон глубины изображения	1,9–10,8 см	±5%
Толщина среза	3мм	—
Ошибка расчета скорости	—	±10%

Для анализа длительных записей ультразвуковой скорости была спроектирована и разработана программа оцифровки изображений, получаемых в ходе регистрации ультразвуковых доплерограмм и выделения из изображений сигнала ультразвуковой скорости. С целью осуществления оцифровки ультразвукового сигнала УЗИ-аппарат Edan U50 при помощи VGA-HDMI конвертера подключался к плате видеозахвата, подключенной к ПК. При помощи программы OBS studio выбиралось окно записи,

представленное на рисунке 19, и осуществлялась запись с частотой кадров, соответствующей частоте обновления дисплея УЗИ-аппарата.



Рисунок 19. Захватываемое окно УЗИ-аппарата.

После окончания записи полученный ролик покадрово трансформировался в набор изображений. Для выделения изображений необходимых для формирования оцифрованной записи и проведения процедуры оцифровки была написана программа на языке Python. Алгоритм, реализуемый в программе, заключался в определении границ спектра частот доплеровского сдвига на записанном экране, с использованием принципа пороговой фильтрации, и преобразовании амплитуды полученного сигнала из пикселей в см/с (рис. 20).

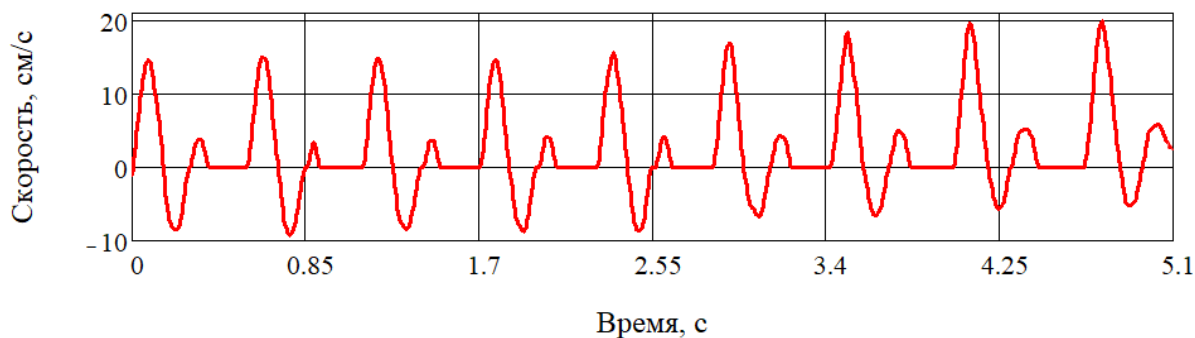


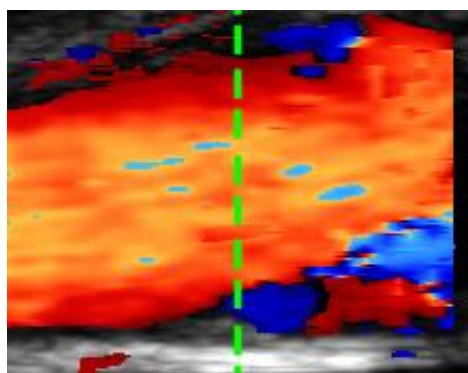
Рисунок 20. Оцифрованная запись сигнала ультразвуковой скорости

С использованием итогового алгоритма записи-оцифровки можно проводить анализ записей ультразвуковой скорости неограниченной длины, что полезно при анализе низкочастотных колебаний с периодом колебания 200 – 300 секунд. Результаты анализа оцифрованных данных представлены в работе [27]

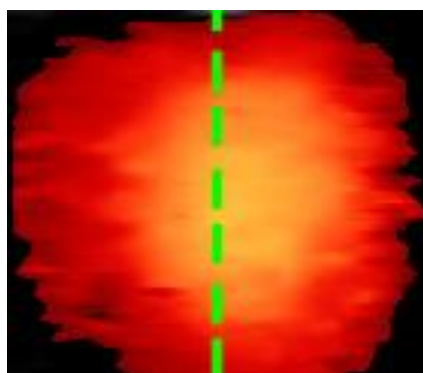
При движении крови скорость форменных элементов крови в поперечном сечении сосуда распределена неоднородно. В центре сосуда скорость эритроцитов максимальна, в пограничной области кровь-стенка сосуда – скорость минимальна, т.е. профиль скорости имеет параболический вид. Профиль распределения форменных элементов крови оценивался по продольному (рисунок 21а) и поперечному (рисунок 21б) срезу сосуда в color-режиме УЗИ-аппарата. Анализ сечения профиля показывает распределение скоростей близкое к параболическому распределению (рисунок 22).

Из информации, представленной в работе [52] можно сделать вывод о том, что большинство эритроцитов движутся со скоростью, составляющей от 40 до 60% от их максимальной скорости. В связи с этим, при доплерографии, график максимальной скорости кровотока $v_{max}(t)$ может отражать гемодинамику только малой части эритроцитов, которые находятся ближе к центру сосуда.

Допплеровский спектр кровотока, кроме информации о скорости, также содержит яркость, которая отражает относительное количество эритроцитов с определенной скоростью (см. рис. 3). Это означает, что при анализе спектра можно определить гистограмму, показывающую распределение количества эритроцитов по различным скоростям в любой момент времени.

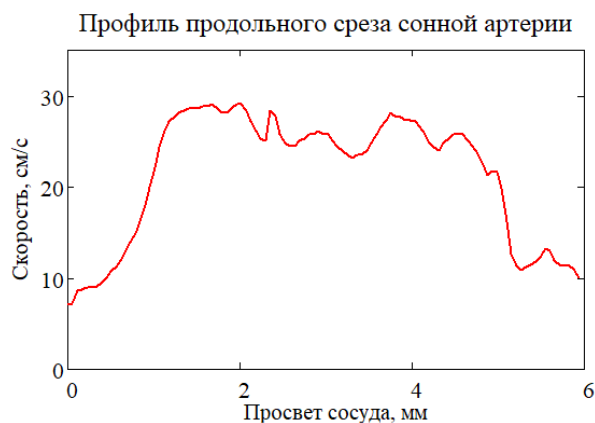


а

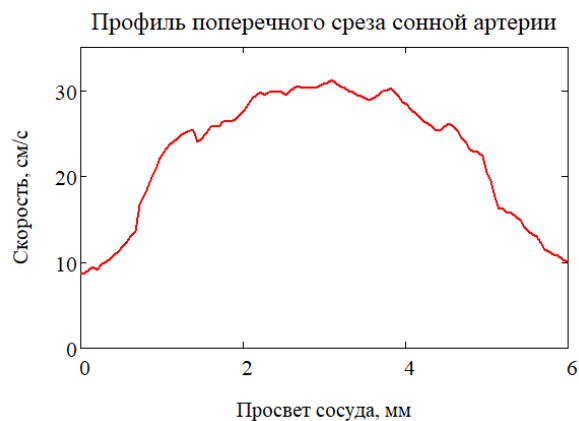


б

Рисунок 21. Профиль сосуда в color-режиме сканирования, пунктирная линия обозначает сечение, в котором анализировалась интенсивность цветового профиля: а – продольный срез, б – поперечный срез.



а



б

Рисунок 22. Распределение скорости течения крови в сечении сонной артерии: а – продольный срез, б – поперечный срез.

Для более полного описания в данном исследовании проводился анализ распределения скоростей в экспериментальном спектре, для чего рассматривалось сечение спектра в момент времени, соответствующий систолическому пику (рис. 23).

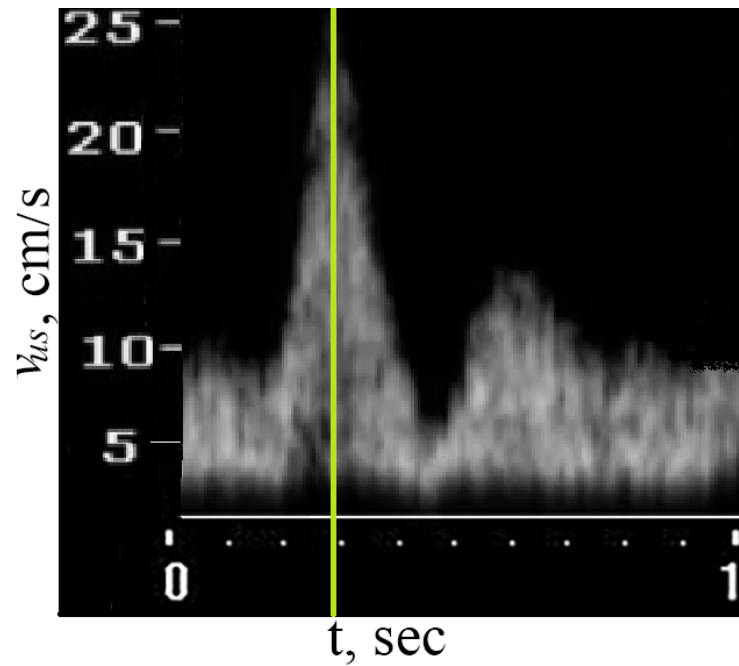


Рисунок 23. Спектрограмма доплеровского сдвига частоты ультразвукового сигнала за период сердечного цикла. Вертикальной линией обозначено сечение, в котором анализировалось распределение эритроцитов по скоростям (см. рис. 24).

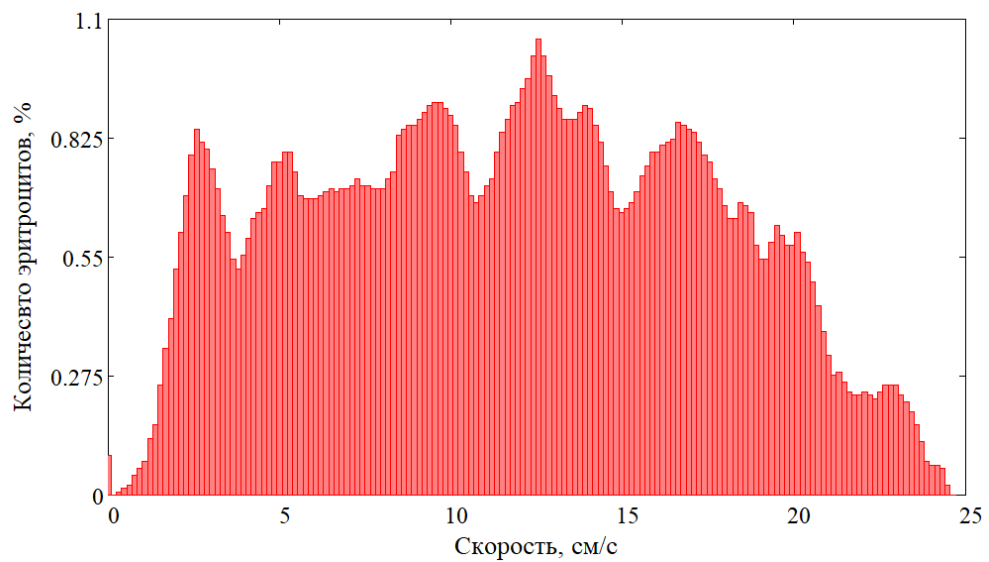


Рисунок 24. Пример гистограммы распределения доплеровской скорости движения эритроцитов в сосуде (лучевой артерии) в момент времени, соответствующий систолическому пику (см. рис. 23)

Рисунок 24 демонстрирует неоднородность распределения эритроцитов по скоростям. Средняя высота столбцов диаграммы в диапазоне скоростей от 5 до 20 см/с вдвое выше средней высоты в диапазоне более 20 см/с. Исходя из этого рационально использовать среднюю скорость $v_{avg}(t)$, которая может быть получена как взвешенное значение скоростей:

$$v_{avg} = 0,01 \sum_{n=1}^N v_n \cdot C_n \quad (6)$$

где v_n – распределение скоростей эритроцитов в спектре доплеровского смещения; C_n – весовой коэффициент, описывающий процентное отношение количества эритроцитов, обладающих конкретной скоростью, к общему числу эритроцитов; n – количество дискретных значений разбиения скорости кровотока. Коэффициент 0,01 в выражении (6) позволяет перевести скорость из см/с в м/с.

В математической модели параболического профиля скорости, представленного в работе [96] объемный расход жидкости Q через поперечное сечение трубы, выражается как:

$$Q = \frac{-2\pi \Delta p}{4\mu \Delta z} \int_0^R (R^2 - r^2) r dr = -\frac{\pi \Delta p}{8\mu \Delta z} R^4 \quad (7)$$

где μ – вязкость крови, Δp – разность давлений на входе и выходе трубы, Δz – длина трубы, R – радиус трубы, r – расстояние от оси трубы.

Максимальную скорость на оси трубы определена как частное решение уравнения Навье-Стокса как:

$$(v_z)_{max} = -\frac{1}{4\mu} \frac{\Delta p}{\Delta z} R^2 \quad (8)$$

Среднюю скорость жидкости v_{cp} через объемный расход Q определяется как:

$$v_{cp} = Q/S \quad (9)$$

где S – площадь поперечного сечения трубы, $S = \pi R^2$

Используя (7) и (8) соотношение средней и максимальной скоростей определяется как соотношение равное 1/2:

$$v_{\text{cp}} = -\frac{1}{8\mu} \frac{\Delta p}{\Delta z} R^2 = \frac{(v_z)_{\text{max}}}{2} \quad (10)$$

Для проверки соответствия средней скорости экспериментального сигнала математической модели проводилось вычисление средневзвешенной скорости кровотока для двух испытуемых с различным характером профиля доплеровского сдвига частоты: заполненный спектр, полученный в состоянии физического и эмоционального покоя (рисунок 25) и незаполненный спектр (рисунок 26).

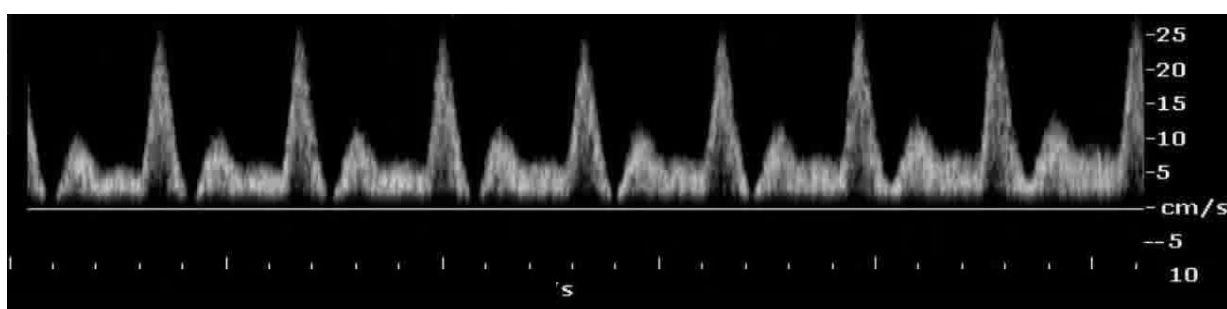


Рисунок 25. Участок доплерограммы испытуемого с заполненным спектром

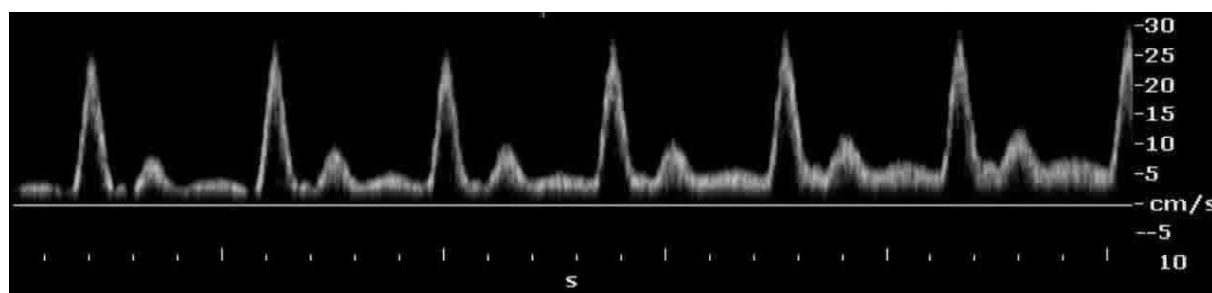


Рисунок 26. Участок доплерограммы испытуемого с незаполненным спектром.

Разница в величинах между средневзвешенной скоростью и половиной максимальной скорости кровотока, как показано на рисунке 27, в среднем составляет 14% или 0,7 см/с, что можно трактовать как незначительное отклонение от модельного сигнала. Рисунок 28 демонстрирует сопоставление пары сигналов половина максимальной скорости – средневзвешенная

скорость для незаполненного спектра. Разница пары сигналов для незаполненного спектра составила в среднем 36% или 1,4 см/с, что можно трактовать как значительное отклонение от модельного представления средней скорости кровотока.

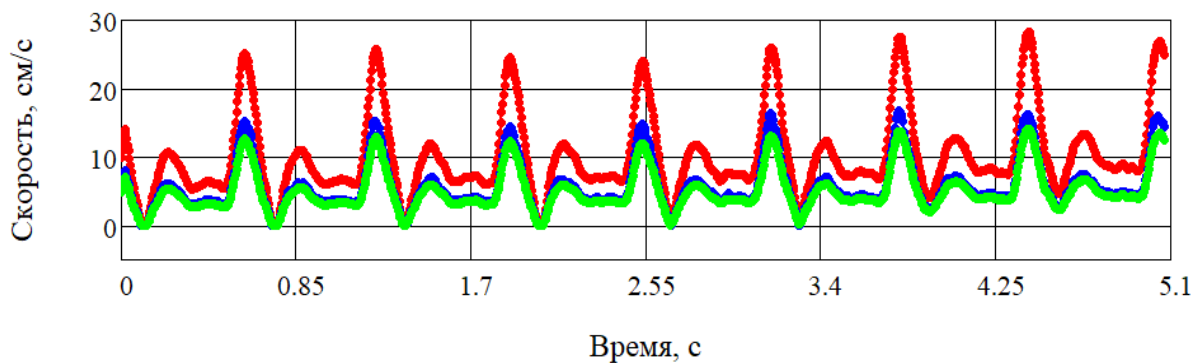


Рисунок 27. Сопоставление максимальной скорости движения эритроцитов (красная кривая), средневзвешенной скорости движения эритроцитов (синяя кривая) и половины максимальной скорости (зеленая кривая) для случая заполненного спектра.

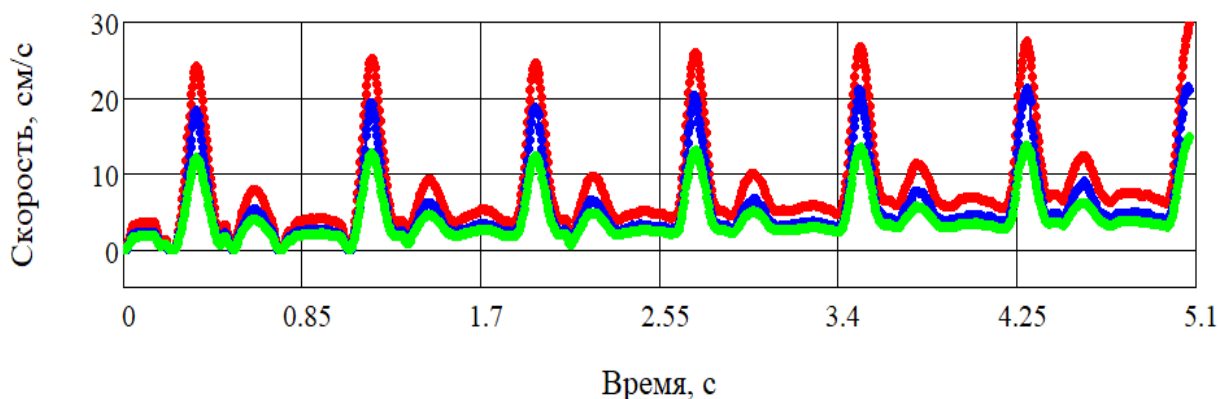


Рисунок 28. Сопоставление максимальной скорости движения эритроцитов (красная кривая), средневзвешенной скорости движения эритроцитов (синяя кривая) и половины максимальной скорости (зеленая кривая) для случая незаполненного спектра.

2.2. Декомпозиция волны реографического объема

Сигнал импедансной реографии состоит, как показано в главе 1, из двух главных компонент: низкочастотные колебания — колебания базового

импеданса, высокочастотные колебания – пульсовая составляющая. В случае анализа динамики формы пульсового колебания реографического объема при проведении нагрузочных проб компонент базального импеданса оказывается избыточным.

В данной главе пойдет речь об алгоритме разделения экспериментального сигнала на 2 компоненты: высокочастотная АС-компонента, отражающая пульсовые колебания реографического объема, и ДС-компонента, отражающая изменение базового импеданса. Второй задачей алгоритма декомпозиции является выделение из АС-компоненты реографического объема огибающих основных реографических пиков: систолического, диастолического и дополнительного пика, появляющегося в позднюю систолу.

Для регистрации сигнала импедансной плетизмографии в данном исследовании использовался реографический аппарат “Мицар-РЕО”, произведенный компанией “Мицар”, Санкт-Петербург, Россия. Параметры измерительного тока: сила 0,5 мА, частота 50 Гц, частота дискретизации сигнала 500 Гц. Накладные электроды специальной конструкции, изготовленные для данного эксперимента, состояли из двух круглых пластин из нержавеющей стали на пластиковой основе. (рис. 29).

Сигнал реографического объема снимался с проекции лучевой артерии в области лучезапястного сустава правой руки. Данная область отличается близким расположением кровеносного сосуда к поверхности кожи и низкой жировой прослойкой. Такой подход позволил рассматривать получаемый в ходе проведения реографического исследования сигнал, как сигнал, в большей степени отражающий пульсовые изменения кровенаполнения участка лучевой артерии.



а



б

Рисунок 29. Электроды для локального измерения сигнала импедансной реографии: а – накладной электрод, б – область наложения электрода.

Алгоритм разделения записей реографического объема на АС и DC компоненты заключался в разделении исходного сигнала на кардиоциклы, поиск локальных минимумов в каждом кардиоцикле и вычитании кривой локальных минимумов из исходного сигнала. Как показано на рисунке 30 границы кардиоцикла определялись по первой производной сигнала импедансной реографии. После разделения кривой реографического объема на кардиоциклы определялась точка минимума пульсовой волны и строилась огибающая минимумов всего сигнала (рисунок 31). На последнем этапе алгоритма из исходного сигнала вычитается огибающая минимумов и формируется АС кривая, отражающая пульсовые колебания исследуемого участка (рисунок 32).

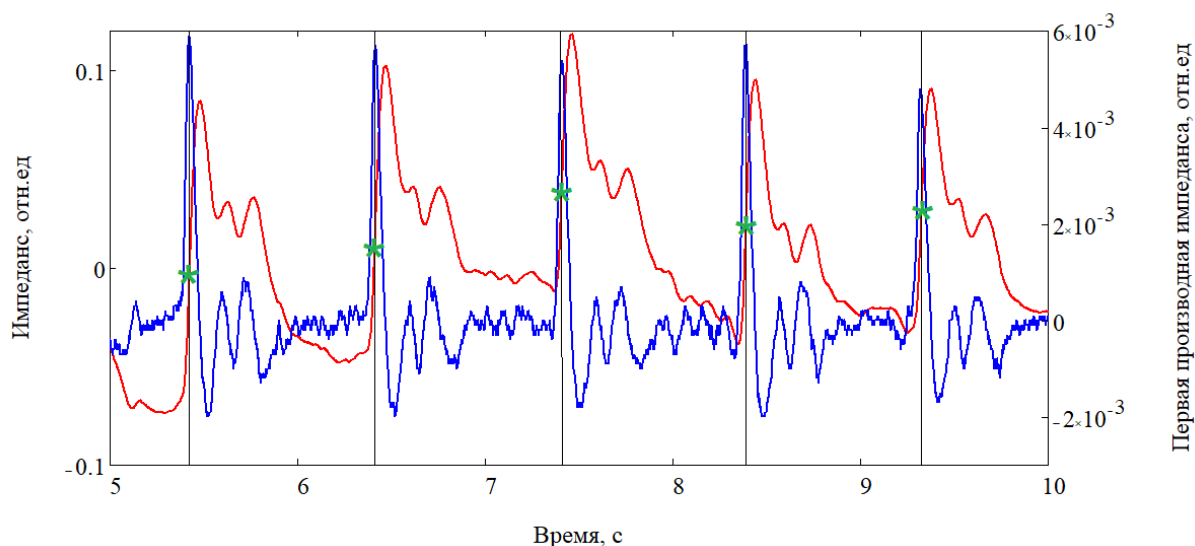


Рисунок 30. Применение первой производной реографического сигнала для определения границ кардиоциклов

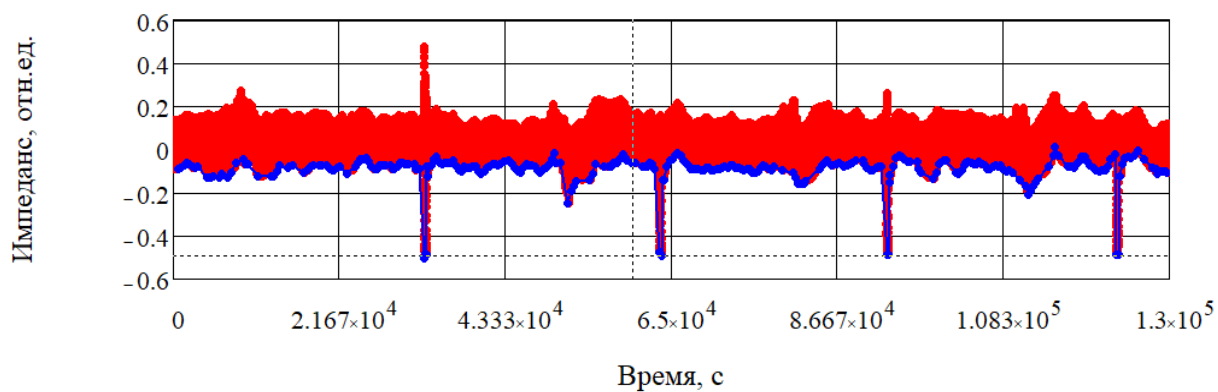


Рисунок 31. Исходный сигнал реографического объема. Синяя кривая – огибающая минимумов кривой реографического объема

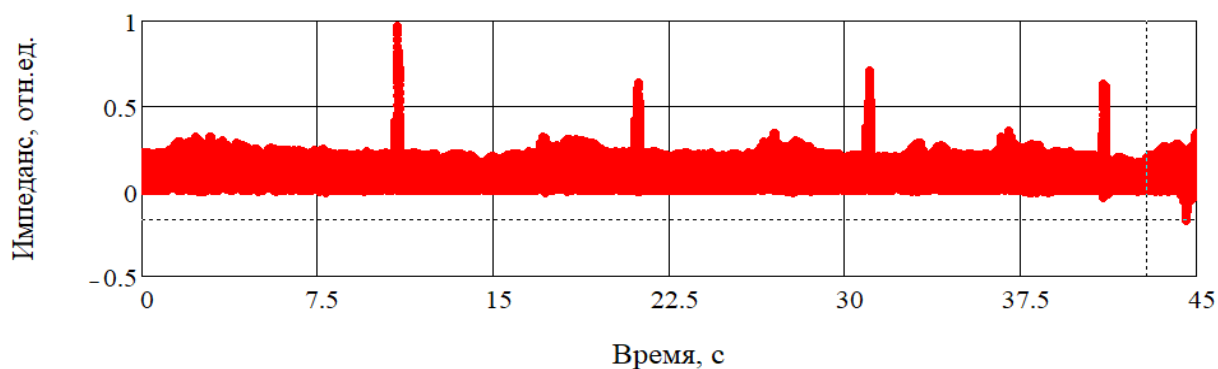


Рисунок 32. АС компонента – высокочастотная компонента кривой реографического объема

Полученная в результате работы АС-компонента позволяет проводить анализ реакции пульсовой компоненты на проведение различных нагрузочных проб. Формирование АС сигнала также позволяет проводить сравнение реографического сигнала с методами, сигнал которых содержит только пульсовую компоненту, как например ультразвуковой доплеровское сканирование. Результаты приложения алгоритма выделения АС компоненты представлены в работе [98].

Дальнейшая декомпозиция АС компоненты сигнала реографического объема заключалась в определении в каждом кардиоцикле точек, соответствующие основным характерным пикам реографического колебания. Таким образом выделялись огибающие систолических пиков, диастолических пиков и дополнительных пиков, возникающих в позднюю систолу (рис. 33). Выделенная огибающая систолических пиков далее рассматривается как кривая изменения объема исследуемого сегмента сосуда.

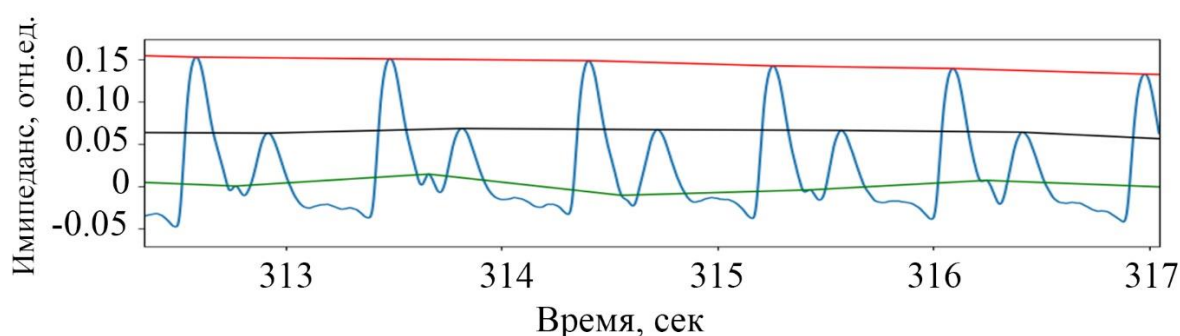


Рисунок 33. Кривая реографического объема с выделенными огибающими систолического (красная линия), диастолического (черная линия) и дополнительного пиков (зеленая линия).

Выводы к главе 2

1. Представленный в главе 2 алгоритм оцифровки ультразвукового сигнала, основанный на захвате изображения, кадрировании записи и пороговой фильтрации уникальных кадров позволяет проводить анализ динамики скорости кровотока в исследуемом участке сосуда на длинных записях, что в свою очередь дает возможность анализировать колебания с

периодом 200 – 300 секунд, что невозможно при использовании стандартной функции записи кинопетли УЗИ аппарата длительностью 25 секунд;

2. Соотношение между максимальной скоростью потока и средневзвешенной скоростью в состоянии физиологического покоя соответствует математической модели потока и составляет 0,55, что дает возможность использовать отклонение от данного соотношения как критерий ламинарности тока крови.

3. Выделение из реографического сигнала АС компоненты, отражающей динамику кровенаполнения сосуда, позволяет проводить сравнение сигнала импедансной реографии с сигналами, полученными фокусированными методами исследования.

4. Декомпозиция АС сигнала на огибающие пиков основных волн дает возможность анализировать временную динамику амплитуд этих волн в ответ на проведение различных нагрузочных проб

3. Анализ взаимосвязи сигналов ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии в условиях физиологического покоя

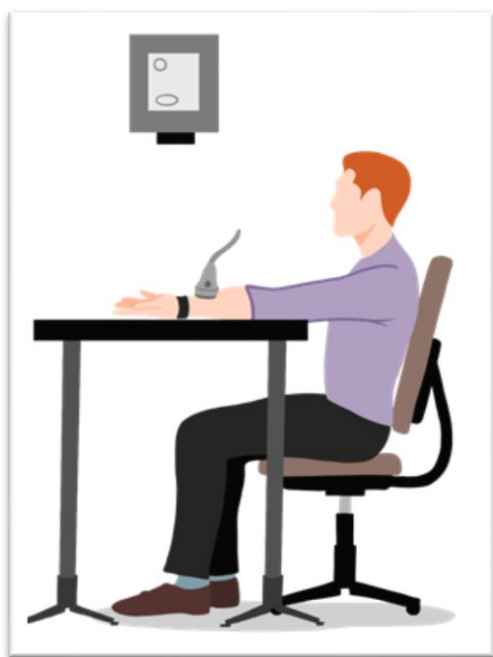
Введение

Для изучения взаимосвязи ультразвуковой скорости и объема в области лучевой артерии необходимо выяснить степень связности сигналов в условиях физиологического покоя, когда воздействие окружающей среды сводится к минимуму и обеспечивается постоянство факторов, к которым чувствительны механизмы регуляции тела человека.

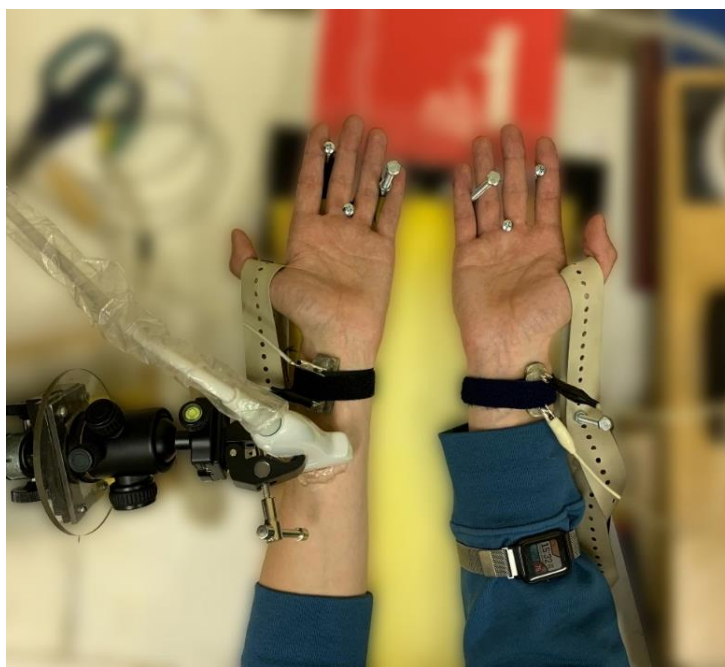
В дополнение к методам ультразвуковой доплерографии и импедансной реографии на данном этапе проводилась регистрация температурной динамики исследуемой конечности с помощью тепловизионной камеры ThermoCAM SC3000 фирмы FLIR Systems. Преобразование сигнала температуры в кровотоке производилась на основе модели, учитывающей вклад активности потовых пор в температурную динамику, разработанной в работе [97]. Использование технологии преобразования температурного сигнала в сигнал кровотока в низкочастотном диапазоне (0,005 – 0,1 Гц) [99,100], позволило трансформировать температуру T в кровотоке ВГТ и оценить двумерную картину распределения кровотока на поверхности ладони и пальцев рук испытуемых. Основой для проведения исследований по сравнению сигналов объема, скорости и температуры послужили результаты, представленные в работах [101-110].

В исследовании приняли участие 9 испытуемых, средний возраст 30 ± 5 лет, без сердечно-сосудистых патологий и вредных привычек. В ходе эксперимента выполнялись измерения в положении испытуемого сидя, руки фиксировались на ограничивающей спонтанные движения поверхности. Длительность непрерывной регистрации сигналов импедансной реографии, ультразвуковой доплерографии и двумерной инфракрасной термографии составляла 20 минут (рисунок 34).

В ходе эксперимента для каждого испытуемого записывалось 3 сигнала: реографический объем, ультразвуковая скорость в лучевой артерии и термографическая запись ладони. Из сигналов скорости (рисунок 35б) и объема (рисунок 35в), в соответствии с алгоритмом, описанным в 1 главе, выделялись огибающие систолических пиков. На двумерной термограмме выбиралось 15 интересующих областей, соответствующих фалангам указательного, среднего, безымянного пальцев и мизинца, двум областям на ладони и одной на запястье. Все 15 сигналов преобразовывались в объемный кровотоки с использованием алгоритма перевода [99]. Далее для 17 подготовленных сигналов проводилась процедура вычисления коэффициента вейвлет-корреляции.



а)



б)

Рисунок 34. Схема экспериментальной установки, включающая в себя инфракрасную камеру, импедансный реограф, ультразвуковой доплерограф: а – схематическое изображение эксперимента, б – экспериментальная установка.

3.1 Алгоритм вычисления вейвлет-корреляции

Для анализа связности экспериментальных сигналов была написана программа на языке Python. Задачи, решаемые в программе:

1. Вычисление вейвлет-образов экспериментальных сигналов;
2. Вычисление коэффициента корреляции с использованием полученных вейвлет-образов;
3. Формирование матрицы вейвлет-корреляции экспериментальных сигналов;
4. Построение карты распределения вейвлет-корреляции на поверхности ладони.

Первым шагом в анализе экспериментальных данных явилась подготовка и вычисление огибающих максимумов систолических пиков для сигналов ультразвуковой скорости и реографического объема и трансформировании температуры в кровотоки (рисунок 35 а, в, д).

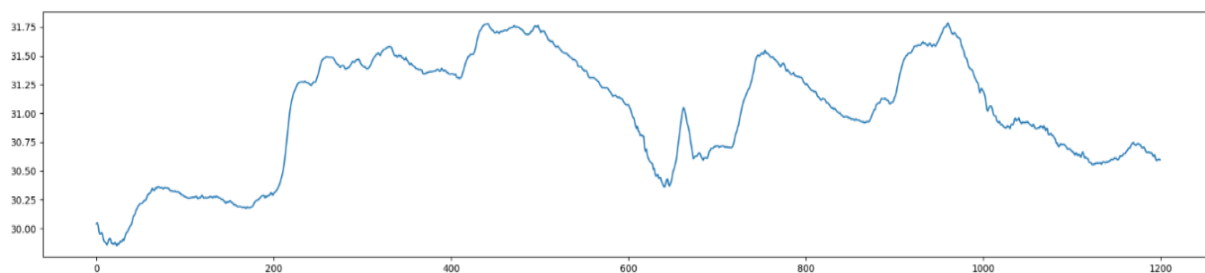
Вейвлет-образы экспериментальных сигналов вычислялись путем непрерывного вейвлет преобразования с анализирующей вейвлет функцией вейвлет Морле:

$$W(s, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} F(t) \cdot \psi^* \left(\frac{t - \Delta t}{s} \right) dt \quad (11)$$

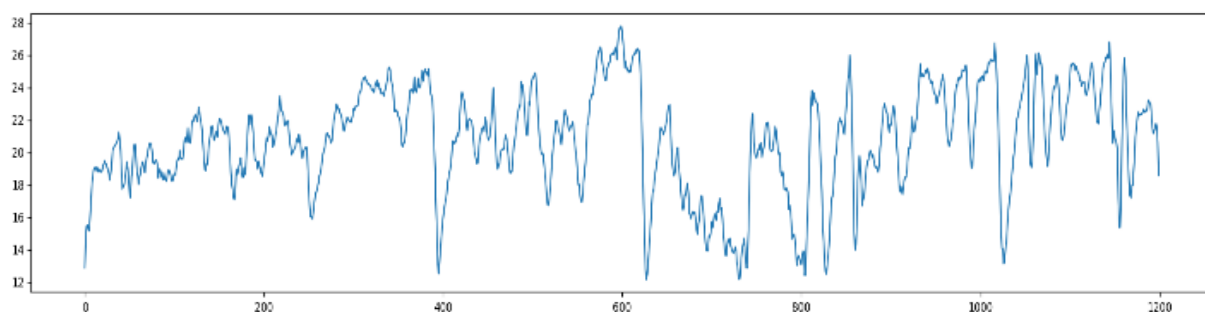
$$\psi(r) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} \cdot e^{(i \cdot \omega_0 \cdot r)} \cdot e^{(-r^2/2)}, \quad (12)$$

$$r = \frac{t - \Delta t}{s},$$

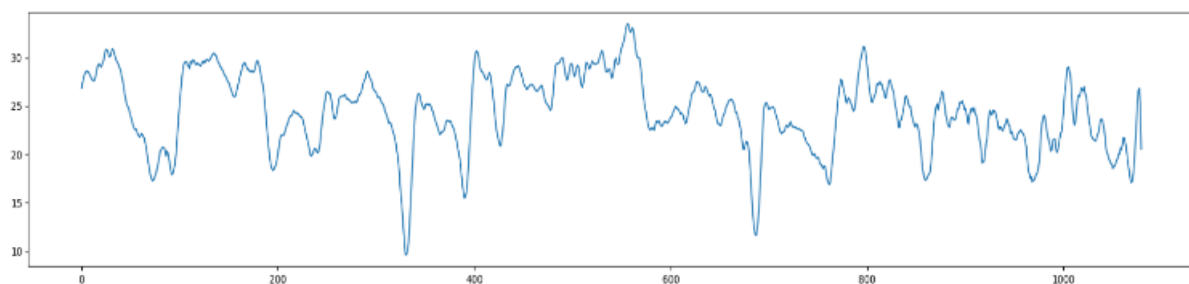
где s и Δt – параметры временного масштаба и временного сдвига базисного вейвлета, соответственно, t –время, $F(t)$ – экспериментальный сигнал, ω_0 – параметр вейвлета ($\omega_0=5$, при большем значении ухудшается качество вейвлет-преобразования во временной области, а при меньшем – в частотной области [111]).



а



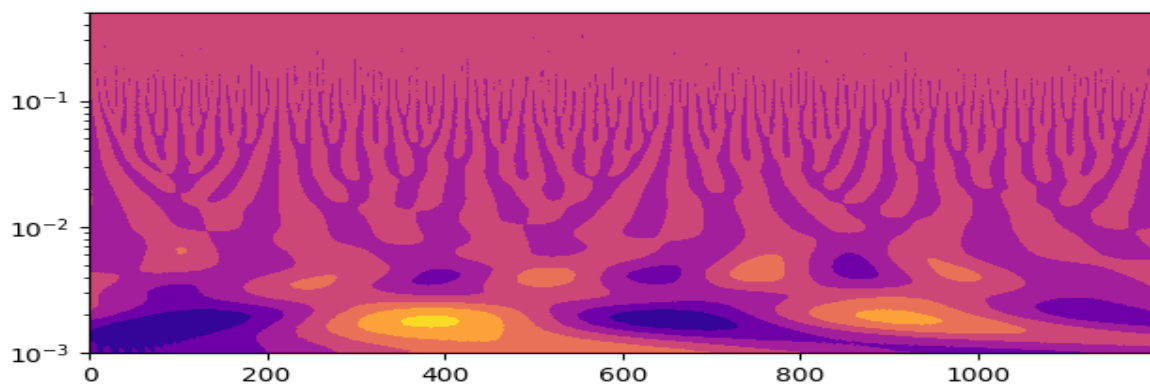
б



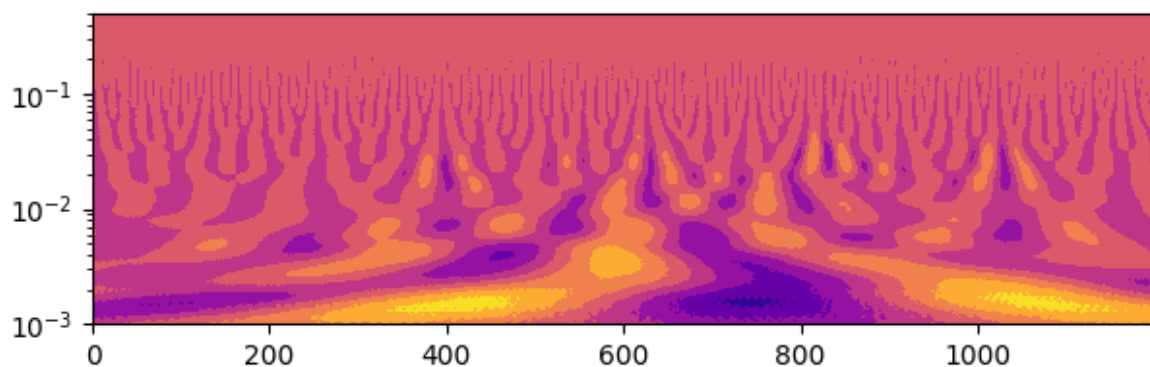
в

Рисунок 35. Экспериментальные сигналы: а – температура дистальной фаланги указательного пальца, б – огибающая систолических пиков ультразвуковой скорости, в – огибающая систолических пиков реографического объема.

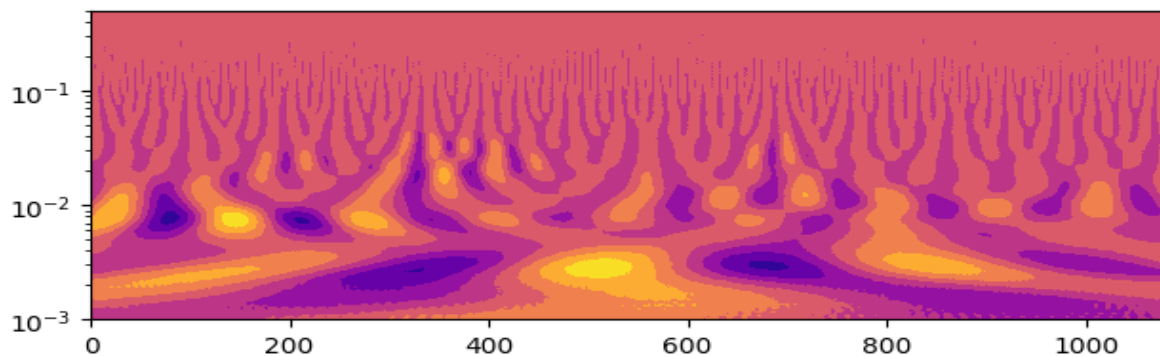
Результатом непрерывного вейвлет преобразования стали вейвлет-образы сигналов в диапазоне 0,001-0,1Гц, что демонстрирует рисунок 36. На рисунке 36а отсутствуют компоненты на частотах выше 0,02Гц, т.к. при трансформировании температуры данные объемного кровотока сразу получались раздельными для трёх частотных диапазонов.



а



б



в

Рисунок 36. Вейвлет-образы экспериментальных сигналов в диапазоне 0.001 – 0,1 Гц: а – температура дистальной фаланги указательного пальца, б – огибающая систолических пиков ультразвуковой скорости, в – огибающая систолических пиков реографического объема.

Для вычисления коэффициента корреляции с использованием полученных вейвлет-образов использовалась корреляционная функция двух

вейвлет-образов (13). Результатом процедуры вычисления стали коэффициенты корреляции для эндотелиального (0.005-0.02Гц), нейрогенного (0.02-0.05Гц) и миогенного (0.05-0.1Гц) диапазонов колебаний. В данной работе коэффициент корреляции спектральных составляющих выражен в процентах в диапазоне $[-100;100]$, где -100% соответствует значению коэффициента корреляции -1 , 100% - значению $+1$.

$$CC(f_i) = \frac{\sum_{j=1}^N W_1(f_i, t_j) \cdot W_2^*(f_i, t_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^N |W_1(f_i, t_j)|^2 \cdot \sum_{j=1}^N |W_2(f_i, t_j)|^2}}, \quad (13)$$

где $W_1(f_i, t_j)$ – вейвлет-образ первого сигнала, $W_2(f_i, t_j)$ – вейвлет-образ второго сигнала, * – комплексное сопряжение.

Формирование матрицы вейвлет-корреляции экспериментальных сигналов. В ходе проведения эксперимента выделялось 17 интересующих сигналов: огибающая систолических пиков реографического объема, огибающая систолических пиков ультразвуковой скорости, 12 сигналов температуры с фаланг указательного, среднего, безымянного пальцев и мизинца, температура 2 зон на ладони и температура запястья. Результатом попарного вычисления коэффициента вейвлет-корреляции для всех сигналов стали 3 матрицы корреляций для каждого из исследуемых диапазонов колебаний (рис. 37).

Каждый узел полученной матрицы характеризует попарную корреляцию двух сигналов. С целью повышения информативности каждый узел матрицы в соответствии со значением корреляции окрашивался в определенный цвет в диапазоне от -20 (тёмно-фиолетовый) – 100 (бежевый) (цветовая палитра «плазма»).

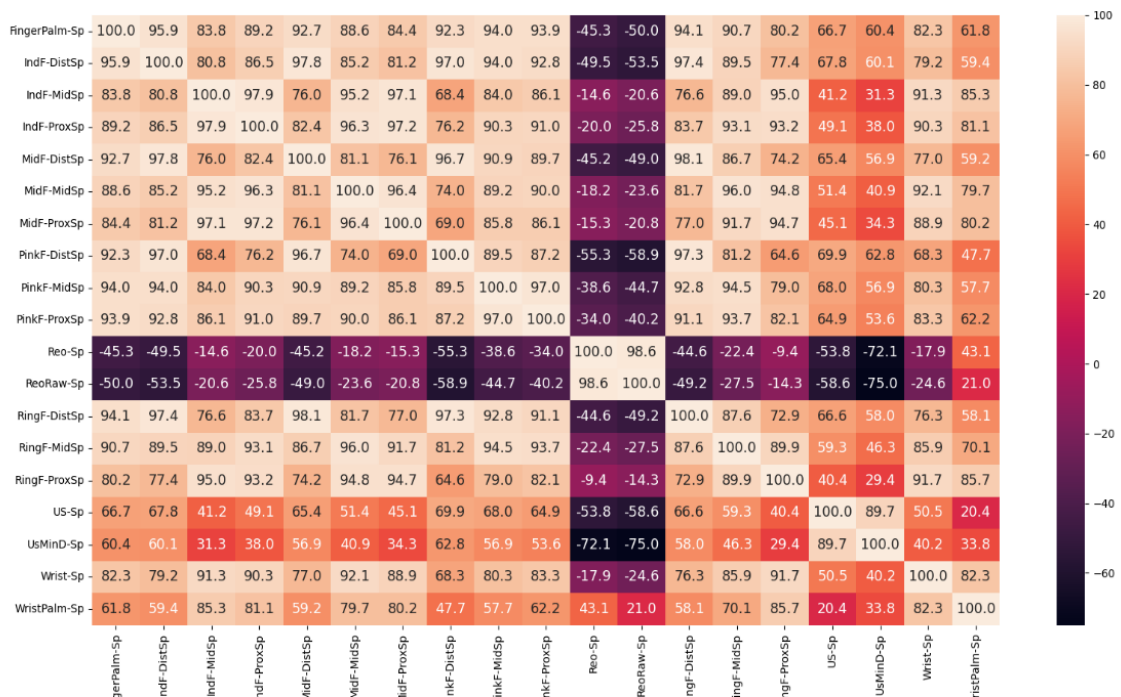


Рисунок 37. Матрица вейвлет-корреляции в эндотелиальном диапазоне колебаний.

Рисунок 37 демонстрирует одну из трёх экспериментальных матриц корреляции, соответствующую эндотелиальному диапазону колебаний. Визуальный анализ распределения корреляции позволяет выявить убывающий характер величины корреляции при удалении от дистальной фаланги пальца в сторону запястья (вертикальная корреляция). Так для выбранной референсной зоны дистальной фаланги среднего пальца корреляция со средней фалангой составляет 81%, с проксимальной фалангой 76%, с ладонью 82%, с запястьем 61%. В свою очередь корреляция с дистальными фалангами других пальцев (горизонтальная корреляция) находится на уровне 97%. Подобный характер горизонтальной корреляции характерен только для дистальных фаланг, что может быть объяснено приближенностью микрососудистой сети к поверхности кожи в районе дистальных фаланг.

Таким образом матрица корреляции позволяет оценить особенности распределения коэффициентов корреляции во всём объеме экспериментальных данных, а также выбрать референсную зону для

последующего построения карты распределения коэффициента корреляции на поверхности исследуемого биообъекта.

Построение карты распределения вейвлет-корреляции на поверхности ладони. Как показано на рисунке 38, карта корреляции отражает связь референсного сигнала, в данном случае сигнала ультразвуковой скорости, со всеми остальными исследуемыми сигналами. С целью цветовой дифференциации низких и высоких уровней корреляции используется цветовая шкала от 100 (зеленый) до 20 (красный), где значения выше 50 (бледно-оранжевый) принимаются значимыми, отражающими высокую взаимосвязь пары сигналов. Выбор сигнала ультразвуковой скорости в качестве референсного обусловлен задачей сравнения кровотока в макрососуде (лучевой артерии) и в микрососудах различных зон ладони, а также сравнении сигналов ультразвуковой скорости и реографического объема.

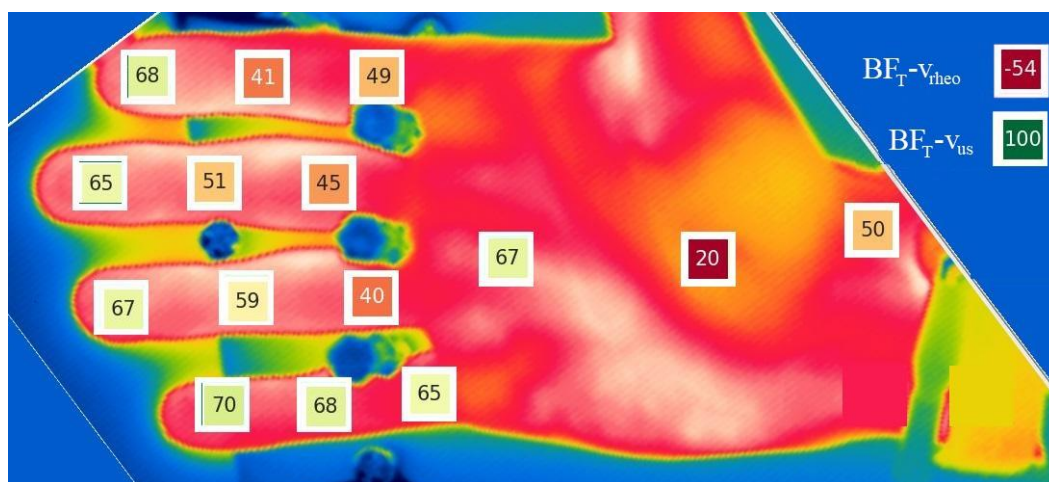


Рисунок 38. Карта распределения коэффициентов корреляции на поверхности ладони испытуемого (референсный сигнал – ультразвуковая скорость)

Анализ карты корреляции позволяет отметить сохранение характера вертикальной и горизонтальной корреляции, обнаруженной ранее для сигналов температуры поверхности ладони, при рассмотрении связи объемного кровотока микрососудов ладони и ультразвуковой скорости. Значимая корреляция на уровне 67% процентов может говорить о вкладе

эндотелия, выстилающего как микрососуды в ладони, так и макрососуд запястья (лучевую артерию). Значимые нарушения в характере вертикальной или горизонтальной корреляции предположительно может позволить детектировать поражения механизмов периферической гемодинамики.

Карта корреляции хорошо подходит для оценки результатов, полученных отдельно для каждого испытуемого. С целью оценки результатов всей группы испытуемых далее применялся алгоритм построения диаграмм размаха для интересующих пар сигналов в трёх диапазонах. В качестве интересующих параметров были выбраны пары: объемный кровоток дистальной фаланги указательного пальца – реографический объем, объемный кровоток дистальной фаланги указательного пальца – ультразвуковая скорость, реографический объем – ультразвуковая скорость.

3.2 Анализ взаимосвязи сигналов ультразвуковой скорости, реографического объема и объемного кровотока

На рисунке 39 продемонстрированы коэффициенты корреляции попарно для сигналов *Кровоток-Объем* (синяя диаграмма размаха), *Объем-Скорость* (оранжевая диаграмма размаха) и *Кровоток-Скорость* (зеленая диаграмма размаха). Из рисунка 34а следует, что корреляция сигналов в эндотелиальном диапазоне колебаний (0,005–0,02Гц) находится на уровне 60% для пары сигналов *Кровоток-Скорость* и -60% для пары сигналов *Кровоток-Объем*. В нейрогенном диапазоне колебаний пара сигналов *Кровоток-Скорость* демонстрирует корреляцию на уровне 30%, а пара *Кровоток-Объем* -25%, что соответствует характеру противоположной направленности корреляции сигналов ультразвуковой скорости и реографического объема сигналу объемного кровотока дистальной фаланги пальца. В миогенном диапазоне взаимосвязь ни для одной пары сигналов не обнаружена.

Значимая корреляция пары сигналов *Кровоток-Скорость* может свидетельствовать о том, что динамика кровотока в дистальной фаланге пальца может косвенно характеризовать эндотелиальную регуляцию кровотока в крупных артериях. Отсутствие значимой корреляции кровотока

макро- и микрососудов предположительно может говорить о разнице в нервной и мышечной регуляции в данных сосудах.

Коэффициент корреляции для пары сигналов *Объем-Скорость* во всех исследуемых диапазонах принимает отрицательные значения, -25%, -1% и -5% соответственно для трёх диапазонов колебаний, обратная корреляция этих сигналов согласуется с результатами, представленными в работе [27].

Продемонстрированные данные позволяют предположить, что на динамику кровотока в микрососудах в большей степени оказывает влияние изменение скорости крови в крупных артериях, и в меньшей степени динамика поперечного сечения. Противоположный знак у коэффициентов корреляции для сигналов *Кровоток-Объем* и *Кровоток-Скорость* может показывать, что кровотоки в дистальных фалангах и колебания объема в лучевой артерии находятся в противофазе.

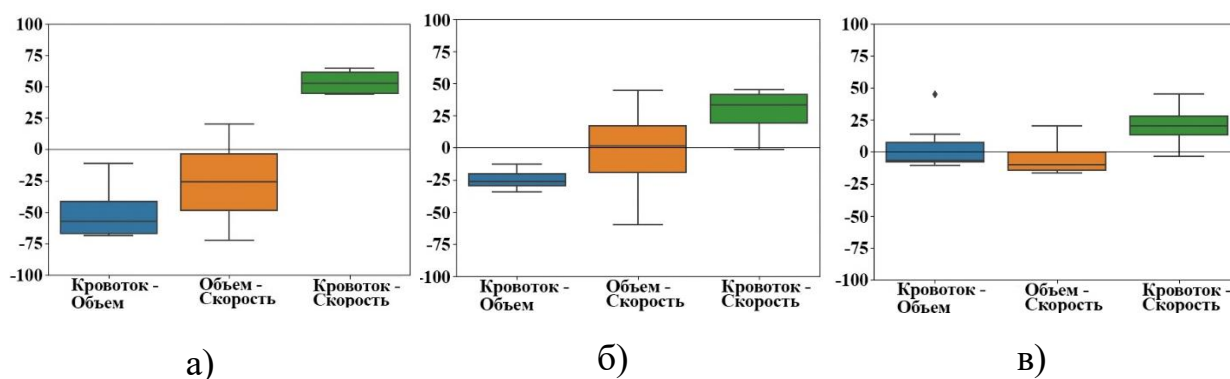


Рисунок 39. Диаграммы размаха коэффициентов корреляции сигналов *Кровоток-Объем* (синяя диаграмма размаха), *Объем-Скорость* (оранжевая диаграмма размаха) и *Кровоток-Скорость* (зеленая диаграмма размаха): а – эндотелиальный диапазон, б – нейрогенный диапазон, в – миогенный диапазон.

3.3 Анализ взаимосвязи сигналов реографического объема дистальных фаланг и объемного кровотока

С целью установления причины высокой обратной корреляции сигналов реографического объема, полученного на участке лучевой артерии, и объемного кровотока дистальных фаланг пальцев проводился эксперимент с дополнительной регистрацией реографического объема на дистальной фаланге. Как показано на рисунке 40 первая пара реографических электродов

накладывались на проекцию лучевой артерии в области лучезапястного сустава, вторая пара электродов накладывалась на дистальную и среднюю фаланги среднего пальца, инфракрасная камера регистрировала температурную динамику кисти.



Рисунок 40. Схема эксперимента с одновременной регистрацией реографического объема и объемного кровотока кисти.

В ходе эксперимента выделялось 16 сигналов (14 значений температуры с различных областей кисти и 2 сигнала импедансной реографии). После обработки данных и вычисления вейвлет-корреляции формировалась матрица корреляции и карта распределения коэффициента корреляции на поверхности кисти (рисунок 41).

В результате анализа карты корреляции установлено, что реографический объем дистальных фаланг имеет взаимосвязь с объемным кровотоком дистальных фаланг на уровне 51% (0,51) и обратную корреляцию на уровне -30% (-0,3) с реографическим объемом лучевой артерии.

Сопоставление динамики реографического объема лучевой артерии (красная кривая на рисунке 42) и реографического объема дистальных фаланг

(синяя кривая на рисунке 42) демонстрирует корреляцию на уровне $-0,13$. Перемещение красной кривой относительно синей на величину Δt равную -8 с меняет корреляцию сигналов на $0,35$. Подобный характер изменения корреляции позволяет предположить, что изменения кровенаполнения сосудов, вызванные работой механизмов регуляции периферической гемодинамики, в дистальных фалангах происходят раньше чем в лучевой артерии.

Материалы данного исследования легли в основу работ [113-115].

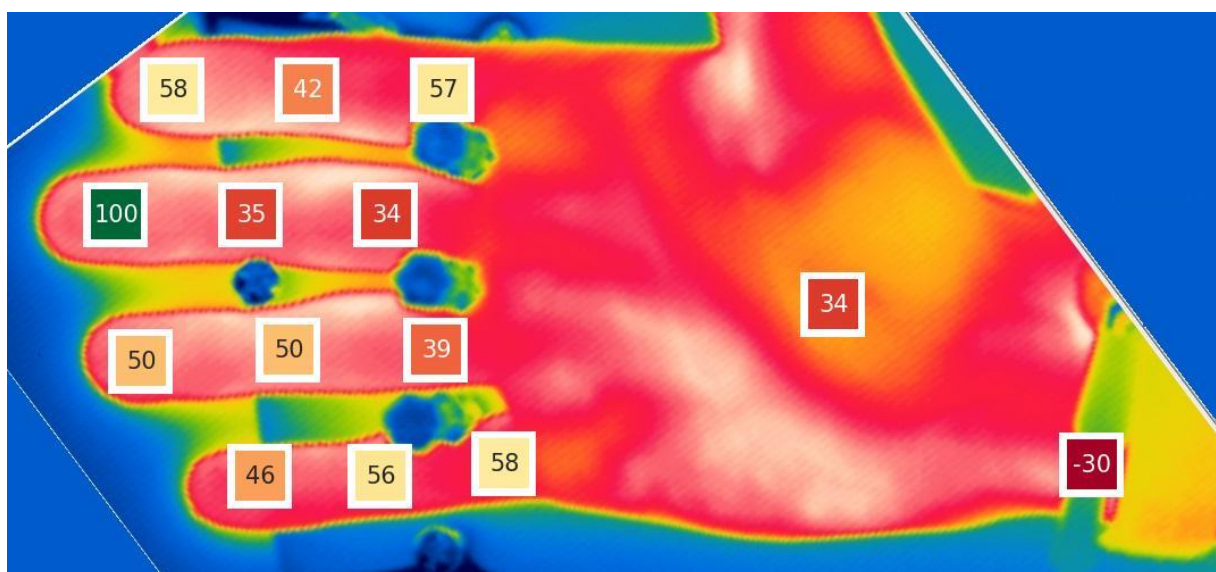


Рисунок 41. Карта распределения коэффициентов корреляции на поверхности ладони испытуемого (референсный сигнал – реографический объем фаланг среднего пальца)

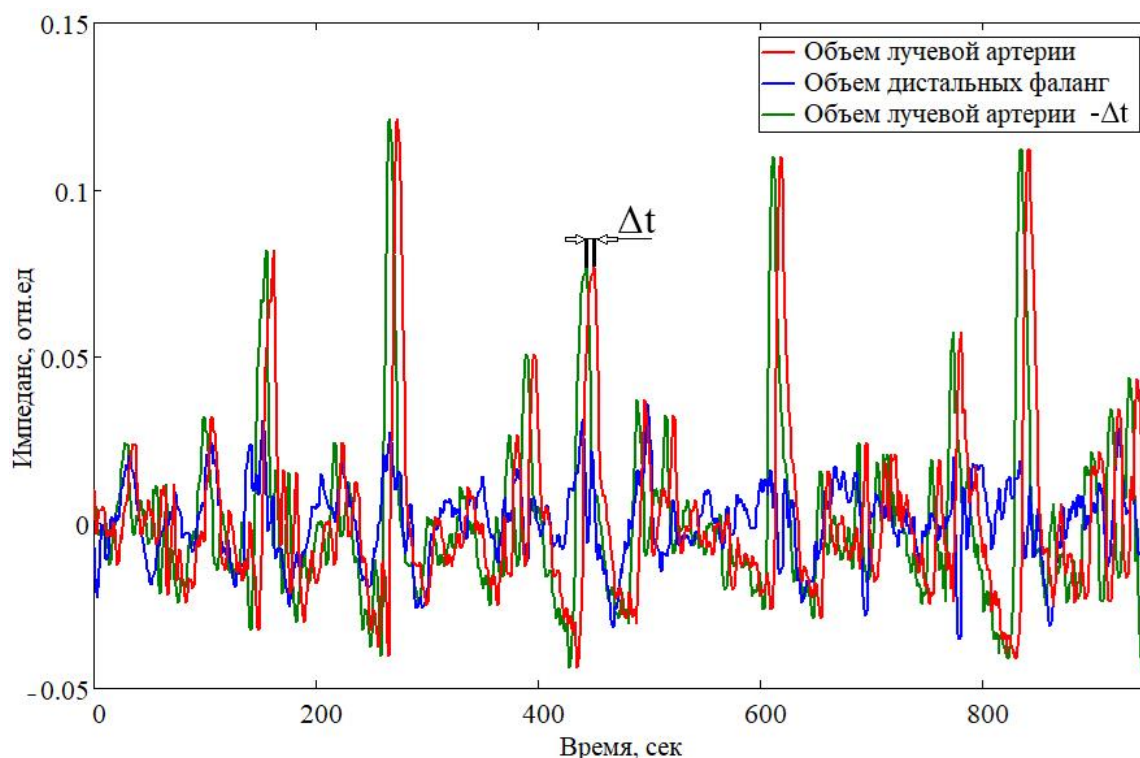


Рисунок 42. Изменение корреляции сигналов реографического объема дистальных фаланг и лучевой артерии при перемещении сигнала

Выводы

1. В 3 главе представлены результаты корреляционного анализа сигналов ультразвуковой скорости, реографического объема и кровотока микрососудов 15 различных областей ладони и пальцев;

2. Результатами разработки алгоритма вычисления вейвлет-корреляции сигналов стала матрица корреляции, предоставляющая информацию о попарной корреляции всех интересующих сигналов;

3. Матрица корреляции является основой для формирования карты корреляции, отражающей распределение взаимосвязи референсной зоны со всеми остальными. Нарушение связности сигналов может свидетельствовать о поражении механизмов регуляции периферической гемодинамики;

4. Анализ взаимосвязи показывает высокую степень корреляции сигналов ультразвуковой скорости и кровотока микрососудов дистальной фаланги указательного пальца в эндотелиальном диапазоне колебаний и высокую обратную корреляцию микрокровотока и объема лучевой артерии.

Это свидетельствует о том, что динамика кровотока в дистальной фаланге пальца может косвенно характеризовать эндотелиальную регуляцию кровотока в крупных артериях.

4. Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии

Введение

В данном разделе представлены результаты сопоставления формы волн ультразвуковой скорости и реографического объема. Целью данного сравнения стало объяснение происхождения дополнительного систолического пика на кривой реографического объема.

Группа испытуемых включала 10 здоровых добровольцев без вредных привычек, средний возраст которых составил 30 ± 6 лет. Накануне исследования участники избегали употребления продуктов питания и лекарств, влияющих на тонус гладкой мускулатуры периферических сосудов. Предварительная адаптация к лабораторным условиям занимала 15 минут (влажность $40 \pm 5\%$, температура $23 \pm 0,2^\circ\text{C}$). Реографические и доплерографические исследования проводились в положении сидя.

Для стимуляции изменения просвета сосуда использовалась проба с глубоким вдохом (deep inspiratory gasp – DIG). У большинства людей данная проба вызывает констрикцию артериол посредством симпатической активации и применяется для исследования эластичных свойств как макро-, так и микрососудов [77,112,116].

Для стимуляции вазодилатации использовалась окклюзионная проба, заключающаяся во временном блокировании кровотока в области плеча с использованием манжеты. После стравливания давления из манжеты развивается постокклюзионная гиперемия, являющаяся следствием увеличения сосудистого просвета дистальных артерий в результате реакции эндотелия на увеличение скорости кровотока после снятия окклюзии с области плеча или предплечья (поток-зависимая или эндотелий-зависимая вазодилатация) [69].

4.1 Синхронизация сигналов

С целью синхронизации пары сигналов разной модальности во времени, в процессе записи в измерительную систему вносились кратковременные механические возмущения, заключающиеся в трёх последовательных ударах по поверхности реографического электрода. В результате внесения внешнего возмущения на графиках реографического объема и доплеровского спектра скорости появлялись отчетливые искусственные временные маркеры с длительностью около 0,1с (рис. 43). Данный метод обеспечивал синхронизацию пары сигналов с точностью до 0,1 секунды. Возмущения вносились 3 раза за время проведения эксперимента в начале записи, в промежутке между пробами и в конце записи. Внесение трёх возмущений позволило однозначно сопоставить сигналы, получаемые с разных приборов.

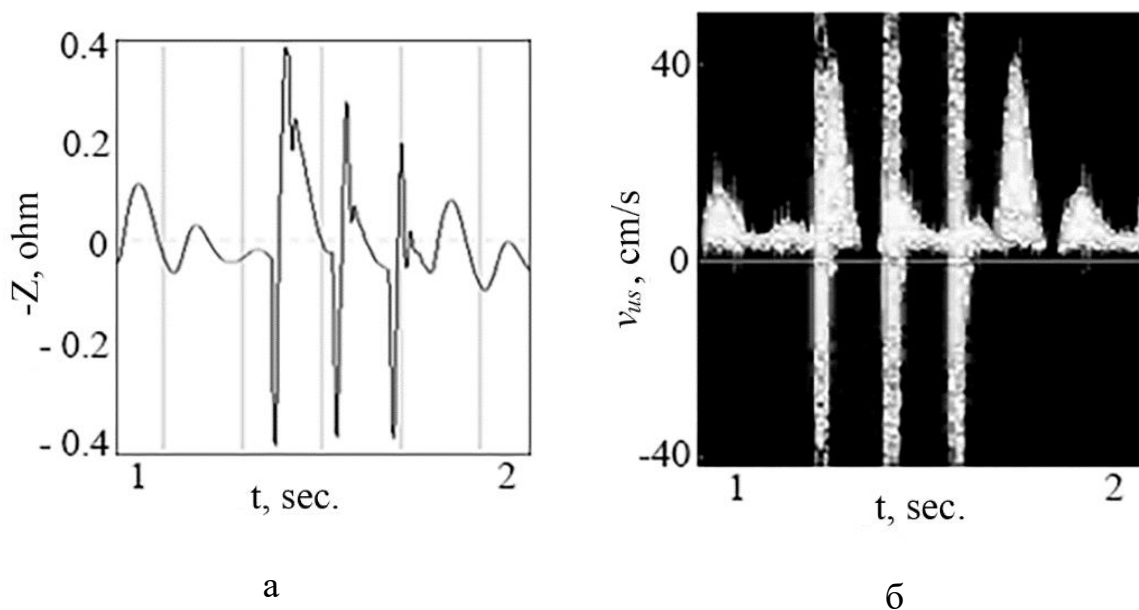


Рисунок 43. Пример формирования искусственных временных меток при внесении внешних возмущений: а – участок реографической записи, б – участок ультразвуковой записи.

4.2 Сопоставление интегральных волн доплеровской скорости и импедансной реографии при проведении дыхательной пробы

В методической литературе, распространяемой вместе с реографическими комплексами, дополнительный пик, возникающий между основным систолическим и диастолическим пиками, связывается с проявлением венозной компоненты (рис 44а). Такая трактовка возможна в связи с тем, что классическим способом снятия реографического сигнала является использование кольцевых электродов. Сигнал, полученный таким способом, учитывает вклад в изменение проводимости, как со стороны артериальной системы, так и со стороны венозной.

В современной зарубежной литературе встречается название «приливная волна» (tidal peak), при описании дополнительного систолического пика. Появление приливной волны связывается с наложением прямой волны и волны, отраженной от периферии.

Использование фокусированных электродов позволило нам не учитывать при анализе динамики кровотока лучевой артерии влияния венозного кровотока. Совместное использование методов импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии дает возможность определить направление кровотока в момент возникновения дополнительного систолического пика, что позволяет определить направление движения крови в момент возникновения дополнительного пика на кривой реографического объема.

Как показано на рисунках 45 и 46 реографический объем также как и ультразвуковая скорость однозначно реагирует на проведение дыхательной пробы. Характерной реакцией в случае с сигналом реографического объема является повышение амплитуды систолического пика (прирост $\approx 50\%$ амплитуды) сразу после проведения пробы. Восстановление исходной амплитуды наступает в течение 5 – 7 секунд.

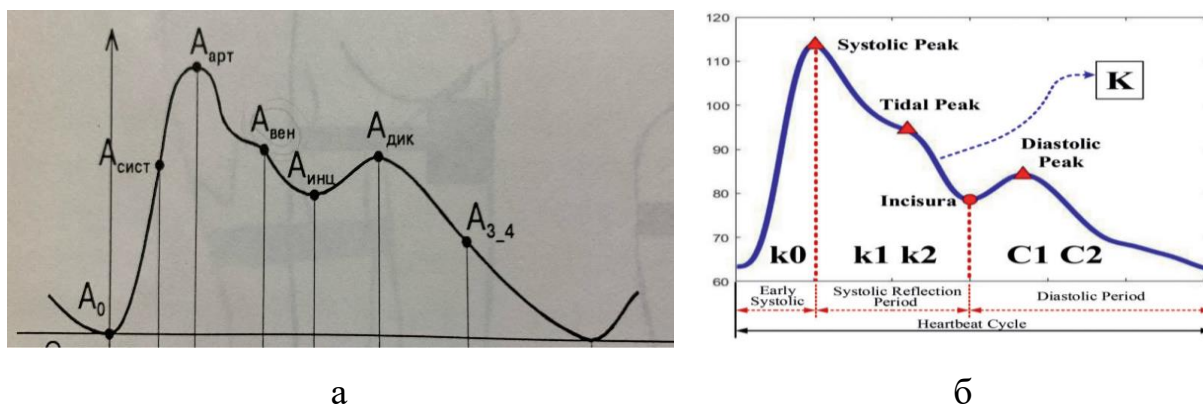


Рисунок 44. Дополнительный систолический пик кривой реографического объема: а типичный вид реографической кривой, б – пульсовая волна с наличием приливной волны (Tidal Peak) в позднюю систолу [117]

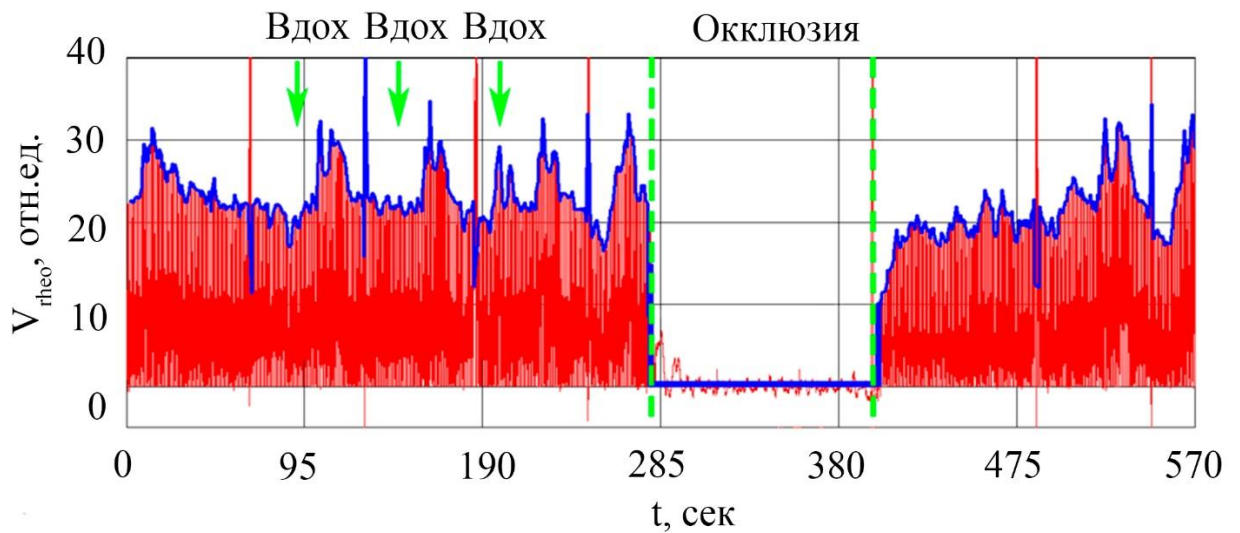
Типичный вид кривой объема демонстрирует появление дополнительного пика на участке между систолическим и диастолическим пиком (рис. 45б). Ультразвуковая скорость реагирует на дыхательную пробу снижением скорости прирост $\approx 50\%$. На кривой ультразвуковой скорости отмечается появление ретроградного (отрицательного) пика (рис. 46г).

После стравливания окклюзионной манжеты сигнал реографического объема показывает пониженный в сравнении с состоянием перед окклюзией уровень объема (убыль $\approx 50\%$). Реографический объем восстанавливается до исходного уровня в течение 15 секунд. Ультразвуковая скорость после снятия давления в манжете принимает большие значения, чем в состоянии покоя (прирост $\approx 100\%$). Восстановление к исходному уровню происходит также за 15 секунд. Подобная реакция пары сигналов воспроизводима и характерна для всей группы испытуемых.

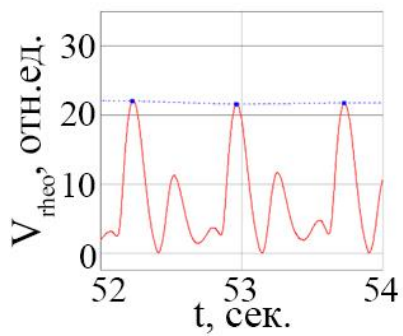
Для сравнения изменения объема и скорости без учета незначительной вариабельности формы соседних волн осуществлялось построение суммарных волн, усредненных за время эксперимента. Алгоритм построения интегральных волн включал следующие шаги:

1. Разбиение на отдельные кардиоциклы,

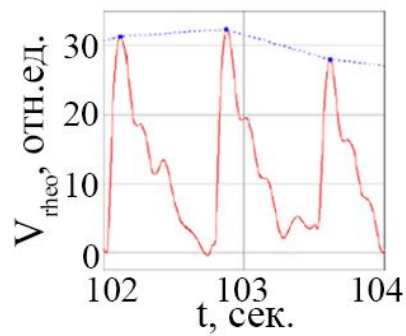
2. Нормировка времени кардиоцикла с использованием средней длительности кардиоцикла за время эксперимента,
3. Вычисление среднего арифметического значения реографического объема (\bar{V}_{theo}) и ультразвуковой скорости (\bar{v}_{us}) кровотока в каждый момент нормированного времени кардиоцикла.



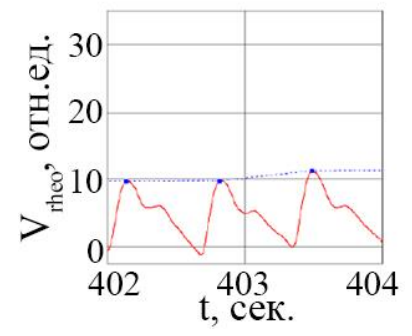
а



б

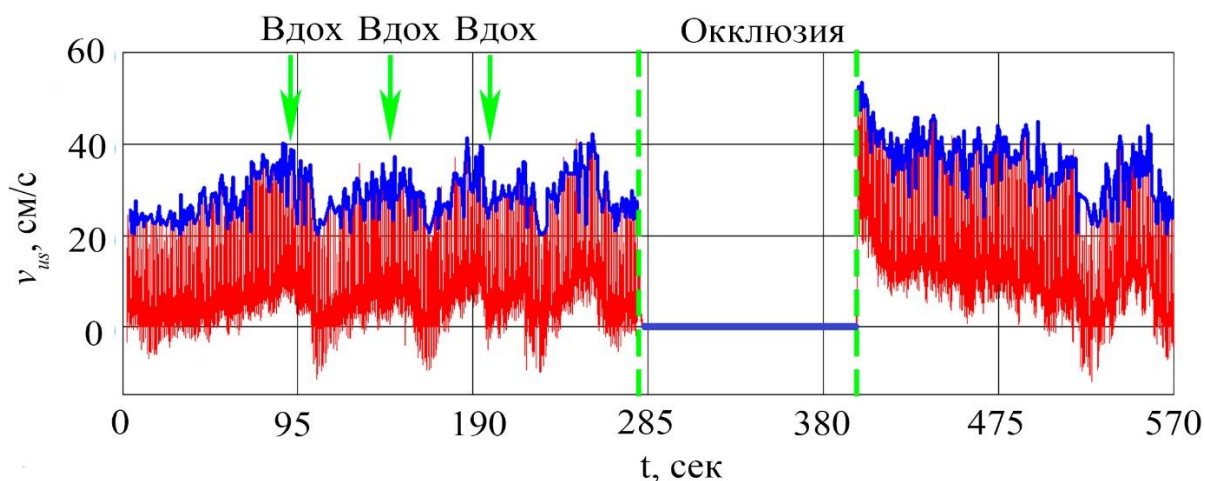


в

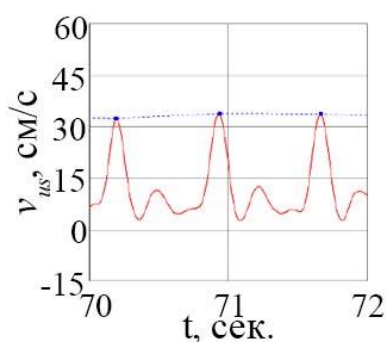


г

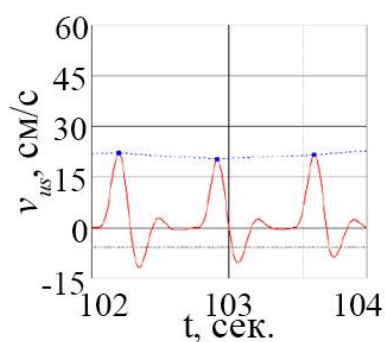
Рисунок 45. Реакция реографического объема на дыхательную пробу: а полный сигнал, б типичный вид кривой на участке покоя, в типичный вид кривой на участке дыхательной пробы, г типичный вид кривой после снятия давления в манжете.



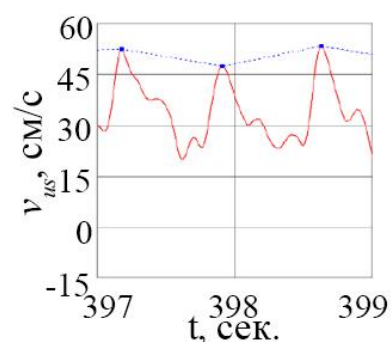
а



б



в



г

Рисунок 46. Реакция ультразвуковой скорости на дыхательную пробу: а полный сигнал, б типичный вид кривой на участке покоя, в типичный вид кривой на участке дыхательной пробы, г типичный вид кривой после снятия давления в манжете.

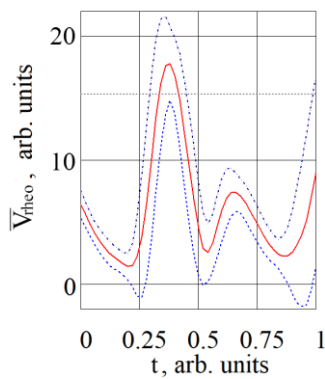
Для получения суммарных волн использовалось не менее чем 60 последовательных кардиоциклов.

На рисунках 41а–е представлены интегральные волны объема и скорости в покое и после проб (сплошные линии на рисунках). Для более полного анализа variability формы сигнала рассчитывался показатель стандартного отклонения амплитуды сигнала (пунктирные линии на рисунках 41а–е).

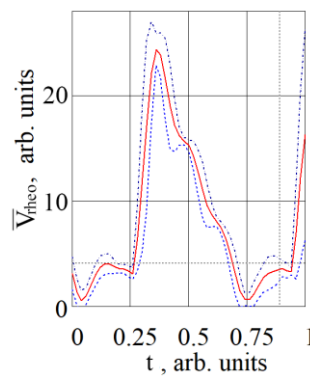
На рисунках 47ж–и представлено сопоставление волн \bar{V}_{theo} и \bar{v}_{us} в покое и после проб. Как показано на рисунке 47з, систолический (IS) пик записи \bar{V}_{theo}

соответствуют систолическому пику (VS) графика \bar{v}_{us} , диастолический (ID) пик записи \bar{v}_{us} соответствует антеградному (VA) пику \bar{v}_{us} . Ретроградный пик (VR) на графике \bar{v}_{us} отражается на графике \bar{V}_{theo} изменением угла наклона кривой и появлением дополнительного пика (IAd) при увеличении амплитуды ретроградного пика. Подобная картина характерна и повторяема для всех испытуемых группы нормы.

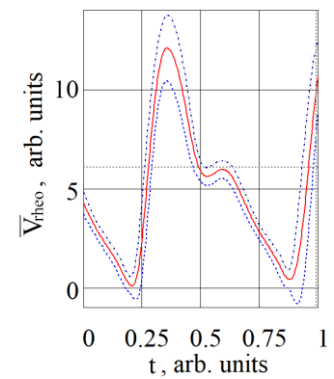
Из анализа рисунка 47з следует что время возникновения дополнительного пика в позднюю систолу в сигнале реографического объема совпадает с временем возникновением ретроградного пика ультразвуковой скорости. Данное соответствие позволяет предположить, что метод импедансной реографии отражает информацию о кровотоке с отрицательной скоростью появлением дополнительного положительного пика.



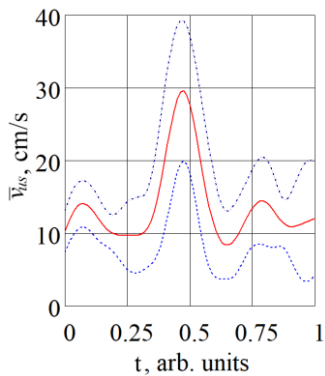
а



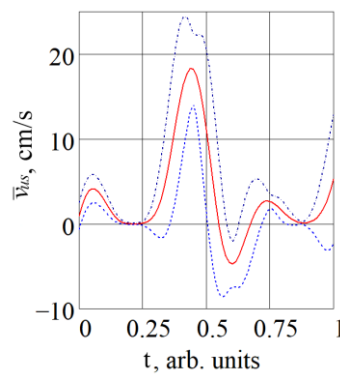
б



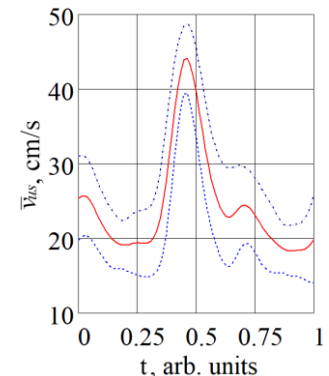
в



г



д



е

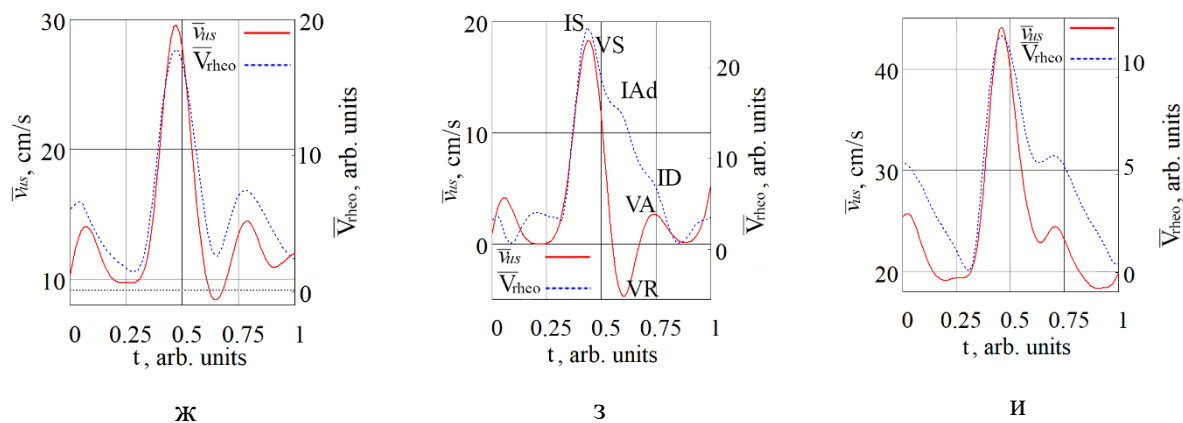


Рисунок 47. Сравнение волн \bar{V}_{rtheo} и \bar{v}_{us} : а – \bar{V}_{rtheo} в покое, б – реакция \bar{V}_{rtheo} на дыхательную пробу, в – \bar{V}_{rtheo} в постокклюзионный период, г – \bar{v}_{us} в покое, д – реакция \bar{v}_{us} на дыхательную пробу, е – \bar{v}_{us} в постокклюзионный период, ж – сопоставление \bar{V}_{rtheo} и \bar{v}_{us} в покое, з – сопоставление \bar{V}_{rtheo} и \bar{v}_{us} после дыхательной пробы, и – сопоставление \bar{V}_{rtheo} и \bar{v}_{us} после снятия окклюзии

4.3 Анализ динамики объемного кровотока по данным импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии

Сосудистая регуляция гемодинамики в определенном участке сосуда служит для поддержания стабильного объемного кровотока. Вследствие этого, должна наблюдаться возрастание линейной скорости кровотока при уменьшении просвета данного участка сосуда (его сужение) и снижение линейной скорости при обратной ситуации. Значительное изменение величины Q , в таком случае, должно осуществляться преимущественно посредством включения центральных механизмов регуляции кровотока, изменяющих артериальное давление, сердечный выброс и частоту сердечных сокращений.

При изучении движения крови по кровеносным сосудам используют понятия линейной и объемной скоростей [118]. Линейную скорость кровотока можно определить с помощью ультразвукового исследования. Среднюю скорость можно рассчитать с помощью метода, описанного ранее в главе 2. Изменение объема исследуемого сосуда можно оценить по данным импедансной реографии, поскольку оно вызывает изменение проводимости данного участка сосуда в соответствии с объемным эффектом [119]. Объем сосуда прямо пропорционален квадрату его радиуса и площади поперечного сечения сосуда.

$$V = S \cdot L \quad (14)$$

где V – объем сосуда, $S = \pi \cdot r^2$ – площадь поперечного сечения сосуда, r – радиус сосуда, $L = const$ – длина исследуемого участка сосуда. Объемная и линейная скорости связаны простым соотношением:

$$Q(t) = v(t) \cdot \frac{V(t)}{L} \quad (15)$$

где $Q(t)$ – объемный кровоток, $v(t)$ – линейная скорость кровотока, $V(t)$ – объем исследуемого участка сосуда.

Сравнение динамики реографического объема и ультразвуковой скорости до и после снятия окклюзии (рис. 48) так же показывает реакцию,

соответствующую данным работы [70]. После снятия окклюзии и снижения давления происходит резкое увеличение скорости кровотока, что приводит к поток-опосредованной дилатации. Анализ реакции сигналов показывает противоположное направление динамики изменения парных сигналов.

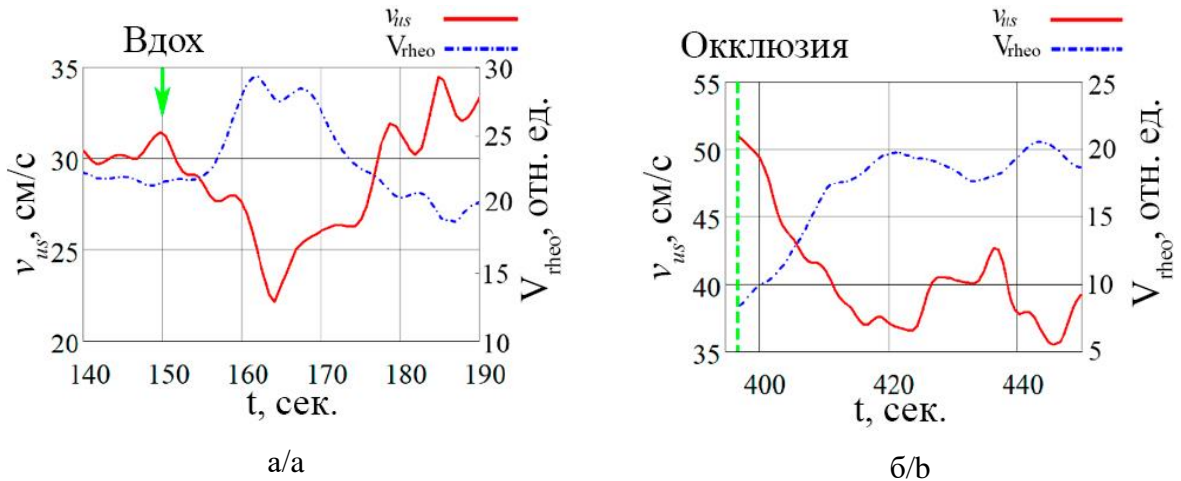


Рисунок 48. Динамика реакции экспериментальных сигналов на нагрузочные пробы: а – дыхательная проба, стрелка указывает момент глубокого вдоха, б – окклюзионная проба, вертикальная линия отмечает момент стравливания давления в манжете.

Для проверки модели взаимосвязи сигналов ультразвуковой скорости и реографического объема, огибающие систолических пиков подставлялись в выражение 15. Результирующий график объемного кровотока $Q(t)$ (рис. 49), показывает незначительные отклонения значений объемного кровотока от среднего уровня (штриховая линия на рис. 43).

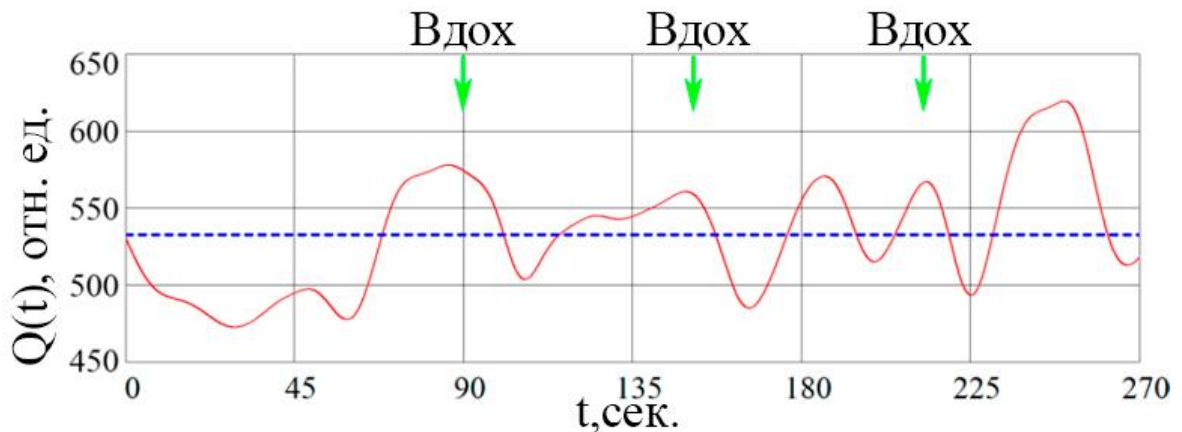


Рисунок 49. График изменения объемной скорости кровотока, полученный из экспериментальных данных, стрелки показывают момент глубокого вдоха.

Анализ кривой объемного кровотока показывает малые отклонения величины Q от среднего значения. Подобная реакция подтверждает предположение о возможности оценки механизма авторегуляции периферического кровотока.

Выводы к главе 4:

1. В главе 4 представлены результаты сравнения усредненных волн объема, регистрируемого методом импедансной реографии, и скорости, регистрируемой методом ультразвуковой доплерографии, и выводится уравнение для вычисления объемного кровотока по данным реографических и ультразвуковых измерений.

2. Дополнительный пик в позднюю систолу на кривой объема, полученного методом импедансной реографии, совпадает по времени возникновения с отрицательным пиком скорости, регистрируемым методом ультразвуковой доплерографии.

3. Показано, что вне зависимости от проведения дыхательной и окклюзионной проб вариабельность произведения огибающих систолических пиков скорости кровотока, измеренной ультразвуковым методом, и объема сосуда, измеренного методом импедансной реографии, сохраняет осциллирующий характер относительно среднего значения.

5. Анализ динамики периферического кровотока в ответ на проведение гравитационной пробы в группе пациентов с артериальной гипертонией

Артериальная гипертония (АГ) — это состояние, при котором артериальное давление повышается до уровня, существенно увеличивающего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. По определению Всемирной Организации здравоохранения, артериальной гипертонией считается постоянное повышение артериального давления до значений равных или выше 140/90 миллиметров ртутного столба. [120]

Использование как офисных (клинических), так и внеофисных (амбулаторных) методов контроля артериального давления (АД) в широкой клинической практике позволило выявить определенные соотношения результатов его измерений у пациентов:

- Нормотензия — это состояние, при котором уровень АД, измеренный как в клинических условиях, так и вне их, находится в норме.
- Стабильная артериальная гипертония (АГ) — это состояние, в котором уровень АД повышен как при клиническом измерении, так и при амбулаторном контроле.
- Гипертензия "белого халата" — это явление при котором клинически измеренное давление повышено, но вне офиса (амбулаторно) оно находится в норме.
- "Маскированная" артериальная гипертония (МАГ) — это обратная ситуация, когда клиническое давление находится в норме, но при амбулаторном контроле оно повышено.

Такие различия в измерениях могут быть важными для правильного диагноза и управления артериальной гипертонией у пациентов. [23].

Гипертензия белого халата обозначает состояние, когда артериальное давление повышается исключительно при измерении его в клинике, например, при амбулаторном приеме. Опасность данного явления заключается в том, что у 75% пациентов с гипертензией белого халата в течение 5 лет развивается постоянная форма артериальной гипертензии [24]

Маскированная артериальная гипертензия, в связи с высокой распространенностью и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых событий, вызывает большой интерес, вследствие чего наблюдается рост количества исследований, посвященных различным аспектам этой проблемы [121, 122]. В некоторых исследованиях используются различные термины для описания МАГ, которые уточняют характеристики этого состояния. Например, “скрытая” АГ, “гипертензия белого халата с обратным наклоном”, “изолированная амбулаторная гипертензия” и “изолированная домашняя гипертензия”. [123]. К категории МАГ также относят случаи АГ со “скрытой” неэффективностью терапии, когда, по данным клинических измерений, уровень АД хорошо контролируется, но по результатам его мониторинга дома или при суточном мониторинге АД (СМАД), показатели АД не соответствуют целевым значениям [124, 125]. Одним из показателей МАГ является уровень среднесуточного АД, измеренного в амбулаторных условиях, равный или превышающий 135/85 мм рт. ст., или уровень среднесуточного АД 130/80 мм рт. ст. при нормальных показаниях клинического АД. [25,121-124].

Для ее диагностики используют результаты СМАД или самостоятельные измерения АД по специальным протоколам дома или на рабочем месте. Однако эффективность самоконтроля АД в этих целях часто ограничена из-за невозможности его регистрации в ночное время, что может привести к гиподиагностике МАГ и, в первую очередь, ее ночного варианта.

В данном эксперименте принимало участие две группы испытуемых: группа здоровых испытуемых без вредных привычек и установленных патологий и группа пациентов с установленным диагнозом АГ. В группу здоровых испытуемых вошло 10 человек возрастом 19 – 25 лет средний показатель давления в группе нормы составил 122/72 мм.рт.ст. Вторая группа испытуемых состояла из пациентов с установленным диагнозом АГ. Средний возраст группы пациентов составил 60 – 65 лет, среднее значение артериального давления перед началом эксперимента 80/140 мм.рт.ст. Все

пациенты находились на терапии и принимали препараты различных групп (антигипертензивные, адреноблокаторы, блокаторы ангиотензина, блокаторы кальция, мочегонные препараты), снижающие артериальное давление.

В качестве нагрузочной пробы была выбрана гравитационная проба. По изменению уровня кровенаполнения конечности в ответ на данную пробу можно оценить состояния регуляторных механизмов сердечно сосудистой системы [126]. В ходе эксперимента испытуемый занимал положение сидя, вытянув руку на уровне сердца. Через 1 минуту после команды испытуемый поднимал руку на 90 градусов относительно среднего положения и удерживал ее в таком положении в течение 1 минуты. Затем рука возвращалась в исходное среднее положение на 1 минуту и опускалась на 90 градусов ниже среднего положения на 1 минуту. Схема эксперимента показана на рисунке 50. Критерий Вилкоксона использовался для связанных выборок для проверки гипотезы о различиях между средними значениями.

Гравитационная проба проводилась для каждого испытуемого в 2 вариантах: без нагрева и с нагревом конечности в термостате с температурой воды 42 °С для достижения состояния температурного симпатолита (снижения симпатического тонуса) [127]. Достижение состояния температурного симпатолита предположительно позволяет оценить функционирования миогенного механизма регуляции кровотока (эффект Остроумова-Бейлиса) в отсутствие влияния со стороны симпатической регуляции.

В качестве параметра для сравнения амплитудных изменений реографического объема была выбрана усредненная огибающая максимумов реографической волны на временном промежутке, соответствующем статичному положению руки (рис. 51). Данный параметр был выбран исходя из того, что систолическая волна наиболее ярко и характерно реагирует на проведение гравитационной пробы.

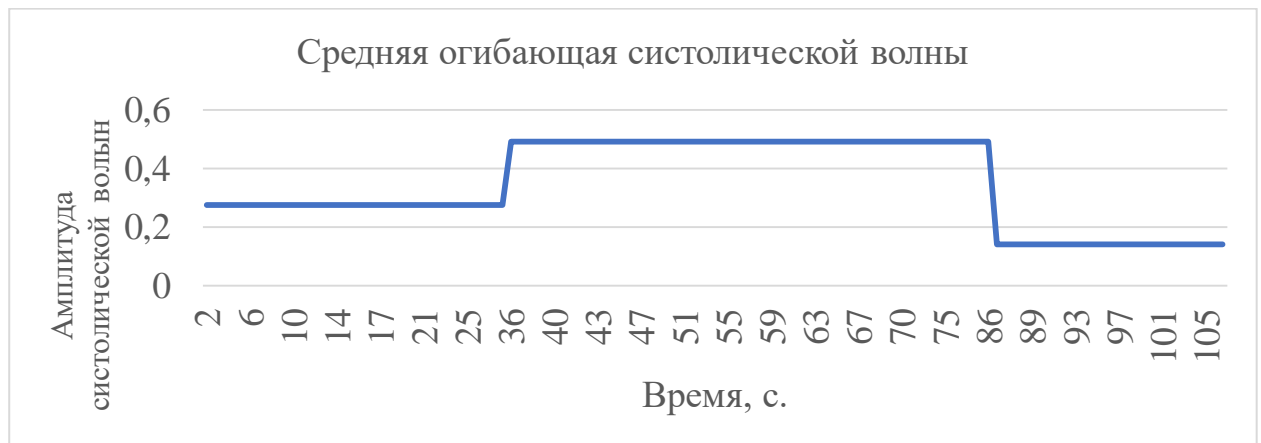


Рисунок 50. Схема проведения эксперимента с гравитационной пробой.

Как показано на рисунке 52а характерной реакцией для группы нормы является повышение амплитуды систолической волны в ответ на поднятие руки выше уровня сердца: медианная амплитуда систолической волны изменяется с 0.155 до 0.185. При опускании руки ниже уровня сердца отмечается понижение амплитуды систолической волны: медианная амплитуда в положении ниже уровня сердца – 0.125, разница с нейтральным положением – 0.03. Для группы пациентов (рис 52б) наблюдается аналогичная группе нормы реакция с большим приростом амплитуды в ответ на поднятие руки: медианная амплитуда на уровне сердца – 0.12, в положении выше уровня сердца – 0.2, ниже уровня сердца – 0.1.



а)



б)

Рисунок 51. Динамика амплитуды систолического пика кривой реографического объема в ходе проведения гравитационной пробы: а – огибающая максимумов реографического объема, б – усредненная огибающая максимумов.

Анализ данных группы нормы (рис. 53а), полученных после достижения состояния температурного симпатолита, показывает усиление реакции увеличения амплитуды систолической волны в ответ на поднятие руки (разница 0,89) в сравнении с состоянием до нагревания (разница 0,03): медианная амплитуда в нейтральном положении – 0.141, в положении выше уровня сердца – 0.24, в положении ниже уровня сердца – 0.1. Подобная динамика может указывать на смещение баланса между симпатической констрикцией и миогенной дилатацией в сторону последней.

Анализ данных, представленных на рисунке 53б, не показывает для группы пациентов реакцию аналогичную группе нормы. После достижения

состояния температурного симпатолита медианные значения амплитуды систолических волн приняли следующие значение: на уровне сердца – 0.135, выше уровня сердца – 0.165, ниже уровня сердца – 0.085. Различие между приращением амплитуды до нагрева (0.08) и после нагрева (0.03) составила - 0.05, что показывает ослабление реакции на гравитационную пробу в группе пациентов после достижения состояния симпатолита.

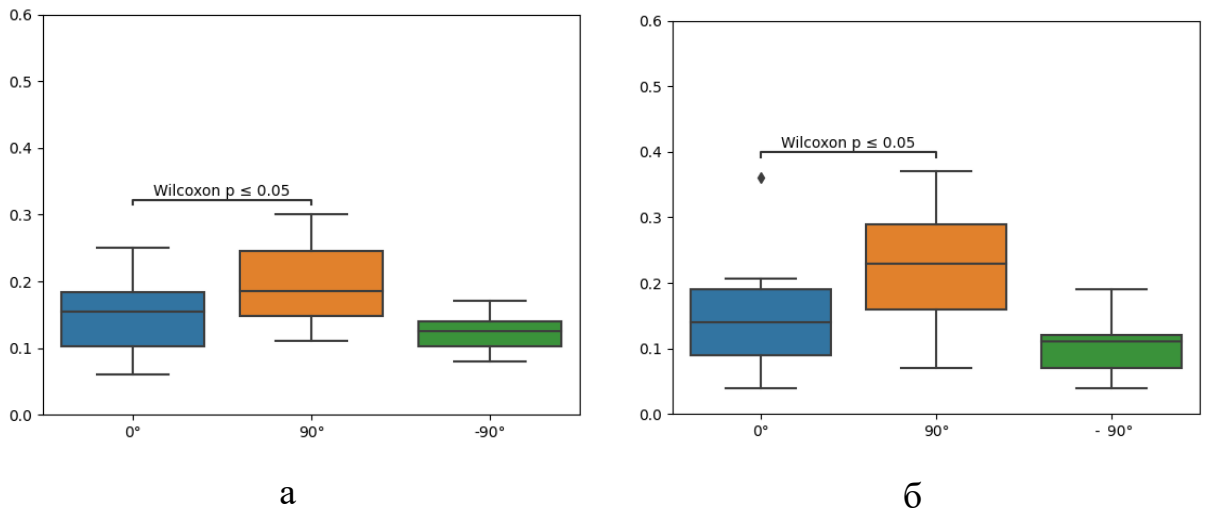


Рисунок 52. Диаграмма размаха средней амплитуды систолической волны для трёх положений руки перед проведением тепловой пробы: а – группа нормы, б – группа пациентов.

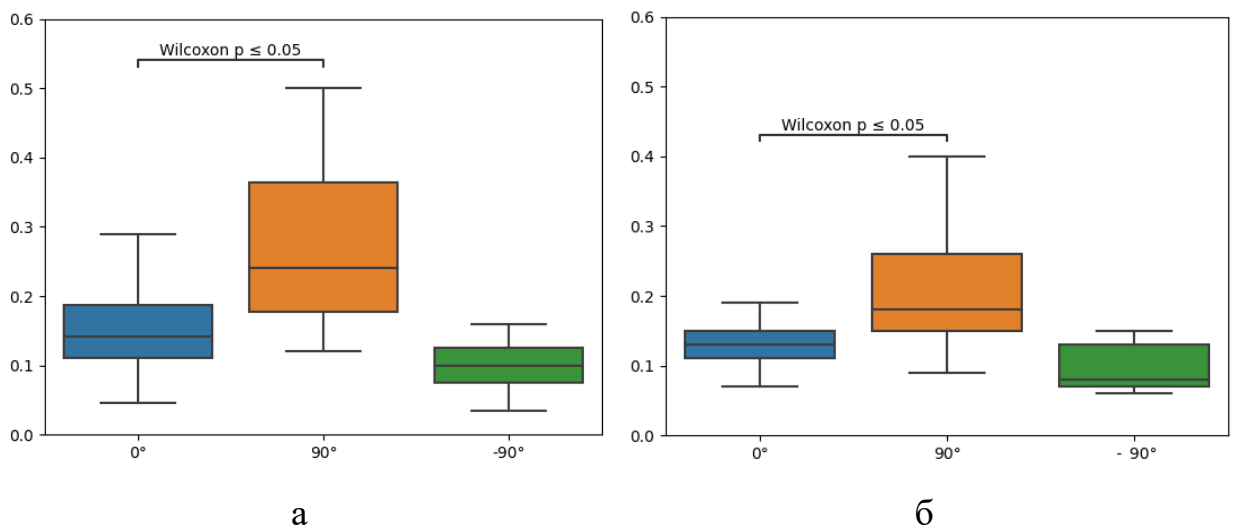


Рисунок 53. Диаграмма размаха средней амплитуды систолической волны для трёх положений руки после проведения тепловой пробы: а – группа нормы, б – группа пациентов.

Анализ полученных данных позволил сформулировать три гипотезы:

1. Медикаментозная терапия пациентов вазодилаторными препаратами приводит к нормализации уровня артериального давления и функции механизмов авторегуляции периферического кровотока;
2. Отсутствие реакции на гравитационную пробу в группе пациентов после достижения состояния температурного симпатолита может говорить об отсутствии возможности дополнительного расширения сосудов (отсутствие резерва).
3. Совместное использование гравитационной и тепловой проб позволяет отличить пациента с АГ с нормализованным уровнем артериального давления от здорового испытуемого.

Таким образом, полученные данные показывают восстановление нормальной функции механизмов регулирования периферической гемодинамики у пациентов с установленным диагнозом АГ на фоне проведения медикаментозной терапии вазодилаторными препаратами. Отсутствие реакции на тепловую пробу, в свою очередь, говорит об отсутствии резерва вазодилатации.

Также проведение гравитационной пробы на верхней конечности совместно с тепловой пробой, зачёт индуцирования температурного симпатолита, оценить динамический диапазон регуляции периферической гемодинамики.

Выводы к 5 главе:

1. В главе 5 показаны результаты сравнения реакции группы нормы и пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии, находящихся на медикаментозной терапии, на проведение низкоинтенсивных проб;
2. Гравитационная проба с изменением положения руки не показывает различия в реакции между группой нормы и пациентов. Подобный

характер реакции может быть следствием снижения периферического сопротивления, а, следовательно, и артериального давления, в ответ на медикаментозную терапию;

3. Достижение состояния температурного симпатолита позволяет по изменению интенсивности реакции на гравитационную пробу различать здоровых испытуемых и пациентов с АГ. Данный результат может позволить в будущем разработать маркер, позволяющий по реакции на комплекс проб диагностировать АГ.

Заключение

Таким образом, в данной работе решена научная задача, связанная с раскрытием новых диагностических возможностей анализа периферической гемодинамики в микро- и макрососудах совместно методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии, вносящая вклад в развитие медицинской биофизики и изучение процессов, протекающих в биологических системах при воздействии на них физических и физиологических факторов.

Основные результаты, представленные в работе, заключаются в следующем:

1. Проведен критический анализ работ, посвящённых описанию современных методов исследования кровотока в микро- и макрососудах, в том числе с помощью методов импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии.

2. Разработан метод анализа средневзвешенной скорости кровотока на основе непрерывного измерения спектра ультразвуковой скорости кровотока в состоянии физиологического покоя.

3. Проведена декомпозиция форм пульсовых волн, регистрируемых методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии. Установлено, что дополнительный пик объема крови, возникающий в позднюю систолу, соответствует по времени возникновения отрицательному пику скорости кровотока в данном сосуде.

4. Разработан комплекс низкоинтенсивных функциональных нагрузочных проб, позволяющий провести оценку механизмов регуляции кровотока в области лучевой артерии и сосудов кисти. Показано, что вариабельность произведения огибающих систолических пиков скорости кровотока и объема сосуда сохраняет осциллирующий характер относительно среднего значения вне зависимости от проведения дыхательной и окклюзионной проб.

5. Проведен анализ длительных записей сигналов ультразвуковой доплерографии, импедансной реографии и инфракрасной термографии в состоянии покоя, с целью установления взаимосвязей кровотока в макро- и микрососудах запястья и кистей здоровых испытуемых в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции тонуса сосудов. Установлена высокая корреляция колебаний скорости кровотока в лучевой артерии и колебаний объемного кровотока в области дистальных фаланг пальцев ($r=0.6$) в частотном диапазоне эндотелиальной регуляции тонуса.

6. Разработан способ выявления нарушений регуляции тонуса периферических сосудов в группе пациентов с диагнозом артериальная гипертония, основанный на подавлении симпатического тонуса за счет теплового воздействия и наблюдения реакции сосудов на изменение условий гравитационного воздействия.

В диссертационной работе проведено исследование возможности совместного использования широко распространенных в медицинской практике методов неинвазивной диагностики, таких как ультразвуковая доплерография и импедансная реография для мультимодального исследования периферической гемодинамики. Результаты работы показали перспективность мультимодального подхода к оценке механизмов регуляции периферической гемодинамики. Полученные результаты дают возможность неинвазивной диагностики заболеваний на ранних стадиях, а также мониторинга процесса медикаментозной терапии.

Словарь терминов

Реографический объем – объем сосуда, измеренный методом импедансной реографии;

Ультразвуковая скорость – скорость кровотока, измеренная методом ультразвуковой доплерографии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своему научному руководителю доценту кафедры медицинской физики СГУ им. Н.Г. Чернышевского, к.ф.-м.н. Сагайдачному Андрею Александровичу за всестороннюю помощь, советы и поддержку на всех этапах подготовки диссертации. Автор благодарит д.м.н. Клочкова Виктора Александровича за консультации и помощь с медицинским аспектом данной работы. Автор выражает благодарность коллективу кафедры медицинской физики и лично заведующему кафедрой д.ф.-м.н., профессору Скрипалю Анатолию Владимировичу за создание в стенах кафедры дружелюбной атмосферы и разностороннюю помощь при выполнении работы.

Список используемой литературы

1. Гуляев М. В., Ханов С. К., Наместникова Д. Д., Губский Л. В., Чжоу Ф., Пирогов Ю. А., Панченко В. Я. Магнитно-резонансная термометрия головного мозга крыс методом локальной ЯМР-спектроскопии // Журнал радиоэлектроники, 2013, (10), 9-9.
2. Волков А. А., Никифоров В. Н., Прохоров А. С., Иванов А. В., Пирогов Ю. А. Магнитно-резонансные методы регистрации температурных полей в применении к гипертермии // Медицинская физика, 2012, (2), 65-70.
3. Baig M. T. S. Investigating the use of impedance plethysmography for detecting decreased blood flow in diabetic patient limbs. 2023
4. Rodrigues F. B., Bertemes-Filho P. Bioelectrical impedance devices in clinical practice: a narrative review. *Academia Medicine*, 2023, 1, 2-4.
5. Seo S. A Bipolar Impedance Plethysmography (IPG) Sensor for Non-invasive and Continuous Blood Pressure Monitoring with a Distensibility Correction Technique (DCT), 2023.
6. Liu S. H., Cheng D. C., Su C. H. A cuffless blood pressure measurement based on the impedance plethysmography technique // *Sensors*. 2017. Vol. 17(5). P. 1176. DOI: 10.3390/s17051176
7. Khaydarov M., Mirzaev K. K. The state of central hemodynamics in patients with diabetic foot syndrome is associated with chronic heart failure. // *Endocrine Abstracts*, 2023, Vol. 90, Bioscientifica.
8. Rocha M. P., Mentetzides S. H., Dre, R. C. Renal blood flow during exercise: understanding its measurement with Doppler ultrasound. // *Journal of Applied Physiology*, 2023, 134(4), 1004-1010.
9. Kenny J. E. S., Prager R., Rola P., McCulloch G., Eibl J. K., Haycock K. The effect of gravity-induced preload change on the venous excess ultrasound (VExUS) score and internal jugular vein Doppler in healthy volunteers. // *Intensive Care Medicine Experimental*, 2023, 11(1), 1-12.
10. Goddi A., Fanizza M., Bortolotto C., Raciti M.V., Fiorina I., He X., Du Y., Calliada F. Vector flow imaging techniques: An innovative ultrasonographic

- technique for the study of blood flow: innovative technique for blood flow imaging // Journal of Clinical Ultrasound. 2017 №45(9).
11. *Nichols W. W., O'Rourke M. F.* Blood Flow in Arteries // 5th ed., New York, NY: Hodder Arnold. 2005
 12. *Luo J., Li R., Konofagou E.* Pulse Wave Imaging of the Human Carotid Artery: An In Vivo Feasibility Study // Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control. 2012 №1 (59). С. 174-181.
 13. *Al-Harosh M., Chernikov E., Shchukin S.* Patient Specific Numerical Modeling for Renal Blood Monitoring Using Electrical Bio-Impedance // Sensors, 2022, 22(2), 606.
 14. *Shash Y. H., Eldosoky M. A., Elwakad M. T.* The effect of vascular diseases on bioimpedance measurements: mathematical modeling // Biomedical Research and Therapy, 2018, 5(6), 2414-2431.
 15. *Din Z. M. U., Hyun K. J., Chowdhry B. S., Cho J. H.* Electrical Impedance Plethysmography based Telemetry System used to detect the Pulse Rate from the Radial Artery // Indian Journal of Science and Technology, 2017, 10, 40.
 16. *Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П.* Закономерности нарушения микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. // Российский кардиологический журнал, 2020, (11), 51-58.
 17. *Glazkova P. A., Kulikov D. A., Glazkov A. A., Terpigorev S. A., Rogatkin, D. A., Shekhyan G. G., Paleev F. N.* Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study. // Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2021, 78(3), 247-257.
 18. *Campia U., Gerhard-Herman M., Piazza G., Goldhaber S. Z.* Peripheral artery disease: past, present, and future. // The American journal of medicine, 2019, 132(10), 1133-1141.
 19. *Lowe G. D. O.* Nature and clinical importance of blood rheology // In Clinical blood rheology (pp. 1-10). 2019. CRC Press.

20. Подтаев С. Ю., Попов А. В., Морозов М. К., Фрик П. Г. Исследование микроциркуляции крови с помощью вейвлет-анализа колебаний температуры кожи // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8(3). С. 14- 20.
21. Зубарева Н. А., Подтаев С. Ю., Паршаков А. А. Диагностика нарушений вазодилатации микрососудов кожи у больных с синдромом диабетической стопы при проведении локальной тепловой пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14. – №. 3. – С. 27-33.
22. Танканаг А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – №. 3. – С. 33-41.
23. Booth III J. N., Muntner P., Diaz K. M., Viera A. J., Bello N. A., Schwartz J. E., Shimbo D. Evaluation of criteria to detect masked hypertension // The Journal of Clinical Hypertension, 2016, 18(11), 1086-1094.
24. Sivén S. S., Niiranen T. J., Kantola I. M., Jula A. M. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study // Journal of hypertension, 2016, 34(1), 54-60.
25. Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карнов Р. С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение // Российский кардиологический журнал, 2019, (9), 92-98.
26. T. K. Vera Bioelectrical impedance methods for noninvasive health monitoring: a review // Journal of medical engineering, vol. 2014, 2014.
27. Залетов И. С., Сагайдачный, А. А., Скрипаль, А. В., Клочков, В. А., Майсков, Д. И., Фомин, А. В. Взаимосвязь формы пульсовой волны в периферических артериях, регистрируемой методами импедансной реографии и ультразвуковой доплерографии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика, 2023, 23(1), 24-36.

28. *Bosy-Westphal A., Schautz B., Later W., Kehayias J. J., Gallagher D., Müller M. J.* What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population // *European journal of clinical nutrition*, 2013, 67(1), S14-S21.
29. *Popiolek-Kalisz J., Szczygiel K.* Bioelectrical impedance analysis and body composition in cardiovascular diseases // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – C. 101911.
30. *Guo Y., Zhang M., Ye T., Wang Z., Yao Y.* Application of bioelectrical impedance analysis in nutritional management of patients with chronic kidney disease // *Nutrients*, 2023, 15(18), 3941.
31. *Thanapholsart J., Khan E., Lee G. A.* A Current Review of the Uses of Bioelectrical Impedance Analysis and Bioelectrical Impedance Vector Analysis in Acute and Chronic Heart Failure Patients: An Under-valued Resource? // *Biological Research For Nursing*, 2023, 25(2), 240-249.
32. *Orazem M. E., Tribollet B.* Impedance Spectroscopy, The ECS Series of Texts and Monographs, Wiley-Inter Sc, 2008.
33. *Nielsen J., Jacobsen T.* Current distribution effects in AC impedance spectroscopy of electroceramic point contact and thin film model electrodes // *Electrochimica Acta*, 2010, 55(21), 6248-6254.
34. *Hill R. V., Jansen J. C., Fling J. L.* Electrical impedance plethysmography: a critical analysis // *Journal of Applied Physiology*, vol. 22, no. 1, pp. 161–168, 1967.
35. *Nyboer J.* Electrical impedance plethysmography; a physical and physiologic approach to peripheral vascular study // *Circulation*, vol. 2, no. 6, pp. 811–821, 1950
36. *Lobo B., Hermosa C., Abella A., Gordo F.* Electrical impedance tomography // *Annals of translational medicine*, 2018, 6(2).
37. *Khan T. A., Ling S. H.* Review on electrical impedance tomography: Artificial intelligence methods and its applications // *Algorithms*, 2019, 12(5), 88.

38. *Lvovich V. F.* Impedance spectroscopy: applications to electrochemical and dielectric phenomena // John Wiley & Sons, 2012.
39. *Ivorra A.* Bioimpedance monitoring for physicians: an overview // Centre Nacional de Microelectrònica Biomedical Applications Group, pp. 1–35, 2003
40. *Martinsen O. G., Heiskanen A.* Bioimpedance and bioelectricity basics // Elsevier, 2023.
41. *Foster K. R., Schwan H. P.* Dielectric properties of tissues // CRC handbook of biological effects of electromagnetic fields, 2019, 27-96.
42. *Steendijk P., Mur G., Van Der Velde E. T., Baan J.* The four-electrode resistivity technique in anisotropic media: theoretical analysis and application on myocardial tissue in vivo // IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1993, 40(11), 1138-1148.
43. *Shimazu H., Yamakoshi K.-I., Togawa T., Fukuoka M., Ito H.* Evaluation of the parallel conductor theory for measuring human limb blood flow by electrical admittance plethysmography // IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 29, no. 1, pp. 1–7, Jan. 1982.
44. *Swanson D., Webster J.* Origin of the electrical impedance pulse in the limbs // in Proceedings of the 29th Annual Conference on Engineering in Medicine & Biology, vol. 18, 1976, p. 324.
45. *Sramek B. B.* BoMed's electrical bioimpedance technology for thoracic applications (NCCOM): Status report, May 1986 Update. Irvine, BoMed Ltd, 19(2).
46. *Kubicek W. G., Kinnen E., Patterson R. P., Witsoe D. A.* Impedance plethysmograph // Sep. 25 1979, uS Patent RE30,101.
47. *Anderson F. A.* Impedance plethysmography in the diagnosis of arterial and venous disease // Annals of biomedical engineering, vol. 12, no. 1, pp. 79–102, 1984
48. *Gabriel C., Gabriel S., Corthout E.* The dielectric properties of biological tissues: I. literature survey // Physics in medicine and biology, vol. 41, no. 11, p. 2231, 1996.

49. *Songer J. E.* Tissue ischemia monitoring using impedance spectroscopy: Clinical evaluation // Ph.D. dissertation, Worcester Polytechnic Institute, 2001
50. *Schraibman I., Mott D., Naylor G., Charlesworth D.* Comparison of impedance and strain gauge plethysmography in the measurement of blood flow in the lower limb // *British Journal of Surgery*, vol. 62, no. 11, pp. 909–912, 1975.
51. *Fleming J., Hames T., Smallwood J.* Comparison of volume changes in the forearm assessed by impedance and water-displacement plethysmography // *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 24, no. 4, p. 375, 1986
52. *Ramalli A., Aizawa K., Shore A. C., Morizzo C., Palombo C., Lenge M., Tortoli P.* Continuous simultaneous recording of brachial artery distension and wall shear rate: a new boost for flow-mediated vasodilation // *Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2019 №66 (3). С. 463-471.
53. *Kim E. S., Sharma A. M., Scissons R., Dawson D., Eberhardt R. T., Gerhard-Herman M., Zierler R. E.* Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound // *Vascular Medicine*, 2020, 25(5), 484-506.
54. Заирова А. Р., Рогоза А. Н. Объемная сфигмография сегодня // *Медицинский алфавит*, 2018, 4(36), 8-18.
55. Рогоза А.Н., Заирова А. Р., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения РФ на примере жителей города Томск по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Системные гипертензии*. 2014;11(4):42–48.
56. *Chuah S. S., Woolfson P. I., Pullan B. R., Lewis P. S.* Plethysmography without venous occlusion for measuring forearm blood flow: comparison with venous occlusive method // *Clinical physiology and functional imaging*, vol. 24, no. 5, pp. 296–303, 2004.
57. *Holohan T. V.* Plethysmography: safety, effectiveness, and clinical utility in diagnosing vascular disease // DIANE Publishing, 1996.
58. *Mosti G., Bergamo G., Oberto S., Bissacco D., Chiodi L., Kontothanassis D., Caggiati A.* The feasibility of underwater computerised strain gauge

- plethysmography and the effects of hydrostatic pressure on the leg venous haemodynamics // In *EJVES vascular forum*, 2020, Vol. 47, pp. 60-62. Elsevier.
59. Волков И. Ю., Сагайдачный А. А., Фомин А. В. Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и двухмерная оксиметрия // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*, 2022, 22(1), 15-45.
60. *Tenland T., Salerud E. G., Nilsson G. E., Oberg P. A.* Spatial and temporal variations in human skin blood flow // *International journal of microcirculation, clinical and experimental*, 1983, 2(2), 81-90.
61. *Murray A. K., Herrick A. L., King T. A.* Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases // *Rheumatology*, 2004, 43(10), 1210-1218.
62. *Heeman W., Steenbergen W., van Dam G. M., Boerma E. C.* Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review // *Journal of biomedical optics*, 2019, 24(8), 080901-080901.
63. *Draijer M., Hondebrink E., Van Leeuwen T., Steenbergen W.* Review of laser speckle contrast techniques for visualizing tissue perfusion // *Lasers in medical science*, 2009, 24, 639-651.
64. *Mirdell R., Farnebo S., Sjöberg F., Tesselaar E.* Accuracy of laser speckle contrast imaging in the assessment of pediatric scald wounds // *Burns*, 2018, 44(1), 90-98.
65. *Wei X., Balne P. K., Meissner K. E., Barathi V. A., Schmetterer L., Agrawal R.* Assessment of flow dynamics in retinal and choroidal microcirculation // *Survey of Ophthalmology*, 2018, 63(5), 646-664.
66. *Kazmi S. S., Richards L. M., Schrandt C. J., Davis M. A., Dunn A. K.* Expanding applications, accuracy, and interpretation of laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35(7), 1076-1084.
67. *Mennes O. A., van Netten J. J., Slart R. H., Steenbergen W.* Novel optical techniques for imaging microcirculation in the diabetic foot // *Current pharmaceutical design*, 2018, 24(12), 1304-1316.

68. *Eriksson S., Nilsson J., Lindell G., Stureson C.* Laser speckle contrast imaging for intraoperative assessment of liver microcirculation: a clinical pilot study // *Medical Devices: Evidence and Research*, 2014, 257-261.
69. Сагайдачный А.А., Скрипаль А.В. Оклюзионная проба: биофизические механизмы реакции, методы анализа, перспективы применения: Учебное пособие для студентов // Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2019. 81 с.
70. Сагайдачный, А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2018, 17(3), 5-22.
71. *Thijssen D. H., Bruno R. M., van Mil A. C., Holder S. M., Fatta F., Greyling A., Ghiadoni L.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans // *European heart journal*, 2019, 40(30), 2534-2547.
72. *Harris R. A., Nishiyama S. K., Wray D. W., Richardson R. S.* Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // *Hypertension*, 2010, 55(5), 1075-1085.
73. *Fabregate-Fuente M., Arbeitman C. R., Cymberknop L. J., Bara-Ledesma N., Arriazu-Galindo M., Martin-Fernandez L., Saban-Ruiz J.* Characterization of microvascular post occlusive hyperemia using laser Doppler flowmetry technique in subjects with cardiometabolic disorders // In 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) (pp. 514-517). IEEE.
74. *Tang Y., Xu F., Lei P., Li G., Tan Z.* Spectral analysis of laser speckle contrast imaging and infrared thermography to assess skin microvascular reactive hyperemia // *Skin Research and Technology*, 2023, 29(4), e13308.
75. *Censi F., Calcagnini G., Lino S., Seydnejad S. R., Kitney R. I., Cerutti S.* Transient phase locking patterns among respiration, heart rate and blood pressure during cardiorespiratory synchronisation in humans // *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2000, 38, 416-426.

76. Lawrence G. P., Home P. D., Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function // *Heart*, 1992, 68(8), 205-211.
77. Allen J., Frame J. R., Murray A. Microvascular blood flow and skin temperature changes in the fingers following a deep inspiratory gasp // *Physiological measurement*, 2002, 23(2), 365.
78. Low P. A. Venoarteriolar reflex // In *Primer on the autonomic nervous system*, 2004, pp. 152-153, Academic Press.
79. Cracowski J. L., Roustit M. Human skin microcirculation // *Compr. Physiol*, 2020, 10(3), 1105-1154.
80. Henriksen O. Sympathetic reflex control of blood flow in human peripheral tissues // *Acta physiologica scandinavica. Supplementum*, 1991, 603, 33-39.
81. Crandall C. G., Shibasaki M., Yen T. C. Evidence that the human cutaneous venoarteriolar response is not mediated by adrenergic mechanisms // *The Journal of physiology*, 2002, 538(2), 599-605.
82. Silva H., Ferreira H. A., da Silva H. P., Monteiro Rodrigues L. The venoarteriolar reflex significantly reduces contralateral perfusion as part of the lower limb circulatory homeostasis in vivo // *Frontiers in physiology*, 2018, 9, 1123.
83. Bruno R. M., Ghiadoni L., Seravalle G., Dell'oro R., Taddei S., Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease // *Front. Physiol.*, 2012, 3:284. doi: 10.3389/fphys.2012.00284
84. Smith C. J., Johnson J. M. Responses to hyperthermia. Optimizing heat dissipation by convection and evaporation: Neural control of skin blood flow and sweating in humans // *Autonomic Neuroscience*, 2016, 196, 25-36.
85. Wu Y., Nieuwenhoff M. D., Huygen F. J., van der Helm F. C., Niehof S., Schouten A. C. Characterizing human skin blood flow regulation in response to different local skin temperature perturbations // *Microvascular research*, 2017, 111, 96-102.

86. *Hao J., Ghosh P., Li S. K., Newman B., Kasting G. B., Raney S. G.* Heat effects on drug delivery across human skin // *Expert opinion on drug delivery*, 2016, 13(5), 755-768.
87. *Crandall C. G., Wilson T. E.* Human cardiovascular responses to passive heat stress // *Comprehensive Physiology*, 2015, 5(1), 17.
88. *Johnson J. M., Kellogg Jr D. L.* Local thermal control of the human cutaneous circulation // *Journal of applied physiology*, 2010, 109(4), 1229-1238.
89. *Brown B. H., Pryce W. I. J., Baumber D., Clarke R. G.* Impedance plethysmography: can it measure changes in limb blood flow // *Medical and biological engineering*, 1975, 13, 674-682.
90. *Логинава Н. К., Гусева И. Е.* Реовазография и ультразвуковая доплерография сосудов пальца кисти // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2004, 3(2), 76-78.
91. *Lastowiecka-Moras E., Kozyra-Pydyś E.* Changes in the central and peripheral circulatory system in response to the cold: own studies using impedance plethysmography and Doppler ultrasound // *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 2016, 22(4), 494-500.
92. *Soukup L., Hruskova J., Jurak P., Halamek J., Zavadna E., Viscor I., Vondra V.* Comparison of noninvasive pulse transit time determined from Doppler aortic flow and multichannel bioimpedance plethysmography // *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2019, 57, 1151-1158.
93. *Garcia R., Labropoulos N.* Duplex ultrasound for the diagnosis of acute and chronic venous diseases // *Surgical Clinics*, 2018, 98(2), 201-218.
94. *Bevis P. M., Smith F. C.* Deep vein thrombosis // *Surgery (Oxford)*, 2016, 34(4), 159-164.
95. *Parmar C. V., Prajapati D. L., Gokhale P. A., Mehta H. B., Shah C. J.* Study of arterial parameters in diabetes mellitus using impedance plethysmography // *Int J Basic Appl Physiol*, 2017, 6(1), 76.

96. Колесниченко В. И., Шарифулин А. Н. Введение в механику несжимаемой жидкости // Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2019, 59-60.
97. Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль А. В. Детектирование активности единичных потовых желез методом макротермографии и ее взаимосвязь с температурой кожи и периферической гемодинамикой // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика, 2020, 20(2), 103-115.
98. Залетов И. С., Клочков В. А., Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В. Импедансная реография периферических артерий высокой степени локализации при воздействии гравитационной пробы // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине-2021, 2021, С. 27-30.
99. Сагайдачный А. А., Усанов Д. А., Скрипаль, А. В., Фомин А. В. Метод тепловизионной визуализации колебаний кожного кровотока в конечностях: модификация спектральных составляющих // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14(1). С. 46-52.
100. Волков, И. Ю. Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Залетов И.С. Патент на полезную модель № 203214 U1 Российская Федерация, МПК А61В 5/01, А61В 5/026. Устройство регистрации колебаний объёмного кровенаполнения: № 2020133083: заявл. 08.10.2020: опубл. 26.03.2021; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского". – EDN BQUXUZ.
101. Сагайдачный А. А., Майсков, Д. И. Фомин А. В., Залетов И.С. Визуализация симпатической активации тонуса сосудов и потовых желез методом инфракрасной термографии // Микроциркуляция и гемореология: материалы XIV международной научной конференции по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 10–11 июля 2023 года С. 89. – EDN MSVUMC.

102. *Майсков Д. И., Фомин А. В., Залетов И. С.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021681103 Российская Федерация. Программа для построения карты распределения теплофизических свойств кожи на основе анализа инфракрасных термограмм: № 2021669774: заявл. 05.12.2021: опубл. 17.12.2021 /; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». – EDN NHIDFX.
103. *Майсков Д.И., Фомин А.В., Залетов И.С., Антонов А.В.* Интегральное и корреляционное картирование инфракрасных термограмм // В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2022 Сборник статей Всероссийской школы-семинара. Саратов, 2022 С. 18-20
104. *Залетов И.С., Майсков Д.И., Жабская В.И., Сагайдачный А.А., Скрипаль А.В.* Исследование регуляции тонуса периферических кровеносных сосудов методом двумерной термовизуализации // Влияние активности потовых желез и периферической гемодинамики на температурный ответ кожи человека при проведении дыхательной пробы // В сборнике VII Всероссийской с международным участием школы-конференции «Физиология и патология кровообращения» - 2020, ООО "РА ИЛЬФ" (Москва), С. 80-81
105. *Sagaidachnyi A., Mayskov D., Fomin A., Zaletov I., Skripal A.* Separate extraction of human eccrine sweat gland activity and peripheral hemodynamics from high-and low-quality thermal imaging data //Journal of Thermal Biology, 2022, 110, 103351.
106. *Залетов И. С., Фомин А. В., Сагайдачный А. А.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021680366 Российская Федерация. Программа построения карты распределения активных потовых пор на основе анализа инфракрасных термограмм: № 2021669782 :- EDN ATJJLY.

107. *Майсков Д.И., Фомин А.В., Залетов И.С., Волков И.Ю., Скрипаль А.В., Сагайдачный А.А.* Интегральное картирование гемодинамических процессов и активности потовых желез методом динамической инфракрасной термографии // В сборнике «Оптические методы исследования потоков» Шестнадцатой Международной научно-технической конференции, Москва 28 июня- 02 июля 2021 г.
108. *Майсков Д. И., Залетов И. С., Фомин А. В.* Интегральное картирование активности потовых желез методом термографии / Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2020: Сборник статей Всероссийской школы-семинара, Саратов, 18–19 ноября 2020 года. – Саратов: Издательство "Саратовский источник", 2020. – С. 56-60. – EDN XILVHQ.
109. *Залетов И. С., Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Скрипаль А. В.* Термографический анализ активности потовых каналов и перспективы его использования для диагностики диабетической полинейропатии / Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2019 С. 42-45. – EDN UEQPOK.
110. *Залетов И. С., Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Скрипаль А. В.* Термографический анализ активности потовых каналов и перспективы его использования для диагностики диабетической полинейропатии / Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2019. – С. 42-45. – EDN UEQPOK.
111. *Дьяконов В. П.* Вейвлеты. От теории к практике // Москва : СОЛОН-ПРЕСС , 2008. – 400 с. – ISBN 5-98003-171-5. – EDN SUGDAH.
112. *Wilder-Smith E., Liu L., Ma K. T. M., Ong B. K.* Relationship of inspiratory flow rate and volume on digit tip skin and ulnar artery vasoconstrictor responses in healthy adults // *Microvascular research*, 2005, vol. 69, no. 1-2, pp. 95-100. DOI: 10.1016/j.mvr.2005.01.003
113. *Залетов И. С., Майсков Д. И., Фомин А. В., Скрипаль А. В., Сагайдачный А. А.* Термографическая и реографическая оценка синхронности колебаний

- кровотока в контралатеральных областях конечностей // Оптические методы исследования потоков, 2021, С.107-113
114. Залетов И. С., Майсков Д. И., Фомин А. В., Сагайдачный А. А., Скрипаль, А. В. Корреляция низкочастотных ритмов колебаний кровотока в макро-и микрососудах // Взаимодействие сверхвысококачастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро-и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник, 2023, 283.
115. Залетов И. С., Сагайдачный А. А., Майсков Д. И. Анализ взаимосвязи колебаний тонуса макро- и микрососудов методами ультразвуковой доплерографии и инфракрасной термографии // Микроциркуляция и гемореология: материалы XIV международной научной конференции по микроциркуляции и гемореологии, Ярославль, 10–11 июля 2023 года.– С. 33. – EDN NUNCCE.
116. Mayrovitz H. N., Groseclose E. E. Neurovascular responses to sequential deep inspirations assessed via laser-Doppler perfusion changes in dorsal finger skin // *Clinical physiology and functional imaging*, 2002, vol. 22, no. 1, pp. 49-54. DOI: 10.1046/j.1475-097x.2002.00404.x
117. Jin J., Zhang H., Geng X., Zhang Y., Ye T. The pulse waveform quantification method basing on contour and derivative // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 220, 106784.
118. Аникина Н. Ю., Коровина В. А., Тарасова А. В., Ушакова Н. Я., Ярошенко Ю. А. Гидродинамика. Физические основы гемодинамики: учебно-методическое пособие // Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета. 2021. 111 с.
119. Bernstein D. P. Impedance cardiography: Pulsatile blood flow and the biophysical and electrodynamic basis for the stroke volume equations // *Journal of Electrical Bioimpedance*. 2010. Vol. 1, no. 1. P. 2-17. DOI: 10.5617/jeb.51
120. Вилкинсон Ян. Б. Артериальная гипертензия [Текст] : ответы на ваши вопросы // Edinburgh : Elsevier, 2003. - 230 с.

121. *Hänninen M.R., Niiranen T.J., Puukka P.J.* Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study // *J Hypertens*, 2013, 31(6):1136-43. doi:10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc.
122. *Tientcheu D., Ayers C., Das S.R.* Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas heart study // *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(20):2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
123. *Hänninen M.R.* Is latent hypertension of significance? // *Duodecim*, 2014, 130(15):1500-6.
124. *Sakaguchi K, Horimatsu T, Kishi M* Isolated home hypertension in the morning is associated with target organ damage in patients with type 2 diabetes // *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(4):225-31.
125. *Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N.* US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008 // *JAMA*, 2010, 303(20):2043-50. doi:10.1001/jama.2010.650
126. *Kraus E. A.* Gravitational Changes in Hand-Wrist Volume are Smaller in Older Adults as Com-pared to Younger Adults // *J Cardio Vasc Med*, 2013, 1, 1-6.
127. *Cooke J. P., Creager M. A., Osmundson P. J., Shepherd J. T.* Sex differences in control of cutaneous blood flow. // *Circulation*. 1990, V. 82 P.1607–1615