

На правах рукописи

Петрова Ксения Сергеевна

**Прижизненная оценка сосудистого русла кожи методом оптической когерентной
томографии**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

Потекаев Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Разнатовский Константин Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии;

Корсунская Ирина Марковна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии;

Мордовцева Вероника Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1).

Защита состоится «24» января 2023 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Острцова Мария Николаевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Состояние сосудистого русла кожи определяет обеспеченность всех ее компонентов пластическими ресурсами, кислородом и энергией, необходимыми для поддержания ее нормальной структуры и жизненно важных функций. Нарушения кровоснабжения кожи неизбежно сопровождаются изменениями органа, которые могут носить функционально-компенсаторный и/или патоморфологический характер, быть обратимыми или необратимыми и в любом случае – способствовать развитию различной кожной патологии.

Роль изменений в системе кровоснабжения кожи в развитии дерматозов недооценена, что ведет к недостаточному осмыслению их этиологического и патогенетического значения, что в свою очередь препятствует эффективной профилактике, ранней диагностике и качественной, патогенетически обоснованной терапии большого числа кожных заболеваний.

Особенно это касается весьма распространенных дерматозов, развивающихся на фоне сердечно-сосудистых, неврологических и метаболических расстройств, сопровождающихся гемодинамическими нарушениями и сосудистой дисфункцией в коже, которые во многом и определяют развитие кожной патологии при данных состояниях. Чрезвычайно актуальной проблема исследования микроциркуляторных процессов в коже является и для современной комбустиологии.

Причиной недостаточного внимания к сосудистым механизмам кожной патологии является отсутствие эффективных и доступных методов объективной оценки микроциркуляторного русла кожи [3, 6].

Степень разработанности темы

Использование биопсии для оценки микроциркуляторного русла кожи ограничивается инвазивностью метода, полностью исключая мультиочаговые и динамические исследования [1, 2].

Ультразвуковое исследование и рентгенконтрастные методы способны оценивать состояние магистрального кровотока, тогда как оценка дистальной части внутрикожной сосудистой сети остается за пределами их возможности, что ограничивает их использование оценкой крупных новообразованных сосудов кожи в пределах опухоли или травматического повреждения [3, 5, 9, 20].

Информация о сосудах кожи, получаемая при капилляроскопии, касается лишь отдельных, поверхностно расположенных сосудов в доступных для исследования местах, и используется в основном для оценки системных нарушений кровообращения [7, 16].

Оценка сосудистого компонента изображений при дерматоскопии никогда не являлась самоцелью и осуществляется лишь для определения доминирующего, но отнюдь не специфического типа изменений отдельных поверхностных сосудов, характерного для того или иного заболевания кожи, исключительно в диагностических целях [8].

Целью использования транскутанной оксиметрии является оценка уровня насыщения ткани кислородом, при этом уровень и механизмы повреждений, приводящих к ишемии, остаются неясными [6, 17].

Видеоангиография с индоцианином зеленым, применяемая в основном интраоперационно в хирургической практике, вряд ли получит широкое распространение в дерматологии, что

связано с необходимостью введения красителя и высокой вероятностью нежелательных явлений [6, 10].

Высокочастотное ультразвуковое исследование в диапазоне, обычно применяемом для исследования кожи (20–50 МГц), позволяет визуализировать дерму, без визуализации эпидермиса и сосуды кожи, находящихся на границе между дермой и подкожной клетчаткой. Использование более высокой частоты позволяет получить более высокое разрешение изображения и оценить поверхностные структуры кожи, за счет снижения глубины проникновения ультразвука в дерму, что препятствует детальному исследованию микрососудов кожи [12]

Возможности лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющей судить о скорости и объеме кровотока в исследуемом фрагменте кожи, ограничены низкой специфичностью метода и сходством результатов при различных уровнях и механизмах сосудистых нарушений, невозможностью дифференцированной оценки артериальной и венозной составляющей и необходимостью обеспечения полной неподвижности пациента в процессе исследования [6,13].

Спектрометрия в ближайшей инфракрасной области предоставляет возможность получать дифференцированную информацию об артериальном и венозном кровотоке, но не позволяет судить о механизмах нарушения кровотока в коже в силу сходства данных при различных патологических состояниях [6, 14].

Возможности имиджинга с пространственным спектральным кодированием и ортогональной поляризацией спектральных изображений в форме чрезкожной видеомикроскопии в дерматологии в настоящее время изучаются [6, 15].

Точкой же приложения прижизненной отражательной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии является исследование кожи на клеточном уровне и исследование сосудов не является его основной целью [6].

Метод фотоакустической визуализации способен характеризовать сосуды кожи, метод находится в стадии разработки и потенциальные перспективы использования метода обсуждаются [6, 11, 20].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – высокоразрешающий (10-20 мкм) метод визуализации структуры биотканей, сходный по объему и характеру получаемой информации с методом традиционной биопсии, использующий в качестве зондирующего излучения низкоинтенсивный свет ближнего инфракрасного диапазона и позволяющий получать информацию о морфологическом состоянии биоткани в режиме реального времени, может в настоящее время рассматриваться в качестве наиболее перспективного метода прижизненного исследования сосудов кожи, особенно с учетом его доступности и легкости реализации [2, 4].

Традиционная ОКТ позволяет получать 2D-изображения вертикального среза кожи на глубину до 2 мм, которые имеют ту же ориентацию, что и обычный гистологический срез.

В последние годы методика ОКТ была усовершенствована. Отечественная 3D модификация ОКТ обеспечивает получение трехмерного изображения фрагмента кожи площадью 5x5 мм на глубину до 2 мм с возможностью изучения как самой трехмерной модели, так и произвольного числа фронтальных, сагиттальных, горизонтальных и косых срезов с детальным исследованием каждого из них, обеспечивая, таким образом, визуализацию любой точки в объеме исследуемого фрагмента [1, 2].

Метод позволяет визуализировать роговой и клеточные слои эпидермиса, сосочковый и верхнюю часть сетчатого отдела дермы, придатки кожи, оценивать их структурное состояние и

прижизненно диагностировать основные патоморфологические процессы в эпидермисе, в зоне дермо-эпидермального соединения и верхнего отдела дермы.

Возможность использования 3D ОКТ для оценки микроциркуляторного русла кожи не изучена.

Цель исследования

Изучение возможностей использования 3D ОКТ для визуализации сосудов кожи, разработка принципов оценки состояния сосудистого русла кожи, методики и принципов применения метода для исследования сосудов кожи в норме и при патологических состояниях.

Задачи исследования

1. Изучить возможность визуализации методом 3D ОКТ сосудистого русла здоровой кожи с экспериментальным подтверждением *ex vivo*.
2. Установить возможность использования метода для оценки состояния сосудистого русла кожи при заболеваниях магистральных сосудов нижних конечностей (хронической венозной недостаточности (ХВН) на фоне варикозного расширения вен и хронической артериальной недостаточности (ХАН) на фоне облитерирующего атеросклероза) и влияния сосудистых изменений на морфологическое состояние кожи.
3. Оценить возможности 3D ОКТ при исследовании состояния сосудов кожи при системных заболеваниях с ведущим сосудистым компонентом в патогенезе (сахарный диабет (СД), болезнь Рейно).
4. Изучить возможность применения метода для исследования состояния сосудов кожи при ожогах.
5. Определить возможность использования 3D ОКТ для изучения состояния сосудов кожи при некоторых дерматозах с выраженным сосудистым компонентом в патогенезе (ангиитах, телеангиэктатической гранулеме, некоторых диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДБСТ), воспалительных заболеваниях и новообразованиях кожи).
6. Сформулировать принципы эффективного использования 3D ОКТ для исследования сосудов кожи в норме и при патологических состояниях.

Научная новизна

– Впервые произведена экспериментальная идентификация визуализирующихся при ОКТ-исследованиях кожных артерий и вен.

– Впервые сформулированы ОКТ-признаки и принципы оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла, кожных артерий и вен здоровой кожи при 3D ОКТ-исследовании, определены особенности визуализации сосудов здоровой кожи различной анатомической принадлежности.

– Впервые доказана возможность эффективного использования 3D ОКТ для оценки специфических изменений сосудов кожи и вторичных изменений кожи, обусловленных функциональной сосудистой недостаточностью, при заболеваниях магистральных сосудов нижних конечностей (ХВН на фоне варикозного расширения вен и ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза), и сформулированы характеризующие их диагностические признаки.

– Впервые сформулированы ОКТ-признаки лимфостаза кожи, позволяющие диагностировать данное состояние на доклиническом этапе.

– Впервые показана возможность использования 3D ОКТ для выявления специфических изменений сосудов кожи при СД и болезни Рейно и оценки влияния сосудистых изменений на окружающие ткани; сформулированы характеризующие их диагностические признаки.

– Впервые продемонстрирована возможность использования 3D ОКТ для исследования состояния сосудов при ожогах различной степени тяжести и на основании фиксации факта сохранности или отсутствия визуализации микрососудов кожи в качестве маркера глубины повреждения - возможность использования метода для определения глубины деструкции, а также для оценки васкуляризации кожного аутотрансплантата в процессе мониторинга.

– Впервые определена возможность использования 3D ОКТ для выявления специфических изменений сосудов кожи при некоторых дерматозах с выраженным сосудистым компонентом в патогенезе (некоторых ангиитах, ДБСТ, воспалительных заболеваниях и новообразованиях кожи), имеющих диагностическое значение.

– Впервые показана эффективность цифровой обработки ОКТ-изображений с целью объективной оценки состояния сосудистой сети кожи с помощью специальной программы Ratio Square Medical Image (позволяющей подсчитать соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади изображения) (получено авторское свидетельство).

– Впервые сформулированы принципы эффективного использования 3D ОКТ для исследования сосудов кожи в норме и при патологических состояниях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана возможность эффективного использования 3D ОКТ для прижизненной оценки состояния сосудистого русла кожи в норме и при патологических состояниях и влияния сосудистой дисфункции на окружающие их тканевые компоненты (эпидермис, дерма, придатки кожи).

Сформулированы характеристики сосудов микроциркуляторного русла кожи, кожных артерий и вен, визуализирующихся при 3D ОКТ – исследовании здоровой кожи различной анатомической принадлежности.

Разработаны принципы 3D ОКТ - оценки состояния сосудистого русла кожи при патологических состояниях.

Сформулированы диагностические ОКТ-признаки специфических изменений сосудов кожи и вторичных изменений кожи при заболеваниях магистральных сосудов нижних конечностей (ХВН на фоне варикозного расширения вен и ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза).

Сформулированы ОКТ-признаки лимфостаза кожи, позволяющие диагностировать данное состояние на доклиническом этапе.

Разработаны диагностические критерии специфических изменений сосудов кожи и соответствующих патоморфологических изменений кожи при СД 2 типа и болезни Рейно.

Сформулированы принципы оценки состояния сосудов кожи при ожогах различной степени тяжести. На основании факта сохранности или отсутствия визуализации микрососудов кожи в качестве маркера глубины повреждения (в совокупности с информацией о сохранности визуализации слоев эпидермиса) показана возможность использования 3D ОКТ для

определения глубины ожоговой деструкции. Показана возможность использования метода для оценки и мониторинга васкуляризации кожного аутотрансплантата при лечении ожогов.

Сформулированы ОКТ-признаки сосудистых изменений при дерматозах с выраженным сосудистым компонентом в патогенезе (некоторых ангиитах, ДБСТ, воспалительных заболеваниях и новообразованиях кожи), имеющие (с учетом специфических патоморфологических изменений кожи) диагностическое и прогностическое значение.

Показана возможность эффективного использования 3D ОКТ для диагностики сосудистых расстройств и вызванных ими изменений кожи на доклиническом этапе с целью своевременной профилактики развития кожной патологии, оценки тяжести патологических изменений сосудов кожи и ее компонентов для выбора адекватной терапии, мониторинга указанных изменений для оценки ее эффективности и безопасности, что в конечном счете способно обеспечить реализацию персонификации терапии.

Предложен способ цифровой обработки ОКТ-изображений с применением специальной программы Ratio Square Medical Image (позволяющей подсчитать соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади изображения), обеспечивающий эффективную объективную оценку состояния сосудистой сети кожи.

Сформулированы принципы эффективного использования 3D ОКТ для исследования сосудов кожи в норме и при патологических состояниях.

Область внедрения – дерматология, косметология, ангиология, дерматоонкология, ревматология, эндокринология, неврология, фармакология.

Форма внедрения – методические рекомендации, инструкции, публикации в центральной печати, сообщения на съездах и конференциях, подготовка специалистов.

Ожидаемый социально-медицинский эффект

Внедрение неинвазивной, высокоинформативной, доступной и легкорезализуемой технологии визуализации и оценки морфологического и функционального состояния микроциркуляторного русла кожи в целях диагностики дерматозов, оценки тяжести гемодинамических расстройств в коже и влияния сосудистой дисфункции на морфологическое состояние окружающих компонентов кожи (слоев и придатков), способной, таким образом, обеспечить выбор адекватной для каждого случая терапии и оценки ее эффективности и безопасности в процессе мониторинга, а с учетом возможности диагностики указанных изменений на доклиническом этапе их развития – и организацию профилактических мероприятий, что в конечном счете обеспечит реализацию важнейшего принципа современной медицины - персонификации терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Настоящая модификация 3D ОКТ позволяет визуализировать в здоровой тонкой коже человека поперечные, продольные и косые срезы отдельных сосудов капиллярного русла, сосудов уровня терминальных артериол и собирательных венул, диаметр которых превышает разрешающую способность прибора (8-20мкм), артериолярного и венулярных сплетений, артериол нулевого порядка и мышечных венул, сосудов, питающих сально-волосные комплексы за счет определения их просвета, но без дифференцировки их на венозные и артериальные (определение принадлежности к определенному типу сосудов возможно на основании уровня их визуализации относительно эпидермиса, поверхностных сплетений и диаметра), и дифференцированно визуализировать поперечные, продольные и косые срезы

мелких кожных артерий и вен за счет различной формы просвета сосудов венозного и артериального русла и визуализации сосудистой стенки кожных артерий; в здоровой толстой коже в силу большей толщины рогового слоя и предельной глубины зондирования метод позволяет визуализировать лишь сосуды поверхностных сплетений.

2. 3D ОКТ данной модификации может эффективно использоваться для оценки состояния сосудов и вторичных морфологических изменений кожи **при ХВН на фоне варикозного расширения вен** за счет способности визуализировать срезы расширенных за счет гипертензии кожных вен и венозных сосудов микроциркуляторного русла со статистически значимым увеличением выборочного среднего суммарной площади срезов визуализируемых сосудов, признаки лимфостаза, в том числе на доклинической стадии развития, признаки вторичной атрофии эпидермиса с сохранением придатков кожи и отека эпидермиса и дермы, создающих условия для нарушения барьерной функции кожи и развития соответствующих заболеваний, фиксировать уменьшение отека и уменьшения суммарной площади срезов визуализируемых сосудов в процессе динамических наблюдений на фоне терапии; и **при ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза ниже места окклюзии** за счет способности фиксировать отсутствие визуализации сосудов сосочкового слоя и ухудшения визуализации сосудов поверхностных сплетений и сетчатого слоя с уменьшением числа и размера срезов сосудов, визуализации в сетчатом слое дермы срезов отдельных кожных артерий с утолщенной стенкой и неравномерно суженным просветом, статистически значимое уменьшение выборочных средних суммарной площади просветов визуализируемых сосудов и признаки атрофии эпидермиса с отсутствием придатков и фиброза дермы.

3. 3D ОКТ данной модификации может эффективно использоваться для оценки состояния сосудов кожи и вторичных изменений кожи при системных заболеваниях с выраженным сосудистым компонентом в патогенезе: при СД 2 типа – за счет выявления статистически значимого уменьшения выборочных средних числа и просвета визуализирующихся в дерме сосудов и достоверных признаков атрофии эпидермиса и отека эпидермиса и дермы, более выраженных в области стоп (что объясняет более раннее развитие трофических осложнений при СД именно в этой области); при II стадии болезни Рейно в межприступный период – за счет выявления признаков расширения микрососудов преимущественно венозного русла на уровне поверхностных сосудистых сплетений без признаков изменения сосудистой стенки в сочетании с признаками атрофии эпидермиса и фиброзно-склеротических процессов в дерме.

4. Благодаря способности фиксировать факт сохранности или отсутствия визуализации микрососудов кожи в качестве маркера глубины повреждения, сохранности или отсутствия на изображениях кожи в зоне повреждения слоев эпидермиса и дермы 3D ОКТ может использоваться для определения глубины деструкции ожоговых повреждений, прогноза жизнеспособности тканей ожоговой раны и прижизненного мониторинга состояния расщепленного кожного аутотрансплантата (наличия приживления) и процесса его васкуляризации при свободной кожной пластике.

5. Данная модификация 3D ОКТ может эффективно использоваться для прижизненного исследования микроциркуляторного русла кожи при дерматозах сосудистой и воспалительной природы, ДБСТ и злокачественных и доброкачественных образованиях; метод предоставляет возможность оценки числа визуализирующихся сосудов и величины их просвета, а также определения преимущественного поражения сосудов того или иного калибра (уровня), а иногда и принадлежности пораженных сосудов к артериальному или венозному отделам, и

дифференцировать воспалительные и не воспалительные изменения сосудов, что в комбинации с данными, характеризующими состояние эпидермиса и верхних слоев дермы может быть использовано для прижизненной морфологической диагностики данных заболеваний (или для наведения биопсии при злокачественных новообразованиях), при выборе терапии и для контроля ее эффективности.

6. Максимальная эффективность исследований при оценке сосудистого русла кожи методом 3D ОКТ может быть достигнута при условии сравнения изображений, полученных в очагах поражения, с изображениями здоровой кожи пациента той же анатомической принадлежности (что дает возможность учесть при исследовании индивидуальные особенности сосудистой системы кожи) и/или с изображениями кожи аналогичной анатомической принадлежности, полученными в контрольной группе (с целью учета особенностей сосудистой системы кожи данной анатомической принадлежности); обязательного анализа как полученного 3D изображения под разными углами, так и максимального числа изображений вертикальных, горизонтальных и косых срезов в пределах исследуемого фрагмента; достижения воспроизводимости результатов при получении нескольких изображений с конкретного участка для исключения артефактов и использования математических методов оценки изображений.

7. Настоящая модификация 3D ОКТ является эффективным и доступным инструментом прижизненной оценки сосудистого русла кожи, не имеющим ограничений, позволяющим в реальном времени получать информацию о морфологическом состоянии микрососудов разного уровня и кожных артерий и вен и судить, в отличие от большинства других методов, о природе сосудистых изменений и их роли в патологическом процессе (благодаря возможности одновременной оценки морфологического состояния эпидермиса и верхней части дермы в исследуемом участке кожи и возможности диагностики основных патоморфологических процессов в этой зоне), что позволяет рекомендовать данный метод для практического использования в дерматологических исследованиях (с целью диагностики, прогноза, выбора терапевтической тактики, контроля эффективности терапии, в научно-исследовательских целях), а с учетом доступности кожи в качестве объекта – и для оценки состояния микроциркуляции при системных расстройствах (в кардиологии, ангиологии, эндокринологии, неврологии и др.).

Методы и методология исследования

1. Общеклиническое исследование – анализ анамнестических данных, объективное исследование кожи;
2. Экспериментальная идентификация *ex vivo* визуализирующихся при ОКТ-исследованиях кожных артерий и вен;
3. 2D и 3D ОКТ-исследование кожи здоровых добровольцев различной анатомической принадлежности и кожи пациентов видимо здоровой и в очагах поражения;
4. Визуальный анализ полученных изображений и их математическая обработка;
5. Визуальное сравнение ОКТ – изображений кожи здоровых добровольцев с изображениями кожи в очагах поражения и видимо здоровой кожи пациентов аналогичной анатомической принадлежности и данных их математической обработки с использованием для характеристики выявленных различий при сравнении средних значений *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с неравными дисперсиями.

Связь диссертационной работы с планами НИР и научными программами

Работа выполнена по служебному заданию ФГБОУ ВО «ПИМУ» в рамках научно-исследовательской работы № ААА-Ф17-117112320073-4.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и научные положения диссертации соответствуют пп. 8 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, апробация материалов диссертации

Полученные результаты исследования достоверно подтверждены за счет репрезентативных объемов выборки, применения современных методов исследования и статистической обработки в ходе сбора, анализа и оценки данных в каждой части исследования. Основные положения доложены и обсуждены на тридцати семи всероссийских и международных научно-практических конференциях, в том числе: 9 Всероссийский съезд дерматовенерологов 2005 г., Москва; EADV 2005 г., Лондон; EADV 2006 г., Родос; V международный симпозиум по эстетической медицине 2006 г., Москва; Инновационные технологии в медицине 2006 г., Саратов; EADV 2007 г., Вена; International symposium topical problems of biophotonics 2007 г., Москва; EADV 2008 г., Стамбул; Антивозрастная и восстановительная медицина 2008 г., Москва; EADV 2009 г., Берлин; XI международный медицинский форуме «Современные медицинские технологии на службе охраны здоровья россиян» 2012 г., Нижний Новгород; Юбилейная научно-практическая конференция Ассоциации флебологов России 2014 г., Нижний Новгород; Двадцатый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 2014 г., Москва; 3-й международный научно-практический конгресс «Сахарный диабет и хирургические инфекции» 2017 г., Москва; Всероссийская конференция «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии» 2017 г., Москва; VIII Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» 2019 г., г. Москва; XXXV Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» 2019 г., Санкт-Петербург; XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов IFDC 2020 г., Москва; IX Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» 2020 г., Москва; научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 75-летию первого ожогового центра России и 85-летию профессора К.М. Крылова «Актуальные проблемы термической травмы» 2021 г., Санкт-Петербург; научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России «Батунинские чтения» 2021 г., Нижний Новгород; Photonics in dermatology and plastic surgery 2022: SPIE conference 2022, San Francisco, California.

Основные результаты диссертационного исследования неоднократно заслушивались на заседаниях кафедры кожных и венерических болезней и кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация диссертации была проведена на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 09 февраля.2022 года протокол №1.

Личный вклад диссертанта в исследование

Автор принимал непосредственное личное участие в планировании и проведении исследований по теме диссертации, самостоятельно проводил анализ литературных источников, разработку документации для сбора данных, провел обследование 598 пациентов и осуществил анализ 7885 3D-изображений и 110390 2D – изображений, осуществил их математическую и статистическую обработку.

Автором опубликовано (в соавторстве) учебно-методическое пособие «3D-оптическая когерентная томография: прижизненная оценка морфологических особенностей здоровой кожи и патоморфологическая диагностика дерматозов», атлас «3D-оптические когерентные томограммы кожи в норме и при дерматозах», получен патент на изобретение «Способ оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла», Свидетельство на программу для ЭВМ «Программа для расчета отношения площадей объектов медицинской и биологической визуализации Ratio Square Medical Image (RSMQ)». Таким образом, личный вклад автора в выполнение диссертационной работы оставил не менее 90%.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 32 печатных работы, в том числе 11 в изданиях, индексируемых наукометрическими базами данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 4 – в изданиях, в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК /РУДН, 1 новая медицинская технология, 1 учебное пособие, 1 атлас. Получен патент на изобретение № 2503411 от 10.10.2012 г. (в соавторстве). Получено свидетельство о государственной регистрации на программу для ЭВМ «Ratio Square Medical Image» (RSMI) № 2016614055 от 16.02.2016 г (в соавторстве).

Внедрение результатов исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней (зав. кафедрой д.м.н., доцент И.Л. Шливко) и на кафедре госпитальной хирургии им. Б.А. Королева (зав. кафедрой д.м.н., профессор Мухин А.С.) ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (ректор д.м.н., доц. Н.Н. Карякин). Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (акт внедрения от 15.06.2021 г.), кафедре госпитальной хирургии им. Б.А. Королева (акт внедрения от 27.09.2021), в практическую деятельность Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (акт внедрения от 15.04.2021), клинике эстетической медицины «Анастасия» (акт внедрения от 06.10.2021).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 309 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, списка использованной литературы (64 отечественных и 264 зарубежных источника) и приложений. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 78 рисунками и схемами, 2 приложениями.

Исследования одобрены комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 17 от 11.10.2019 г.). У всех участников исследования было получено добровольное письменное согласие.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2010 по 2021 гг. на клинической базе кафедр кожных и венерических болезней, госпитальной хирургии им. Б.А. Королева и эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе использовали:

– Визуализатор-топограф оптико-когерентный компьютеризированный для неинвазивного исследования внутренней структуры поверхностных тканей человека «ВОК». Регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/2035-05 от 05 августа 2005 года. Предприятие – изготовитель Институт прикладной физики Российской академии наук, г. Нижний Новгород, ОКПО 04683326. Технические характеристики: длина волны излучения – 1300 нм; мощность 1,5 мВт на выходе щупа; продольное разрешение 20 мкм; поперечное разрешение – 25 мкм, центральная длина волны – 0,95 мкм; глубина сканирования – 1,5 мм, поперечный диапазон сканирования – 1,5 мм, поперечный диапазон сканирования – 1,8 мм, время получения двумерного изображения размером 200x200 точек – 1,5-2 сек. Прибор оснащен съемным гибким зондом с микросканером, внешний диаметр которого составляет 2,7 мм.

– Оптический когерентный томограф для неинвазивного исследования внутренней структуры поверхностных тканей человека «ОКТ - 1300-Е» (скоростная модификация (92000 А-сканов в секунду), разработанный ООО «БиоМедТех» (Россия) (владелец – ООО «МеЛСиТек»), снабженный специализированным зондом для исследования наружных биотканей с 3D-моделированием оптических «срезов», со следующими техническими характеристиками: длина волны излучения – 1300 нм, мощность излучения на объекте 0,75 мВт (ниже уровня, допустимого по стандарту AMSI), пространственное разрешение – 8 мкм, глубина сканирования – до 2 мм, площадь сканирования 5x5 мм, время получения изображения – 20 секунд. Источником зондирующего излучения является суперлюминисцентный диод. Прибор оснащен съемным гибким зондом с микросканером, подлежащим обработке между исследованиями, внешний диаметр которого составляет 10 мм.

– Для управления томографом и записи изображений использовали персональный компьютер. Документировали информацию и анализировали полученные изображения с помощью специальных программ HF_OCTf_512Cuda+ViewKub, HF_OCTf_Viewer и Ratio Square Medical Image, разработанных в лаборатории высокочувствительных оптических измерений Института прикладной физики Российской академии наук (г. Нижний Новгород). Данное программное обеспечение позволяет частично автоматизировать процесс получения и представления информации в реальном времени, а также провести ее дополнительную обработку, четкую документацию и создание протоколов исследования.

С каждого участка получали 2–3 повторяющихся изображения, которые кодировали и заносили в память компьютера. Изображения, имеющие технические артефакты, не учитывали. При записи изображений фиксировали комментарии, включающие информацию об объекте исследования, времени, участке сканирования и его особенностях.

Величина принятого сигнала в каждом элементе полученных изображений (пикселе) характеризовалась яркостью и цветом. Каждое значение интенсивности сигнала соответствовало номеру цвета в палитре. Коричневый и белый цвета соответствовали первому

и последнему номерам цвета в палитре и являлись отражением самого слабого и самого сильного значений сигнала.

На экспериментальном этапе работы с целью идентификации на ОКТ-изображениях кожи сосудов осуществляли исследование уха кролика *in vivo* непосредственно над поверхностно расположенными и хорошо различимыми невооруженным глазом центральной артерией и краевой веней, расположив плоскость сканирования перпендикулярно оси сосуда. Для сравнения проводили ОКТ-исследование уха кролика в бессосудистой зоне. С соблюдением прежних условий повторно получали изображения исследованных ранее участков *ex vivo* на отделенном ухе животного (предварительно умерщвленного путем создания воздушной эмболии) сначала с предварительным удалением волосяного покрова, а затем и кожи над исследуемыми сосудами. С целью идентификации изображений центральной артерии и краевой вены непосредственно перед ОКТ-сканированием в исследуемые участки сосудов вводили металлическую иглу для инсулинового шприца толщиной 0,23 мм. В результате были получены идентифицированные изображения центральной артерии и краевой вены с визуализирующейся внутри каждого из сосудов иглой. На завершающем этапе эксперимента в качестве метки в исследуемые участки сосудов была введена викриловая нить фирмы Ethycon 6,0 с последующим ОКТ-исследованием помеченных участков. На полученных изображениях нить визуализировалась в просвете сосудов. Фрагменты ткани с помеченными нитью сосудами были подвергнуты биопсии. При изготовлении гистологических препаратов плоскость нарезания была перпендикулярна исследуемым сосудам и соответствовала плоскости предшествующего ОКТ-сканирования. Визуально осуществляли гисто-томографические сопоставления с использованием цифровых изображений гистологических препаратов с 50-кратным увеличением, адекватным масштабу ОКТ-изображений и соответствующих им полученных *in vivo* и *ex vivo* ОКТ-изображений вертикальных срезов уха кролика с визуализацией центральной артерии и краевой вены (Рисунки 1, 2).

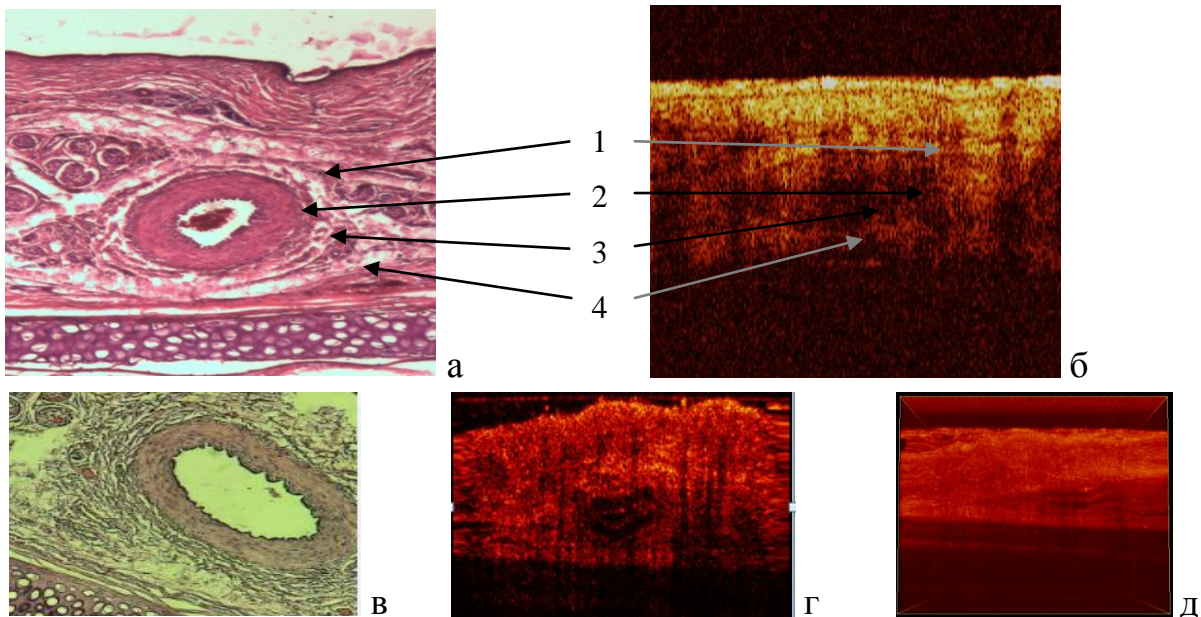


Рисунок 1 – Гистологические препараты с поперечным срезом центральной артерии (а, в) и соответствующие им 2D (б) и 3D (г) ОКТ-изображения вертикального среза и реконструированное трехмерное изображение (д) фрагмента уха кролика (полученные *in vivo*) с визуализацией поперечного среза центральной артерии (визуализирующиеся слои стенки артерии и ее просвет отмечены цифрами: 1 – адвентиция; 2 – просвет сосуда; 3 – интима и медиа; 4 – «ложе» сосуда)

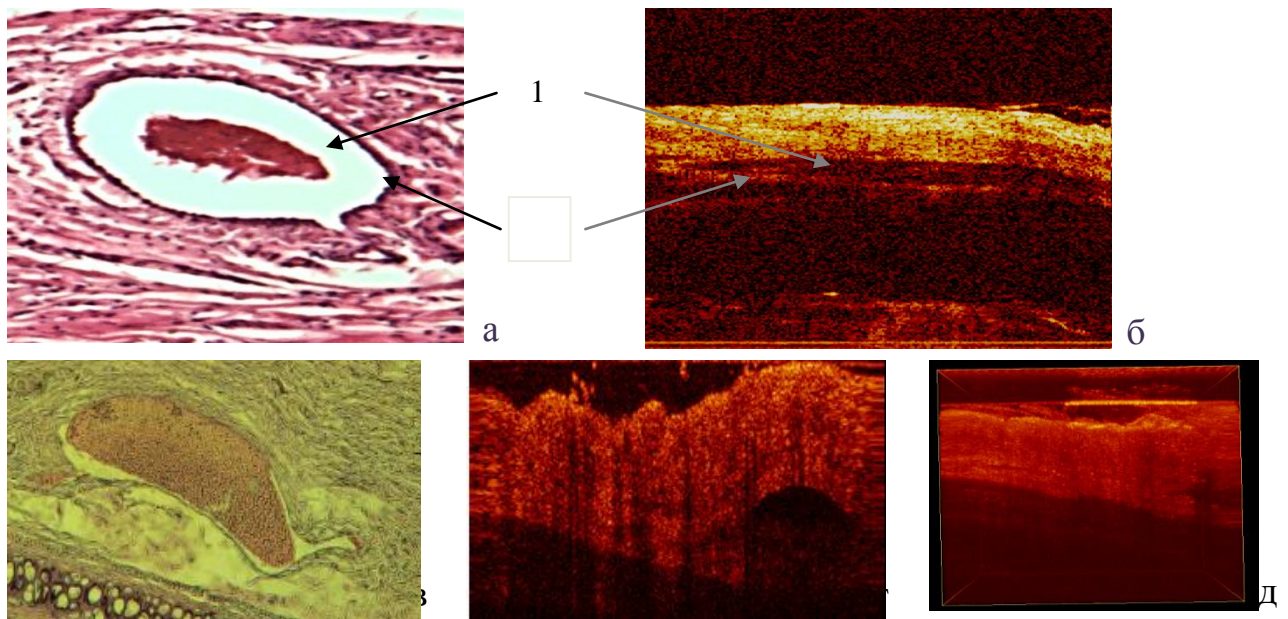


Рисунок 2 – Гистологические препараты с поперечным срезом краевой вены (а, в) и соответствующие им 2D (б) и 3D (г) ОКТ-изображения вертикального среза и реконструированное трехмерное изображение (д) фрагмента уха кролика (полученное *in vivo*) с визуализацией поперечного среза краевой вены (визуализирующиеся слои стенки вены и ее просвет отмечены цифрами: 1 – адвентиция; 2 – просвет сосуда)

На клиническом этапе работы:

1. Были получены ОКТ-изображения кожи лица, туловища, голеней и стоп, плеч и предплечий, ладоней и подошв 100 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст - 33 года), 37 мужчин и 63 женщины (всего проанализировано 4000 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие и отсутствие системных, сосудистых, кожных заболеваний и заболеваний центральной и периферической нервной системы).

2. Проводили ОКТ-исследование:

– кожи стоп и голеней 138 пациентов с ХВН на фоне варикозного расширения вен в возрасте от 28 до 87 лет (61 мужчина и 77 женщин), в том числе у 20 пациентов до и после 5 дней ежедневного нанесения на кожу стоп и голеней диосмин -содержащего топического препарата (крем-гель), в возрасте от 25 до 63 лет (5 мужчин и 15 женщин) (всего проанализировано 1064 3D ОКТ-изображения) и 114 пациентов с ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза в возрасте от 41 до 91 (82 мужчины и 32 женщины) (проанализировано 816 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, установленный и инструментально подтвержденный диагноз одного из перечисленных заболеваний, продолжительность болезни не менее 5 лет; критериями исключения служили наличие эндокринных заболеваний, кардиологической патологии с явлениями декомпенсации, гемодинамически значимого атеросклеротического поражения проксимальных магистральных артерий и других сосудистых заболеваний, других изменений кожи, не связанных с ХВН и ХАН, а так же патологии центральной и периферической нервной системы);

– кожи голеней и стоп 100 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями трофических язв и диабетической стопы в возрасте от 45 до 84 лет (29 мужчин и

71 женщина) со средней продолжительностью течения СД 15 лет (проанализировано 520 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, установленный диагноз СД 2 типа, продолжительность болезни не менее 5 лет, наличие трофических язв стоп и голеней и/или диабетической стопы; критериями исключения служили наличие декомпенсированной полиорганной недостаточности, гемодинамически значимого атеросклеротического поражения проксимальных магистральных артерий, венозной и лимфатической недостаточности, тяжелой диабетической нейропатии нижних конечностей, кардиогенных и нефрогенных отеков);

– кожи предплечий, кистей, голеней и стоп 20 пациентов с болезнью Рейно в возрасте от 42 до 72 лет (1 мужчина и 19 женщин) (проанализировано 120 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служило добровольное согласие, наличие установленного диагноза болезни Рейно, продолжительность болезни не менее 3 лет, межприступное состояние с проявлениями цианоза и отечности кистей; критериями исключения служили отсутствие заболеваний, сопровождающихся развитием синдрома Рейно, другой системной, сосудистой и кожной патологии и заболеваний центральной и периферической нервной системы);

– здоровой кожи и кожи в пределах поражения 20 больных с ожогами 1-3 степени в динамике в возрасте от 18 до 82 лет (15 мужчин и 5 женщин) (проанализировано 400 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, наличие термического ожога 1-3 степени, удовлетворительное общее состояние больного; критериями исключения служили: наличие декомпенсированной полиорганной недостаточности и системной, сосудистой и кожной патологии и заболеваний центральной и периферической нервной системы);

– здоровой кожи и кожи в очагах поражения 32 больных с заболеваниями кожи сосудистой природы (12 больных с полиморфным дермальным ангиитом, 10 больных с болезнью Шамберга, 5 больных с телеангиэктатической гранулемой, 2 больных с пламенеющим невусом, 3 больных с венозными озерцами на фоне синдрома верхней полой вены (проанализировано 145 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие и установленный диагноз одного из перечисленных заболеваний, инструментально подтвержденное отсутствие патологии магистральных сосудов нижних конечностей; критериями исключения служили: наличие другой системной и кожной патологии и заболеваний центральной и периферической нервной системы);

– здоровой кожи и кожи в очагах поражения при ДБСТ (26 больных с ограниченной склеродермией и 11 больных с дискоидным эритематозом) (проанализировано 220 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, установленный диагноз одного из указанных заболеваний; критериями исключения служили: наличие системной и другой кожной патологии, сосудистых заболеваний и заболеваний центральной и периферической нервной системы);

– здоровой кожи и кожи в очагах поражения 48 больных с воспалительными заболеваниями кожи (3 больных с почесухой, 20 с хронической экземой, 17 больных с вульгарным псориазом, 8 больных с красным плоским лишаем) (проанализировано 250 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, установленный диагноз одного из указанных заболеваний; критериями исключения служили: наличие системной и другой кожной патологии, сосудистых заболеваний и заболеваний центральной и периферической нервной системы);

– здоровой кожи и кожи в очагах поражения 46 больных с новообразованиями кожи (12 больных с базальноклеточным раком (БКРК), 10 с узловой меланомой, 4 с кератоакантомой, 5 с Т-клеточной лимфомой, 10 с венозной гемангиомой, 5 с гипертрофией сальных желез) (проанализировано 350 3D ОКТ-изображений) (критериями включения в исследование служили добровольное согласие, установленный диагноз одного из указанных заболеваний; критериями исключения служили: наличие системной и другой кожной патологии, сосудистых заболеваний и заболеваний центральной и периферической нервной системы).

Идентичность точек исследования достигалась путем измерения расстояния от места исследования до определенных анатомических ориентиров.

Условием исследования было отсутствие контакта с водой и исключение использования эмоленгов или других местных средств в течение 3 предшествующих исследованию дней.

В качестве иммерсионного средства, обеспечивающего максимальный контраст изображений, использовали ультразвуковой диагностический гель средней вязкости.

В процессе анализа визуально оценивали полученные 3D-изображения исследуемых фрагментов тканей (всего проанализировано 7885 3D-изображений), не менее 5-и 2D-изображений вертикальных (фронтальных и сагиттальных) срезов в пределах каждого исследуемого фрагмента, не менее 4-х 2D-изображений горизонтальных срезов каждого исследуемого фрагмента на уровне рогового слоя, клеточных слоев эпидермиса, сосочкового и верхней части сетчатого слоев дермы и не менее 5-и 2D-изображений косых (под разными углами) срезов исследуемого фрагмента. Таким образом в целом было проанализировано не менее 110390 2D-изображений.

При анализе ОКТ-изображений использовали следующие понятия: слоистость (наличие на ОКТ-изображении контрастных горизонтально ориентированных зон, являющихся эквивалентами слоев кожи); характеристики каждого слоя в отдельности (высота слоя и уровень сигнала в пределах слоя (высокий, средний, слабый интенсивности; однородный, неоднородный); характеристика границ слоев (четкая – нечеткая, ровная, неровная, непрерывная, прерывистая); наличие включений в пределах слоя, отличающихся по интенсивности сигнала с характеристикой формы, размера и границ; контраст слоев с различной интенсивностью сигнала; глубина полезного сигнала.

Для математической оценки полученных изображений с помощью специальной программы осуществляли измерение высоты слоев изображения, соответствующих слоям эпидермиса, на основании чего судили о толщине слоев эпидермиса, и глубину полезного сигнала (расстояние от поверхности 1 слоя изображения до уровня, на котором сигнал переставал определяться), что позволяло судить о рассеивающих свойствах слоев эпидермиса и верхних отделов дермы. Измерение производили в условных единицах (УЕ). В нашем исследовании 1 УЕ соответствовала 1 пикселю изображения.

Кроме этого, оценивали интенсивность сигнала в пределах слоев изображения, определяемого рассеивающими свойствами соответствующих слоев кожи. Интенсивность сигнала выражали в условных единицах интенсивности сигнала (УЕИС) путем измерения максимального значения интенсивности сигнала на графике в пределах слоев изображения, построенного при помощи соответствующей программы.

Состояние сосудистой сети кожи оценивали путем визуального анализа изображений и с помощью специальной программы Ratio Square Medical Image, позволяющей подсчитать соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения, выраженное в процентах.

Полученные ОКТ-изображения кожи больных и данные их математической обработки сравнивали с изображениями кожи и характеризующими их показателями здоровых добровольцев, а также с изображениями участков здоровой кожи аналогичной анатомической принадлежности пациентов.

Для выявления отличия средних в группах больных и здоровых добровольцев использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок с неравными дисперсиями.

Статистическая обработка результатов

В данном исследовании нормальное распределение возникает естественным образом поскольку происходит измерение с помощью прибора некоторых параметров с ошибками. Дополнительно, для проверки соответствия выборки нормальному распределению использовали тест Шапиро-Уилка. Также стоит отметить, что в силу центральной предельной теоремы, распределение выборочного среднего при достаточно больших объёмах выборки (в нашем случае порядка 100 измерений) хорошо аппроксимируется нормальным распределением вне зависимости от того, какое распределение было у выборки исходно.

В каждой группе находились значения выборочного математического ожидания (среднего) и выборочного среднего квадратического отклонения (стандарта).

Сравнение групп осуществлялось по критерию Стьюдента. Разницу средних значений в группах больных и здоровых полагали статистически значимой при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Исходные выборки подготовлены в MS Excel 2007, расчеты и графические построения проводились частично в MS Excel 2007 с помощью надстройки «Анализ данных», а частично с использованием веб-интерактивной вычислительной среды Jupyter Notebook [<https://pythonru.com/baza-znaniy/jupyter-notebook-dlja-nachinajushhih>].

При проведении исследований придерживались следующей этапности:

I. Сбор материала. Сбор материала проводился в группах здоровых добровольцев, у пациентов с ХВН на фоне варикозного расширения вен, у пациентов с ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза и у пациентов с СД 2 типа с клиническими проявлениями трофических язв и диабетической стопы в идентичных точках (передняя поверхность средней трети голени, тыл стопы) при соблюдении одинаковых условий исследования. Сбор материала включал визуальный осмотр, сбор анамнеза, фиксацию данных истории болезни в электронный протокол и выполнение ОКТ-исследования в соответствующих областях.

II. Обработка материала. Формировались группы здоровых добровольцев, пациентов с клиническими проявлениями ХВН на фоне варикозного расширения вен, пациентов с ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза и пациентов с СД 2 типа с клиническими проявлениями трофический язв и диабетической стопы. Исследования проводились с использованием одного прибора, зоны исследования совпадали. Полученные данные обрабатывались с помощью программ HF_OCTf_512Cuda+ViewKub, HF_OCTf_Viewer и Ratio Square Medical Image, разработанных в лаборатории высокочувствительных оптических измерений Института прикладной физики Российской академии наук (г. Нижний Новгород) и заносились в таблицы с использованием программы MS Excel 2007.

III. Статистический анализ. Статистический анализ проводится путем обработки и сравнения показателей: толщина рогового слоя, толщина клеточных слоев эпидермиса, глубина полезного сигнала, интенсивность сигнала в пределах рогового слоя, интенсивность сигнала в пределах клеточных слоев эпидермиса, соотношение суммарной площади визуализируемых

сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения по группам: пациенты с ХВН-здоровые добровольцы, пациенты с ХАН-здоровые добровольцы, пациенты с СД-здоровые добровольцы. Делался вывод о статистической значимости разницы средних в рассматриваемых группах по всем показателям.

Алгоритм анализа

1. Для каждой выборки (объем выборки 100 наблюдений) находили выборочное среднее (функция СРЗНАЧ()) и выборочное среднее квадратическое отклонение (функция СТАНДОТКЛОН.В()). Результаты визуализировались посредством коробчатых диаграмм («ящичков с усами»).

2. Для независимых выборок (больные-здоровые) рассчитывалось фактическое значение t -критерия Стьюдента ($t_{\text{факт}}$), по формуле:

$$t_{\text{факт}} = \frac{|\widetilde{M}_1 - \widetilde{M}_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

где \widetilde{M}_1 — среднее первой выборки; \widetilde{M}_2 — среднее второй выборки;

σ_1 — стандарт первой выборки; σ_2 — стандарт второй выборки;

N_1 — объем первой выборки; N_2 — объем второй выборки.

3. Для t -критерия Стьюдента вычислялось критическое значения t ($t_{\text{крит}}$) с уровнем значимости 0,05 и числом степеней свободы 198 (функция СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х()).

4. Проводилось сравнение и делался вывод:

Если $t_{\text{факт}} > t_{\text{крит}}$, то наблюдаемое различие средних двух выборок статистически значимо.

В противном случае, то есть при $t_{\text{факт}} \leq t_{\text{крит}}$ различие средних двух выборок статистически не значимо и с вероятностью, равной p вызвано случайными факторами, не связанными с заболеванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате экспериментальной идентификации компонентов сосудистого русла кожи было установлено, что кожные сосуды артериального типа (срезы сосудов) визуализируются на ОКТ-изображениях в пределах верхнего отдела дермы в виде овальных зон сигнала слабой интенсивности с четкими границами (соответствующих просвету сосуда) с закругленными концами и узким контуром сигнала высокой интенсивности (соответствующим стенке сосуда). В отличие от этого, сосуды венозного типа данного калибра визуализируются в виде щелевидных зон сигнала низкой интенсивности (соответствующих просвету сосуда) с четкими границами, заостренными концами, без контура сигнала высокой интенсивности.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствовали, что сосуды артериального типа на ОКТ-изображениях вертикальных срезов определяются на основании визуализации стенки и сосудистого просвета, а венозного типа – только на основании сосудистого просвета (Рисунки 1,2, 3).

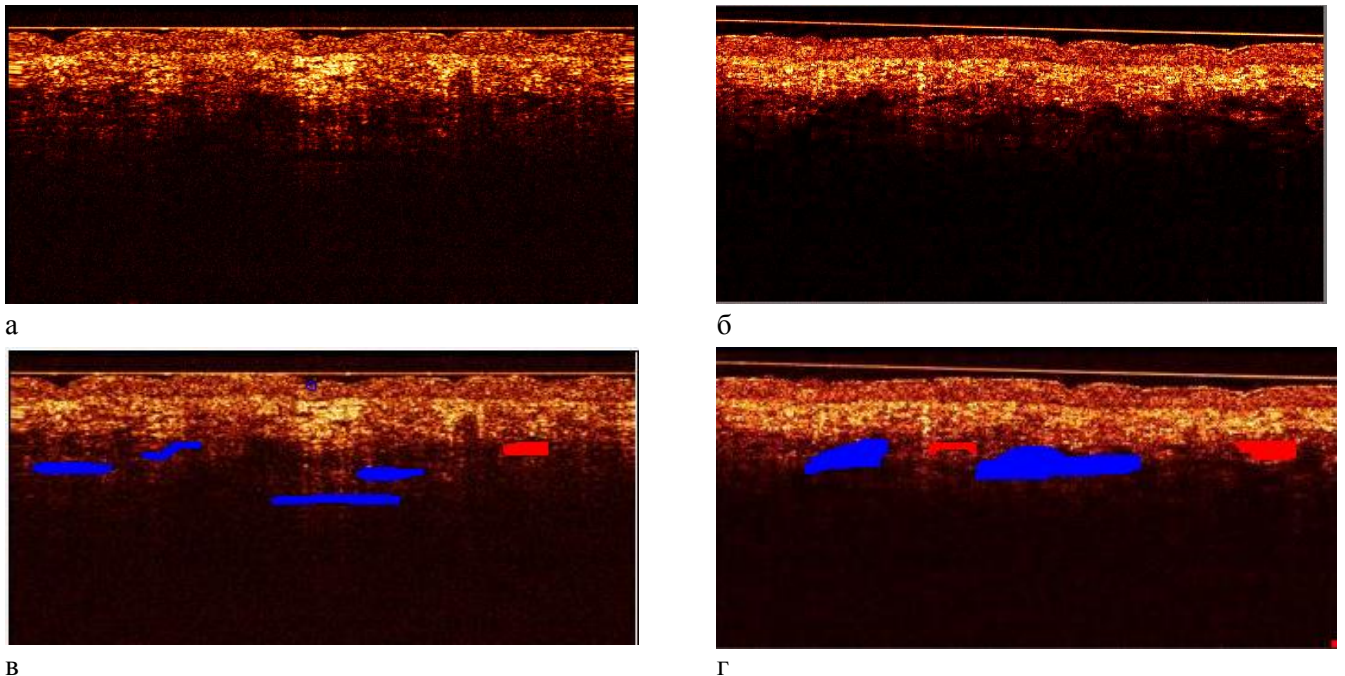


Рисунок 3 – ОКТ-изображения вертикального среза кожи тыла кисти (а, в), предплечья (б, г) с визуализирующимися кожными артериями (просветы артерий помечены красным) и кожными венами (просветы вен помечены синим)

Было установлено, что в качестве важного критерия при дифференцировке поперечных срезов кожных артерий и вен при ОКТ-исследовании может быть использована форма зоны, характеризующей просвет сосуда – овальная с закругленными концами в случае артерии, и щелевидная с заостренными концами в случае вены, что обусловлено большей толщиной и упругостью артериальной стенки, и большим давлением крови в артериях.

Проведенные гисто-томографические сопоставления позволили сделать вывод о возможности визуализации методом ОКТ не только просвета и стенки, но и отдельных слоев стенки кожных артерий данного калибра, а именно адвентиции, интимы, меди и сосудистого ложа, тогда как слои подкожной вены аналогичного калибра при ОКТ-исследовании не визуализировались.

На клиническом этапе работы при использовании 3D ОКТ для прижизненной визуализации сосудистого русла здоровой кожи человека мы руководствовались с одной стороны – результатами предыдущего экспериментального этапа исследований, а с другой стороны – общеизвестным положением о единстве строения кровеносных сосудов всех типов и общепризнанными представлениями о строении сосудистой системы кожи человека.

Было установлено, что данная модификация 3D ОКТ способна визуализировать на изображениях вертикальных срезов здоровой тонкой кожи поперечные, продольные и косые срезы фрагментов микрососудов сосочкового и верхней части сетчатого отдела дермы, размер которых превышает разрешающую способность метода (то есть более 10-20 мкм).

Сосуды визуализировались в виде округлых, овальных, щелевидных, часто горизонтально ориентированных зон однородного сигнала низкой интенсивности с четкими границами. Визуализация сосудов кожи данного калибра была основана только на определении просвета сосудов, так как толщина их стенки, в том числе и сосудов артериального типа, была несопоставимой с разрешением метода.

Анализ формы поперечных срезов сосудов данного уровня оказался невозможным в связи с их минимальным размером и большим числом визуализируемых срезов сосудов, постоянно пересекающихся и меняющих свое направление. Результаты исследований свидетельствовали о невозможности дифференцировки артериальных и венозных сосудов данного уровня в здоровой тонкой коже.

Между 4 и 5 слоями вертикального изображения (граница сосочкового и сетчатого слоев) срезы сосудов одинакового калибра были более многочисленными и концентрировались в виде упорядоченной лентовидной зоны, соответствующей артериолярному и венулярным сплетениям.

Было сделано заключение о возможности судить при ОКТ-исследованиях о принадлежности отдельных визуализируемых сосудов к терминальным артериолам, посткапиллярным и собирательным венулам, мышечным венулам и артериолам первого порядка лишь на основании их диаметра, уровня расположения по отношению к слоям кожи и положения сосуда относительно поверхностных сплетений.

На всех изображениях вертикальных срезов здоровой тонкой кожи в полном соответствии с экспериментальными данными визуализировались поперечные и продольные срезы мелких кожных артерий и вен.

Общая площадь срезов сосудов на ОКТ-изображениях вертикальных срезов здоровой тонкой кожи, подсчитанная с помощью специальной программы, колебалась от 1,5 до 2% в различных анатомических зонах.

На изображениях вертикальных срезов здоровой толстой кожи (ладоней и подошв), толщина эпидермиса в которой может достигать 1 или даже 1,5 мм, сосуды поверхностных сплетений визуализировались менее четко, а кожные артерии и вены практически не визуализировались, что обусловлено предельной глубиной зондирования и выраженными рассеивающими свойствами расположенного выше толстого эпидермиса.

На ОКТ-изображениях горизонтальных срезов тонкой кожи на уровне сосочкового и верхней части сетчатого слоев дермы (4 и 5 слои изображения) сосуды визуализировались в виде округлых, овальных, линейных или древовидных зон сигнала низкой интенсивности различного размера с четкими границами. Наличие узкого контура сигнала высокой интенсивности и более четкой границы свидетельствовало о принадлежности сосудов определенного калибра к артериальной сети.

Было установлено, что использование для оценки сосудов кожи изображений косых срезов исследуемого фрагмента значительно увеличивает информативность метода за счет возможности визуализации больших фрагментов на протяжении сосуда, даже меняющего направление, в случае совпадения его с плоскостью среза. При этом было показано, что с учетом неограниченных возможностей изменения плоскости среза метод способен обеспечить последовательное исследование следующих друг за другом срезов с получением исчерпывающей информации о значительных фрагментах интересующих сосудов.

Исследования, посвященные **изучению возможности использования 3D ОКТ для оценки состояния сосудистого русла кожи при патологических состояниях** первоначально проводились в группе больных с ХВН на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей и ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза с учетом того, что обнаружение сосудистых изменений в коже при данных заболеваний, являющихся наиболее очевидными и понятными с точки зрения механизмов развития и патоморфологии, могли бы наглядно продемонстрировать возможности метода и облегчить трактовку результатов исследований при других заболеваниях.

В коже голеней и стоп пациентов с **ХВН** наряду с сосудистой патологией были выявлены признаки атрофии эпидермиса в сочетании с гиперкератозом, наиболее выраженным в области стоп. Значимое увеличение соотношения выборочных средних показателей толщины рогового слоя и клеточных слоев эпидермиса (Таблица 1) служило подтверждением снижения интенсивности пролиферации кератиноцитов в исследуемых участках кожи. При этом, несмотря на наличие выраженных атрофических процессов, исследования фиксировали при ХВН сохранение придатков эпидермиса.

Таблица 1 – Показатели толщины рогового слоя, клеточных слоев эпидермиса, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХВН (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН
Толщина рогового слоя	12,05±1,53	12,9±2,90	12,98±1,89	13,82±2,99
	p= 0,01045		p=0,01860	
Толщина клеточных слоев эпидермиса	18,45±2,49	11,92±1,57	18,65±2,38	11,26±1,80
	p=0,000000		p=0,000000	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХВН» по показателям «толщина рогового слоя» и «толщина клеточных слоев эпидермиса» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

Статистически значимое уменьшение выборочных средних показателя интенсивности сигнала в пределах слоев изображений вертикальных срезов кожи голеней и стоп больных с ХВН, характеризующих клеточные слои эпидермиса и верхнюю часть дермы, в сочетании с уменьшением глубины полезного сигнала в области стоп служили надежным свидетельством выраженного отека эпидермиса и верхней части дермы, более выраженного на стопах (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели интенсивности сигнала в пределах рогового слоя изображений вертикального среза кожи, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХВН (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН
Интенсивность сигнала в пределах рогового слоя	117,50±8,73	123,15±18,51	115,20±9,79	115,70±17,83
	p=0,00693		p=0,79771	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХВН» по показателю «интенсивность сигнала в пределах рогового слоя» в области голени являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

По показателю «интенсивность сигнала в пределах рогового слоя» в области стопы, отличие выборочных средних в группах не является статистически значимым.

В 100% изображений вертикальных срезов кожи голеней и стоп больных с ХВН исследования зафиксировали визуализацию многочисленных расширенных поверхностных вен и сосудов микроциркуляторного русла. При этом результаты визуального анализа нашли подтверждение и при цифровой обработке изображений в виде статистически значимого увеличения выборочных средних показателей суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображений по сравнению с группой здоровых добровольцев (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели соотношения суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХВН (%)

Показатель, средние значения в %	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН	здоровые добровольцы	пациенты с ХВН
Соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения	1,62 %±0,52	4,61%±3,73	1,83%±0,6	4,90%±5,06
	p=0,00000		p=0,00000	

*Отличия выборочных средних кожи стоп в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХВН» по показателю «суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной полезной площади ОКТ-изображения» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

На изображениях горизонтальных срезов кожи на уровне сосочкового и сетчатого слоев дермы при ХВН отчетливо визуализировались расширенные венозные сосуды с признаками периваскулярного отека. При этом дополнительное использование изображений косых срезов

позволило наблюдать расширенные вены на большом протяжении и зафиксировать в клеточных слоях эпидермиса наличие спонгиозных полостей, образующихся в результате выраженного отека эпидермиса.

Расширенные венозные сосуды и атрофические изменения эпидермиса при ХВН надежно визуализировались и на реконструированных 3D изображениях исследуемых фрагментах кожи.

В результате проведенных исследований впервые были описаны и сформулированы ОКТ-признаки лимфостаза при ХВН. На изображениях вертикальных срезов лимфостаз проявлялся в виде резко выраженного папилломатоза без признаков акантоза и воспаления, свидетельствующего о нарушении оттока лимфы из сосочков, а на изображениях горизонтальных срезов на уровне 4 слоя (зоны взаимного проникновения эпидермальных выростов и сосочков дермы) проявления лимфостаза визуализировались в виде множества равномерно расположенных зон сигнала низкой интенсивности правильной округлой формы с четкими границами, выступающих в качестве эквивалента увеличенных в результате нарушения лимфооттока сосочков, на фоне расположенных между ними прослоек из сдавленных в результате отека сосочков, интенсивно рассеивающих эпидермальных выростов. Проявления лимфостаза на изображениях горизонтальных срезов по внешнему виду очень напоминали «медовые соты» и полностью соответствовали одному из клинических признаков лимфостаза – признаку «апельсиновой (или «лимонной») корки» (Рисунок 4). Оригинальность описанных проявлений в сочетании со 100% воспроизводимостью (обнаружение в 100% случаях с клинически выраженным лимфостазом) позволили сделать вывод о специфичности феномена «медовых сот» для проявлений лимфостаза в коже, а обнаружение данного феномена у 40% больных с ХВН без клинически видимой патологии кожи – о целесообразности использования ОКТ для раннего выявления скрытых нарушений лимфооттока в коже и мониторинга этого состояния.

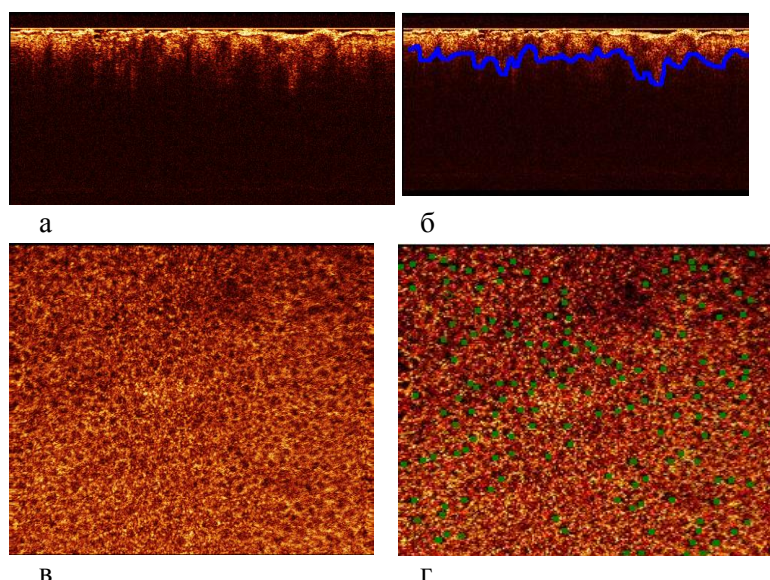


Рисунок 4 – ОКТ-изображения вертикальных (а, б) и горизонтальных (в, г) срезов кожи голени пациента с ХВН с клинически выраженными признаками лимфостаза (линия дермоэпидермального соединения на соответствующих изображениях и расширенные сосочки дермы отмечены цветом)

Таким образом, было установлено, что использование 3D ОКТ при ХВН наряду с визуализацией варикозно расширенных поверхностных вен, даже при отсутствии кожной патологии позволяет зафиксировать вторичные изменения микроциркуляторного русла кожи и застойных явлений с развитием отека дермы и эпидермиса и нарушений лимфооттока, приводящих к атрофическим процессам и создающих условия для нарушения барьерной и репаративной функций кожи с развитием вторичного воспаления и клинически явной кожной патологии, **что, несомненно, должно учитываться в процессе терапии этих состояний и при проведении мероприятий для их профилактики.**

Уменьшение признаков отека и суммарной площади визуализируемых сосудов с 5,84% до 2,63% ($p=0,00000$), выявленное в результате динамических исследований на фоне регулярного нанесения топических венотоников, позволяет сделать вывод о том, что своевременная терапия выявленных с помощью ОКТ нарушений микроциркуляции может способствовать профилактике развития кожных осложнений ХВН.

Проведенные исследования в области краев трофических язв и пограничных к ним областей зафиксировали признаки усиления отека, воспаления и некроза кожи с ухудшением визуализации мелких сосудов на фоне резкого расширения поверхностных вен.

При ОКТ-исследовании поверхности трофических дефектов при отсутствии визуализации эпидермиса в верхней части изображения имели место оптические признаки мощного полосовидного воспалительного инфильтрата, а на отдельных участках - сильно рассеивающих гнойно-некротических наслоений. Конфигурация дна и глубина язвенных дефектов четко определялись на реконструированных 3D-изображениях, что свидетельствует о перспективах использования 3D ОКТ для определения глубины дефекта, оценки кровоснабжения и жизнеспособности ткани при планировании терапии и определения ее эффективности.

Использование 3D ОКТ при ХАН зафиксировало характерные для этого заболевания изменения сосудов и патоморфологические изменения кожи, обусловленные снижением артериального кровотока. На изображениях вертикальных срезов кожи голени и стоп пациентов с ХАН в 100% случаев были зафиксированы признаки атрофии эпидермиса с отсутствием визуализации придатков. При этом, в отличие от ХВН при ХАН имела место тенденция и к статистически значимому уменьшению выборочных средних показателей толщины рогового слоя на голени (Таблицы 4.1, 4.2)

Таблица 4.1 – Показатели толщины рогового слоя, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голени и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХАН (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голени		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН
Толщина рогового слоя	12,05±1,53	10,60±2,63	12,98±1,89	12,23±3,75
	p= 0,00000		p=0,07649	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХАН» по показателю «толщина рогового слоя» в области голени являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05. По показателю, характеризующему состояние кожи стоп, отличие выборочных средних в группах не является статистически значимым.

Таблица 4.2 – Показатели толщины клеточных слоев эпидермиса, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХАН (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН
Толщина клеточных слоев эпидермиса	18,45±2,49	9,33±2,21	18,65±2,38	9,30±2,06
	p=0,000000		p=0,000000	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХАН» по показателю «толщина клеточных слоев эпидермиса» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

Другим радикальным отличием ОКТ-картины при ХАН явилось отсутствие признаков отека и наличие признаков выраженного фиброза дермы. В сетчатом отделе дермы на изображениях вертикальных срезов визуализировались единичные измененные артериальные сосуды с утолщенной стенкой и уменьшенным просветом и единичные поверхностные вены щелевидной формы, а визуализация сосудов на уровне поверхностных сплетений и сосочков дермы практически отсутствовала. Адекватность визуальной оценки состояния сосудистого русла кожи при ХАН подтверждалась статистически значимым уменьшением выборочных средних суммарной площади визуализируемых сосудов (Таблица 5).

Таблица 5 - Показатели соотношения суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХАН (%)

Показатель, средние значения в %	Кожа голени		Кожа стопы	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН
Соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения	1,62%±0,52	0,93%±0,83	1,83%±0,60	0,95%±1,24
	p=0,000000		p=0,000000	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХАН» по показателю «Соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

В 40% изображений, полученных дистальнее места окклюзии, сосуды не визуализировались совсем. Объяснением данному факту может служить резкое снижение притока артериальной крови к сосудам кожи ниже места окклюзии с уменьшением давления в

артериальной и венозной частях микроциркуляторного русла с уменьшением диаметра сосудов и последующей их редукцией. В некоторых случаях в дистальных отделах стоп исследования фиксировали крайнее истончение слоев эпидермиса (Таблица 4) и значительное увеличение интенсивности сигнала в его пределах (Таблица 6), сопровождающиеся практически исчезновением его слоистой структуры.

Таблица 6 – Показатели интенсивности сигнала в пределах слоев изображения, характеризующих клеточные слои эпидермиса, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с ХАН (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН	здоровые добровольцы	пациенты с ХАН
Интенсивность сигнала в пределах клеточных слоев эпидермиса	159,90±12,59	159,60±19,07	154,20±12,16	142,75±23,48
	p=0,89569		p=0,00003	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с ХАН» по показателю «интенсивность сигнала в пределах клеточных слоев эпидермиса» кожи стоп являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

По показателю, характеризующему состояние кожи голеней, отличие выборочных средних в группах не является статистически значимым.

Проведенный анализ позволил заключить, что данные изменения в сочетании с полным отсутствием визуализации сосудов могут свидетельствовать о резко выраженной ишемии тканей с тенденцией к формированию некротических изменений кожи и **должны послужить сигналом для организации незамедлительных мероприятий по улучшению кровоснабжения данных участков кожи с целью предупреждения развития трофических язв.**

На изображениях горизонтальных срезов на уровне сосочкового и сетчатого отделов дермы при ХАН визуализация венозных сосудов, сосудов микроциркуляторного русла и придатков эпидермиса практически отсутствовала. Имели место проявления выраженного фиброза дермы. На некоторых изображениях визуализировались отдельные артериальные сосуды с утолщенной стенкой и неравномерно уменьшенным просветом.

На вертикальных изображениях поверхности язвенных дефектов на фоне ХАН в верхней части изображения визуализировалась зона фиброзных наслоений с расположенной под ней однородной полосовидной зоной, соответствующей подлежащей дерме с воспалительными явлениями, при полном отсутствии визуализации сосудов.

На втором этапе клинических исследований была изучена возможность использования 3D ОКТ для оценки состояния сосудов кожи при **системных заболеваниях с выраженным сосудистым компонентом**, играющем решающую роль в развитии кожной патологии при данных заболеваниях. Использование 3D ОКТ позволило прижизненно получить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов и морфологического состояния кожи

голеней и стоп у больных **СД 2 типа** с трофическими нарушениями в области нижних конечностей, вполне сопоставимую с информацией, предоставляемой инвазивным методом традиционной биопсии.

Были получены данные об истончении в коже голеней и стоп больных СД клеточных слоев эпидермиса (Таблица 7), что является признаком атрофических процессов.

Таблица 7 – Показатели толщины клеточных слоев эпидермиса, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с СД (УЕ)

Показатель, средние значения в условных единицах (УЕ)	Кожа голени		Кожа стопы	
	здоровые добровольцы	пациенты с СД	здоровые добровольцы	пациенты с СД
Толщина клеточных слоев эпидермиса	18,45±2,49	10,15±2,28	18,65±2,38	9,42±2,09
	p=0,00000		p=0,00000	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с СД» по показателю «толщина клеточных слоев эпидермиса» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

При этом в области голеней у больных СД было зафиксировано и значимое истончение рогового слоя (Таблица 7), тогда как в области стоп толщина рогового слоя незначительно превышала данный показатель в группе здоровых добровольцев. И в области стоп, и в области голеней у больных СД имело место значительное увеличение соотношения толщины рогового слоя и клеточных слоев эпидермиса, что так же служило признаком снижения интенсивности клеточной пролиферации. Наиболее грубыми эти изменения были в области стоп, что объясняет факт преимущественного развития трофических расстройств в группе обследованных больных именно в этой области. Отсутствие визуализации на ОКТ-изображениях кожи больных СД волосяных фолликулов и желез служило еще одним подтверждением ее атрофических изменений.

У больных СД были обнаружены признаки снижения гидратации рогового слоя и отека клеточных слоев эпидермиса и дермы, очевидно, связанного с повышенной проницаемостью сосудов и выраженными ишемическими расстройствами, в большей степени выраженные в области стоп.

В коже больных СД было установлено значительное уменьшение числа и диаметра визуализирующихся сосудов, что нашло подтверждение в уменьшении выборочных средних показателей суммарной площади визуализируемых сосудов по сравнению с группой здоровых добровольцев и было статистически значимым (Таблица 8). Наиболее значимыми нарушения микроциркуляции оказались в области стоп, что еще раз подтверждало большую выраженность трофических расстройств в этой области и служило объяснением преимущественного развития трофических осложнений у больных СД именно в дистальной части нижних конечностей.

Таблица 8 – Показатели соотношения суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображений, полученные при 3D ОКТ-исследовании кожи разгибательной поверхности голеней и тыла стоп здоровых добровольцев и пациентов с СД (%)

Показатель, средние значения в процентах (%)	Кожа голеней		Кожа стоп	
	здоровые добровольцы	пациенты с СД	здоровые добровольцы	пациенты с СД
Соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения	1,62%±0,52	1,34%±0,94	1,83%±0,60	1,26%±1,27
	p=0,01195		p=0,00008	

*Отличия выборочных средних в группах «здоровые добровольцы»-«пациенты с СД» по показателю «Соотношение суммарной площади визуализируемых сосудов к выделенной области полезной площади ОКТ-изображения» являются статистически значимыми. Вероятность p того, что данные отличия объясняются случайными факторами, не связанными с заболеванием менее 0,05.

При ОКТ-исследовании пациентов со **II стадией болезни Рейно** в межприступный период были выявлены признаки расширения микрососудов преимущественно венозного русла на уровне поверхностных сосудистых сплетений без изменения сосудистой стенки. Одновременно на изображениях вертикальных срезов кожи были зарегистрированы признаки трофических расстройств в виде атрофии эпидермиса и фиброзно-склеротических процессов в дерме.

В результате проведенных исследований было установлено, что 3D ОКТ может эффективно использоваться для оценки состояния сосудов кожи при **ожогах**.

Исследования показали, что благодаря способности, с одной стороны фиксировать в зоне повреждения факт сохранности или отсутствия визуализации микрососудов в качестве маркера, а с другой стороны – дифференцировано визуализировать слои эпидермиса и дермы, метод может оказать помощь при определении глубины ожоговой деструкции ткани.

При ожогах I степени изображения вертикальных срезов характеризовались сохранной визуализацией клеточных слоев эпидермиса и расширенных сосудов сосочкового слоя, поверхностных сплетений и кожных артерий и вен, а также признаками воспаления в дерме, с визуализацией в верхней части изображения в зоне расположения рогового слоя полосовидной зоны сигнала высокой интенсивности, соответствующей поврежденной части эпидермиса.

Клинические проявления ожога II степени сопровождалось на изображениях вертикальных срезов отсутствием визуализации или визуализацией лишь части клеточных слоев эпидермиса только в зоне дермо-эпидермального соединения и признаками выраженного воспаления в верхних отделах дермы с расширенными сосудами сосочкового слоя дермы, поверхностных сплетений с визуализацией расширенных кожных артерий и вен и полосовидной зоной повреждения в верхней части изображения в пределах слоев, характеризующих эпидермис.

Отличительной особенностью ожогов III степени на изображениях вертикальных срезов служило полное отсутствие визуализации эпидермиса и сосудов сосочкового слоя и поверхностных сплетений. При этом возможность визуализации кожных артерий и вен определялась глубиной и степенью деструкции. В качестве еще одной особенности ОКТ-

картины при ожогах III степени было отмечено полное отсутствие на изображениях сально-волосяных комплексов.

Изображения горизонтальных срезов кожи в области поражения на уровне верхней части дермы при ожогах I и II степени характеризовались визуализацией многочисленных расширенных сосудов микроциркуляторного русла, кожных артерий и вен с признаками воспаления в дерме, тогда как при ожогах III степени на фоне воспаленной дермы визуализировались лишь отдельные кожные артерии и вены на фоне воспаления.

Результаты длительного клинического и ОКТ-мониторинга ожоговых повреждений II–III степени позволил сделать заключение о возможности использования 3D ОКТ для прогноза жизнеспособности тканей ожоговой раны. ОКТ-изображения жизнеспособных грануляций отличались более высокой интенсивностью сигнала, что свидетельствовало об отсутствии отека и высокой клеточной концентрации невоспалительного характера, и визуализацией в дерме многочисленных сосудов преимущественно артериального происхождения.

Кроме этого, была установлена возможность использования метода для прижизненного мониторинга состояния расщепленного кожного аутотрансплантата (наличия приживления) и процесса его васкуляризации при свободной кожной пластике. Через 2 недели после успешной операции ОКТ-исследования фиксировали визуализацию вновь образованных сосудов артериального происхождения в краевой части трансплантата, которые на изображениях горизонтальных срезов были ориентированы по направлению от здоровой кожи к центру трансплантата.

Проведенные исследования продемонстрировали возможность использования 3D ОКТ для оценки состояния сосудов при **некоторых дерматозах**. В группе больных с **дерматозами сосудистой природы** были обследованы пациенты с полиморфным дермальным ангиитом, болезнью Шамберга, телеангиэктатической гранулемой, пламенеющим невусом и венозными озерцами на фоне синдрома верхней полой вены. При каждом из заболеваний ОКТ-исследования выявляли своеобразные изменения сосудов, отражающие их роль в патогенезе и имеющих диагностическое значение. При **полиморфном дермальном ангиите** ОКТ фиксировала резкое расширение сосудов в области поверхностных сплетений на границе сосочкового и сетчатого слоев и в сетчатом слое дермы с признаками отека эпидермиса и выраженного воспаления в дерме, что соответствует патоморфологическим признакам данного заболевания. При **болезни Шамберга** атрофия эпидермиса и значительное расширение сосудов поверхностных сплетений и капиллярной сети сопровождалось минимальными воспалительными изменениями, что позволило предположить ведущую роль нарушения тонуса **сосудов** в патогенезе данного заболевания и вторичный характер воспалительного компонента. В случае **телеангиэктатической гранулемы** ОКТ-исследования выявляли многочисленные значительно расширенные капилляры и сосуды поверхностных сплетений и выраженное воспаление с отеком, приводящим к дистрофическим изменениям эпидермиса, слой которого не дифференцировались. В очагах **пламенеющего невуса** выявлялись совершенно другие изменения – при полном отсутствии воспаления на уровне сосочкового слоя и поверхностных сплетений визуализировались многочисленные расширенные сосуды, расположенные вплотную друг к другу. При **синдроме верхней полой вены** ОКТ-исследования выявляли значительное расширение кожных вен и сосудов веноулярного сплетения, атрофию эпидермиса, отек дермы невоспалительного характера, а также подэпидермальные венозные гематомы, возникающие в результате повышения давления в системе верхней полой вены.

Для изучения возможности использования 3D ОКТ для оценки состояния сосудов при **ДБСТ** исследованию подвергались очаги **ограниченной склеродермии в стадии индурации** и очаги **дискоидной красной волчанки**. В первом случае при наличии признаков атрофии эпидермиса, сглаженности эпидермальных выростов и фиброзных изменений дермы ОКТ зафиксировала отсутствие визуализации поверхностных сосудов на уровне капиллярной сети и поверхностных сплетений, что могло быть связано с их спастическим состоянием, периваскулярными инфильтратами, утолщением сосудистой стенки, сужением просвета и ухудшением кровотока, тогда как более глубоко расположенные и более крупные сосуды, в большей степени артерии, продолжали визуализироваться. В ряде изображений фиксировались признаки увеличения давления в артериях в виде увеличения просвета и усиления интенсивности сигнала в зоне сосудистой стенки, что могло быть обусловлено увеличением периферического сопротивления кровотоку. В очагах дискоидной красной волчанки на фоне неравномерного гиперкератоза и атрофии клеточных слоев эпидермиса ОКТ-исследования выявляли резкое расширение капилляров и сосудов поверхностных сплетений с периваскулярным воспалением с ухудшением визуализации кожных артерий и вен. В свежих очагах исследования констатировали преобладание воспалительных изменений над атрофическими, а в старых очагах наоборот преобладали атрофические явления над воспалительными, выраженная сосудистая реакция регистрировалась в очагах обоих типов.

При использовании 3D ОКТ для оценки состояния сосудов при **воспалительных дерматозах** в качестве модели были использованы высыпания при **пчесухе, хронической экземе, псориазе и красном плоском лишае**. В 100% изображений вертикальных срезов в данной группе заболеваний исследования выявляли сохранность принципиальной 5-слойной структуры изображения кожи, но различные изменения в слоях, обусловленные патоморфологическими особенностями каждого из дерматозов: акантоз и отек дермы и эпидермиса в области почесушных папул; гиперкератоз с паракератозом, акантоз с папилломатозом и менее выраженный отек в дерме при псориазе; акантоз и выраженный отек эпидермиса и верхнего отдела дермы при хронической экземе; неравномерный гиперкератоз, акантоз и клеточный инфильтрат в дерме при красном плоском лишае. При всех заболеваниях ОКТ-исследования выявляли сходную сосудистую реакцию на уровне капилляров и поверхностных сосудистых сплетений в виде увеличения числа визуализирующихся сосудов с признаками периваскулярного воспаления, более выраженную в центральной части папулы, с ухудшением визуализации сосудов в краевой зоне.

Возможность использования метода для оценки сосудов при **новообразованиях** изучалась при исследовании элементов базальноклеточного рака, узловой меланомы, кератоакантомы, инфильтрированных бляшек при Т-клеточной лимфоме, венозной гемангиомы и гипертрофированной сальной железы.

При **базальноклеточном раке и узловой меланоме** анализ изображений вертикальных срезов выявлял типичные для каждого из них признаки в виде отсутствия визуализации слоев кожи с увеличением суммарной их высоты и глубины полезного сигнала, но с увеличением интенсивности сигнала в пределах опухоли в первом случае и с уменьшением – во втором (Рисунок 5). При этом в обоих случаях имело место увеличение числа визуализирующихся сосудов и их просвета в краевой зоне опухоли с уменьшением числа и размера сосудов по направлению к центру опухоли. Этот факт вполне ассоциировался с данными дерматоскопии при этих заболеваниях и, очевидно, был обусловлен феноменом новообразования сосудов при злокачественных новообразованиях. На изображениях

горизонтальных срезов опухолей на уровне верхних отделов дермы эта закономерность, заключающаяся в преобладающем расположении новообразованных или гипертрофированных сосудов в краевой зоне опухоли, была еще более очевидна.

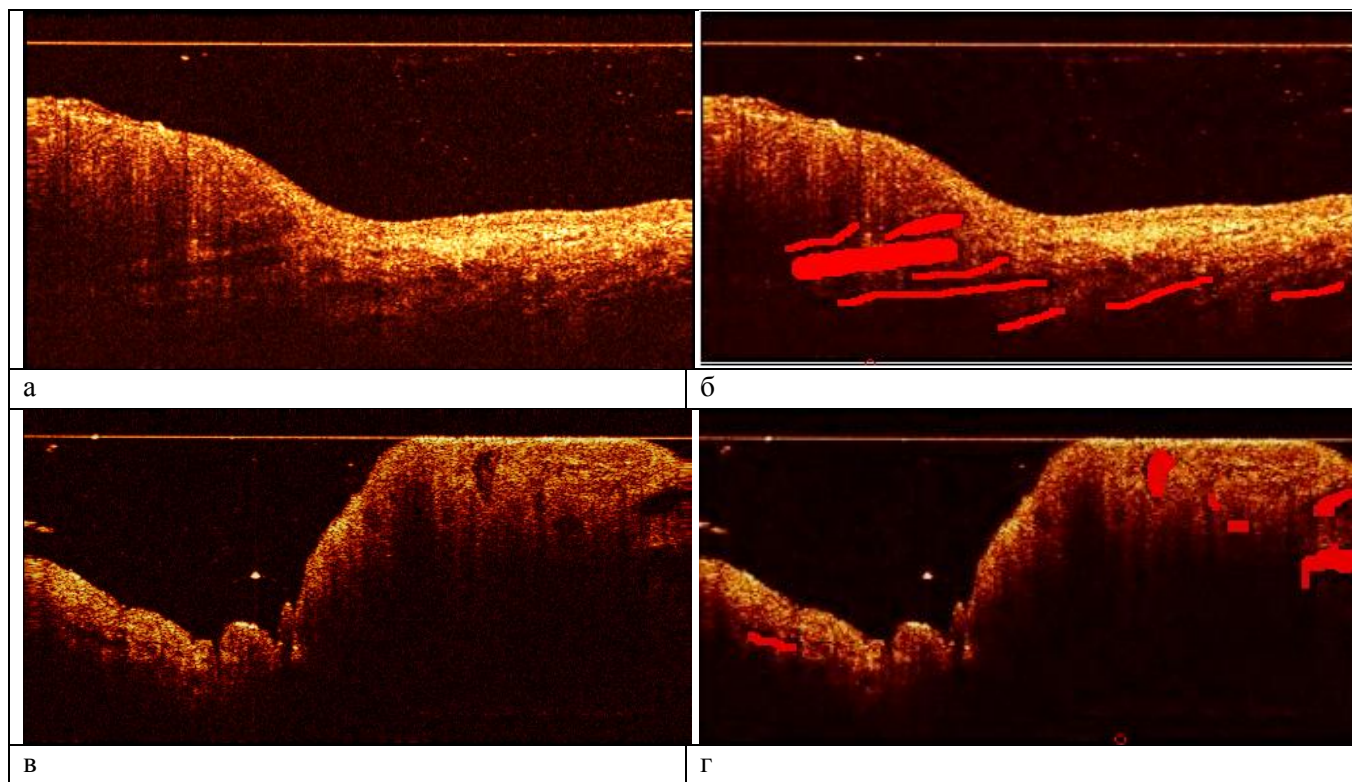


Рисунок 5 – ОКТ-изображения вертикальных срезов кожи в очаге поражения у пациентов с базальноклеточным раком (а, б) и узловой меланомой (в, г) просветы сосудов на соответствующих изображениях отмечены цветом)

Отличием ОКТ-изображений при **кератоакантоме** было значительное увеличение суммарной высоты слоев, эквивалентных эпидермису в сочетании с ослаблением интенсивности сигнала в этой зоне за счет интенсивной пролиферации и усиление сигнала в пределах слоев, характеризующих сосочковый и верхнюю часть сетчатого слоя дермы, за счет реактивного воспаления. На всех изображениях вертикальных срезов в зоне новообразования, преимущественно его периферической части, четко визуализировались линейные древовидные области сигнала низкой интенсивности с довольно четкими границами, ориентированные снизу по направлению к поверхности кожи, соответствующие новообразованным сосудам, обеспечивающим питание опухоли.

На изображениях горизонтальных срезов опухоли на уровне верхней части дермы в периферической зоне опухоли четко визуализировались многочисленные сосуды, ориентированные по направлению к ее центру.

ОКТ-исследование инфильтрированных бляшек при **Т-клеточной лимфоме** помимо признаков отека эпидермиса и мощного клеточного инфильтрата в верхних отделах дермы, примыкающего непосредственно к эпидермису, выявило многочисленные расширенные сосуды с признаками периваскулярного воспаления преимущественно на уровне поверхностных сплетений. Выше расположенные капилляры практически не визуализировались, скорее всего, по причине мощного клеточного инфильтрата. В отличие от предыдущих состояний

измененные сосуды визуализировались равномерно в пределах бляшки, что подтверждалось при анализе изображений горизонтальных срезов.

При ОКТ-исследовании **венозной гемангиомы** на фоне сохранной слоистой структуры эпидермиса, подтверждающей доброкачественный характер новообразования, с признаками его атрофии при отсутствии каких-либо проявлений воспаления были обнаружены сосудистые изменения, радикально отличающие данное новообразование от меланомы и телеангиэктатической гранулемы, с которыми его обычно дифференцируют. В верхних отделах дермы визуализировалось множество овальных и лакунообразных срезов необычно расширенных, переполненных кровью сосудов венозного типа, вплотную прилегающих друг к другу и разделенных зажатými между сосудами соединительнотканными прослойками. На изображениях горизонтальных срезов на уровне верхней части дермы, измененные лакунообразные вены с сотообразными прослойками соединительной ткани между ними выглядели еще более убедительно.

ОКТ-изображения вертикальных срезов **гипертрофированной сальной железы**, как и другие доброкачественные новообразования эпителиального происхождения характеризовались сохранностью обычной для здоровой кожи 5-слойной структуры изображения, полным отсутствием признаков воспаления и неизменностью сосудистого аппарата. Гипертрофированная сальная железа визуализировалась непосредственно под приподнятым эпидермисом. На изображениях горизонтальных срезов визуализировались преимущественно поперечные срезы неизмененных сосудов, концентрически расположенных вокруг гипертрофированных долек железы.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что настоящая модификация 3D ОКТ может эффективно использоваться для прижизненной визуализации сосудов кожи микроциркуляторного русла и кожных артерий и вен с целью оценки их морфологического состояния как в здоровой коже, так и при различных патологических состояниях.

Информация о состоянии сосудистого русла кожи, получаемая при проведении 3D ОКТ – исследований, вполне соответствует таковой при гистологическом исследовании на органном уровне без разрешения клетки. Метод способен предоставлять информацию о числе визуализирующихся сосудов в исследуемом участке кожи и величине их просвета.

При этом благодаря способности одновременно фиксировать состояние сосудистой стенки и наличие или отсутствие отека и воспаления в окружающих тканях, в отличие от всех существующих современных технологий, исследуемый метод позволяет судить о природе сосудистых изменений в коже и различать изменения, вызванные нарушениями гемодинамики, изменениями тонуса сосудов, а также изменениями сосудистой стенки воспалительной и не воспалительной природы.

Результаты работы свидетельствуют, что анализ перечисленных выше параметров в сочетании с оценкой состояния слоев кожи и пространственного расположения измененных сосудов в объеме исследуемого фрагмента относительно основного очага патологических изменений определяет и перспективы использования метода для дифференцировки сосудистых и не сосудистых доброкачественных и злокачественных процессов в коже.

В качестве несомненного достоинства метода стоит подчеркнуть возможность одновременной оценки морфологического состояния окружающих сосудов тканей – слоев

эпидермиса и сосочкового и верхней части сетчатого отделов дермы, что с одной стороны позволяет использовать полученную информацию в диагностических целях, а с другой – судить о первичности или вторичности сосудистых изменений, их роли в патологическом процессе и степени их влияния на состояние тканей, что несомненно, должно учитываться при выборе терапевтической тактики и оценке эффективности терапевтических мер.

В ходе исследований была доказана способность данной модификации 3D ОКТ выявлять патологические изменения сосудов кожи и соответствующие им изменения окружающих тканей при заболеваниях магистральных сосудов и СД на доклиническом этапе их развития, что открывает перспективы эффективного использования метода для выявления начальных проявлений ангиопатий и при других системных заболеваниях с прогностическими целями и с целью своевременной коррекционной терапии на стадии обратимых расстройств для профилактики фатальных кожных осложнений.

При этом, с учетом доступности кожи как объекта для исследования и сходства процессов, протекающих при системных заболеваниях в коже и в других органах и тканях, метод мог бы оказаться полезным и для оценки состояния микроциркуляции и трофических процессов в организме при целом ряде системных расстройств.

Кроме этого, благодаря возможности визуализации сосудов кожи различного уровня и дифференцированной визуализации слоев эпидермиса и дермы метод может быть рекомендован и для определения степени ожогов и контроля эффективности их лечения.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что математическая обработка изображений позволяет оценить и степень патологических изменений, что открывает возможности для использования метода для прижизненного наблюдения как за естественным течением процессов в коже, так и для мониторинга состояния кожи в ходе терапии для оценки ее эффективности и безопасности, что способствует реализации одного из основных принципов современной медицины – персонификации терапии.

К достоинствам метода следует отнести и возможность учета при исследовании патологических очагов индивидуальных и анатомических особенностей кожи за счет сравнения показателей в очагах с данными, полученными на аналогичных здоровых участках кожи пациента, что значительно уменьшает риск ошибочной трактовки результатов.

Большое значение для любого исследователя имеет предоставляемая 3D ОКТ возможность многократных и мультиочаговых исследований, а также получения информации в реальном времени и, что немаловажно - в наиболее понятной и привычной для большинства врачей различных специальностей форме, максимально приближенной к таковой при гистологическом исследовании.

Помимо простоты интерпретации результатов и перечисленных выше преимуществ метода к его несомненным достоинствам следует отнести и легкость в эксплуатации оборудования, возможность контактного и бесконтактного исследования, быстроту сканирования, независимость результатов от окружающих условий, возможность беспрепятственного исследования любого участка кожи и слизистых без необходимости длительной иммобилизации пациента, а так же умеренную стоимость отечественных устройств и доступность метода для врача любой специальности, знакомого с основами морфологии и патоморфологии кожи.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение о том, что отечественная модификация 3D ОКТ является эффективным инструментом прижизненной оценки сосудистого русла кожи и может быть рекомендована для широкого

практического использования не только в дерматологии, но и в других областях медицины как в диагностических, так и в прогностических, и научно-исследовательских целях.

ВЫВОДЫ

1. Настоящая модификация 3D ОКТ позволяет визуализировать в здоровой тонкой коже человека поперечные, продольные и косые срезы отдельных сосудов капиллярного русла, сосудов уровня терминальных артериол и собирательных венул, диаметр которых превышает разрешающую способность прибора (8-20мкм), артериолярного и венулярных сплетений, артериол нулевого порядка и мышечных венул, сосудов, питающих сально-волосные комплексы за счет определения их просвета, но без дифференцировки их на венозные и артериальные (определение принадлежности к определенному типу сосудов возможно на основании уровня их визуализации относительно эпидермиса и поверхностных сплетений и диаметра), и дифференцированно визуализировать поперечные, продольные и косые срезы мелких кожных артерий и вен за счет различной формы просвета сосудов венозного и артериального русла и визуализации сосудистой стенки кожных артерий; в здоровой толстой коже в силу большей толщины рогового слоя и предельной глубины зондирования метод позволяет визуализировать лишь сосуды поверхностных сплетений.

2. 3D ОКТ данной модификации может эффективно использоваться для оценки состояния сосудов и вторичных морфологических изменений кожи **при ХВН на фоне варикозного расширения вен** за счет способности визуализировать срезы расширенных за счет гипертензии кожных вен и венозных сосудов микроциркуляторного русла с статистически значимым увеличением выборочных средних показателей суммарной площади срезов визуализируемых сосудов, признаки лимфостаза, в том числе на доклинической стадии развития, признаки вторичной атрофии эпидермиса с сохранением придатков кожи и отека эпидермиса и дермы, создающих условия для нарушения барьерной функции кожи и развития соответствующих заболеваний кожи, фиксировать уменьшение отека и уменьшения суммарной площади срезов визуализируемых сосудов в процессе динамических наблюдений на фоне терапии; и **при ХАН на фоне облитерирующего атеросклероза ниже места окклюзии** за счет способности фиксировать отсутствие визуализации сосудов сосочкового слоя и ухудшения визуализации сосудов поверхностных сплетений и сетчатого слоя с уменьшением числа и размера срезов сосудов, визуализации в сетчатом слое дермы срезов отдельных кожных артерий с утолщенной стенкой и неравномерно суженным просветом, статистически значимое уменьшение выборочных средних показателей суммарной площади просветов визуализируемых сосудов и признаки атрофии эпидермиса с отсутствием придатков и фиброза дермы.

3. 3D ОКТ данной модификации может эффективно использоваться для оценки состояния сосудов кожи и вторичных изменений кожи при системных заболеваниях с выраженным сосудистым компонентом в патогенезе: при СД 2 типа - за счет выявления достоверного уменьшения числа и просвета визуализирующихся в дерме сосудов и достоверных признаков атрофии эпидермиса и отека эпидермиса и дермы, более выраженных в области стоп (что объясняет более раннее развитие трофических осложнений при СД именно в этой области); при II стадии болезни Рейно в межприступный период – за счет выявления признаков расширения микрососудов преимущественно венозного русла на уровне поверхностных сосудистых

сплетений без признаков изменения сосудистой стенки в сочетании с признаками атрофии эпидермиса и фиброзно-склеротических процессов в дерме.

4. Благодаря способности фиксировать факт сохранности или отсутствия визуализации микрососудов кожи в качестве маркера глубины повреждения, сохранности или отсутствия на изображениях кожи в зоне повреждения слоев эпидермиса и дермы 3D ОКТ может использоваться для определения глубины деструкции ожоговых повреждений, прогноза жизнеспособности тканей ожоговой раны и прижизненного мониторинга состояния расщепленного кожного аутотрансплантата (наличия приживления) и процесса его васкуляризации при свободной кожной пластике.

5. Данная модификация 3D ОКТ может эффективно использоваться для прижизненного исследования микроциркуляторного русла кожи при дерматозах сосудистой и воспалительной природы, ДБСТ и злокачественных и доброкачественных образованиях; метод предоставляет возможность оценки числа визуализирующихся сосудов и величины их просвета, а также определения преимущественного поражения сосудов того или иного калибра (уровня), а иногда и принадлежности пораженных сосудов к артериальному или венозному отделам, и дифференцировать воспалительные и не воспалительные изменения сосудов, что в комбинации с данными, характеризующими состояние эпидермиса и верхних слоев дермы может быть использовано для прижизненной морфологической диагностики данных заболеваний (или для наведения биопсии при злокачественных новообразованиях), при выборе терапии и для контроля ее эффективности.

6. Максимальная эффективность исследований при оценке сосудистого русла кожи методом 3D ОКТ может быть достигнута при условии сравнения изображений, полученных в очагах поражения, с изображениями здоровой кожи пациента той же анатомической принадлежности (что дает возможность учесть при исследовании индивидуальные особенности сосудистой системы кожи) и/или с изображениями кожи аналогичной анатомической принадлежности, полученными в контрольной группе (с целью учета особенностей сосудистой системы кожи данной анатомической принадлежности); обязательного анализа как полученного 3D изображения под разными углами, так и максимального числа изображений вертикальных, горизонтальных и косых срезов в пределах исследуемого фрагмента; достижения воспроизводимости результатов при получении нескольких изображений с конкретного участка для исключения артефактов, и использования математических методов оценки изображений.

7. Настоящая модификация 3D ОКТ является эффективным и доступным инструментом прижизненной оценки сосудистого русла кожи, не имеющим ограничений, позволяющим в реальном времени получать информацию о морфологическом состоянии микрососудов разного уровня и кожных артерий и вен и судить, в отличие от большинства других методов, о природе сосудистых изменений и их роли в патологическом процессе (благодаря возможности одновременной оценки морфологического состояния эпидермиса и верхней части дермы в исследуемом участке кожи и возможности диагностики основных патоморфологических процессов в этой зоне), что позволяет рекомендовать данный метод для практического использования в дерматологических исследованиях (с целью диагностики, прогноза, выбора терапевтической тактики, контроля эффективности терапии, в научно-исследовательских целях), а с учетом доступности кожи в качестве объекта - и для оценки состояния микроциркуляции при системных расстройствах (в кардиологии, ангиологии, эндокринологии, неврологии и др.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты исследования создали определенный запас материала и могут послужить основанием для ряда исследований по изучению роли гемодинамических расстройств и сосудистой патологии в патогенезе обменных, кардио-сосудистых и неврологических заболеваний и их влиянию на формирование патологических изменений кожи при данных заболеваниях.

Также результаты исследования могут быть использованы для ряда исследований по изучению механизмов воздействия топических и системных препаратов на состояние сосудов и процессы микроциркуляции в коже, для оценки эффективности и безопасности препаратов.

Запланирована научная работа в рамках кандидатской диссертации на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России «Возможности неинвазивной диагностики регенерации кожи у пациентов при повреждении различного генеза» с целью исследования регенеративных процессов при повреждениях кожи различного генеза и глубины, в том числе, обусловленных характером повреждения и особенностями восстановления сосудистого русла кожи.

Планируется создание лаборатории неинвазивной диагностики кожи на базе ожогового центра ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с целью изучения закономерностей регенерации и васкуляризации кожи у пациентов с термическими повреждениями. С помощью ОКТ диагностики и создания нового программного обеспечения планируется контролировать эффективность новых методов терапии пациентов с ожогами (терапия стволовыми клетками, применение скаффолдов).

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в изданиях, индексируемых наукометрическими базами данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer)

1. **Petrova K.S.** Determination of the condition and changes in skin containing artificial pigment using optical coherence tomography / A.A. Karpenko, **K.S. Petrova**, G.A. Petrova [et al.] // **Photonics in dermatology and plastic surgery 2022** : SPIE conference / editors by B. Choi, H. Zeng. – San Francisco, 2022. – Vol. 11934. – Article 119340J. [**Scopus**]
2. **Petrova K.S.** Multimodal optical monitoring of auto and allografts of skin on a burn wound / M. Ryabkov, V. Beschastnov, **K. Petrova** [et al.] // **Photonics in dermatology and plastic surgery 2022** : SPIE conference (San Francisco, California, 22 January–28 February 2022) / editors by B. Choi, H. Zeng. – San Francisco, 2022. – Vol. 11934. – Article 1193402. [**Scopus**]
3. **Petrova K.S.** Three-dimensional optical coherence tomography: possibilities in assessing the microvasculature of the skin / **K.S. Petrova**, S.V. Nemirova, G.A. Petrova [et al.] // **Photonics in dermatology and plastic surgery 2022** : SPIE conference / editors by B. Choi, H. Zeng. – San Francisco, 2022. – Vol. 11934. – Article 119340M. [**Scopus**]
4. Арефьев И.Ю. Протектор микрографтов кожи в ожоговой ране: аллодерма или гидрогелевое покрытие?/И.Ю. Арефьев, М.Г. Рябков, В.В. Бесчаснов, М.Л. Бугрова, **К.С. Петрова**, П.В. Перетягин, Л.Б. Тимофеева, А.А. Карпенко, А.А. Тулупов, Н.А. Колошеин// **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2022. – №11(1). – С. 75-85. [**Scopus**]
5. Гаранина О.Е. Оптическая когерентная томография в диагностике меланоцитарных невусов / О.Е. Гаранина, Г.А. Петрова, Н.Ю. Орлинская, О.Е. Ильинская, **К.С. Петрова**, М.С. Незнахина // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 37–43. [**Scopus**]
6. Петрова Г.А. 3D-оптическая когерентная томография – новый этап в неинвазивном исследовании морфологии кожи / Г.А. Петрова, **К.С. Петрова**, С.В. Немирова, А.А. Карпенко // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 366–375. [**Scopus**]
7. Петрова Г.А. 3D-оптическая когерентная томография: возможности в диагностике новообразований кожи / Г.А. Петрова, **К.С. Петрова**, С.В. Немирова, А.А. Карпенко // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 715–727. [**Scopus**]
8. Петрова Г.А. Диагностика меланомы методом оптической когерентной томографии / Г.А. Петрова, О.Е. Гаранина, Н.Ю. Орлинская, О.Е. Ильинская, **К.С. Петрова**, М.С. Незнахина // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 87–93. [**Scopus**]
9. Петрова Г.А. Опыт использования оптической когерентной томографии в комплексной диагностике инфекционных заболеваний ногтей / Г.А. Петрова, М.С. Незнахина, Н.Н. Потекаев, **К.С. Петрова** // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 44-49. [**Scopus**]
10. Петрова Г.А. Первый опыт использования 3D-ОКТ для визуализации волосяного аппарата здоровой кожи волосистой части головы / Г.А. Петрова, Ж.Д. Симанкина, **К.С. Петрова**, Н.Н. Потекаев, С.В. Немирова, А.А. Карпенко // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 80–87 [**Scopus**]

11. **Петрова К.С.** Трехмерная оптическая когерентная томография: возможности в оценке микроциркуляторного русла кожи / **К.С. Петрова**, Н.Н. Потекаев, С.В. Немирова, Г.А. Петрова, А.А. Карпенко // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 356–365. [Scopus]

*Статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых
Перечнем ВАК / Перечнем РУДН:*

1. Кольчик О.В. Патогенетические подходы к профилактике и лечению диабетической ретинопатии / О.В. Кольчик, С.В. Немирова, **К.С. Петрова** // **Consilium Medicum**. - 2017. - Т. 19. № 4. - С. 43-49. [ВАК]
2. Незнахина М.С. Оптимизация диагностики и лечения посттравматического онихолизиса/ М.С. Незахина, Г.А. Петрова, О.Е. Гаранина, И.Л. Шлишко, Эллинский Д.О., **Петрова К.С.**//Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. -№1. – С. 53-58 [ВАК]
3. Немирова С.В. Оценка эффективности топического флеботонического средства методом оптической когерентной томографии / С.В. Немирова, **К.С. Петрова**, Е.Б. Шахов, Г.А. Петрова, С.С. Кузнецов // **Флебология**. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 27–33. [ВАК]
4. **Петрова К.С.** Динамика состояния кожи нижних конечностей у пациентов с хронической венозной недостаточностью на фоне применения негормонального противовоспалительного и увлажняющего средства на основе нафталанской нефти / К.С. Петрова, С.В. Немирова, Р.А. Исламов, А.А. Карпенко // **Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение**. – 2020. –Т. 4, № 10. – С. 632–636. [ВАК]

Публикации в других изданиях:

1. Петрова Г.А. Оптическая когерентная томографии: реальность персонификации в косметологии /Петрова Г.А., **Петрова К.С.**, Горская А.А.// Ремедиум Приволжье. – 2016.- Т. 148, №8. – С. 27-30. [ВАК]
2. **Петрова К.С.** Инструментальная неинвазивная диагностика глубины ожога кожи: современные возможности и нерешенные задачи / **К. С. Петрова**, С. В. Немирова, М. Г. Рябков, А. А. Карпенко, И. Е. Погодин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 75–84. [ВАК]
3. **Петрова К.С.** Современный подход к терапии патологии кожи, связанной с венозной недостаточностью / **К.С. Петрова**, С.В. Немирова, Г.А. Петрова, Д.В. Смирнова, Р. А. Исламов // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 14. – С. 949–952. [ВАК]

Патенты

Способ оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла : патент № 2555397 РФ, МПК А61В 5/00 (2006.01) : № 2014101849 : заявл. 21.01.2014 : опубл. 10.07.2015 / Немирова С.В., **Петрова К.С.**, Петрова Г.А., Шахов Б.Е., Медведев А.П., Шахов Е.Б. ; заявитель ГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: <https://fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=e3a9d6ba7c7d3e38815f72dc44ed4b9b> (дата обращения: 24.02.2022).

Программа для ЭВМ

Программа для расчета отношения площадей объектов медицинской и биологической визуализации «Ratio Square Medical Image» (RSMI) : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016614055 : № 2016611179 : заявл. 16.02.2016 : опубл. 20.05.2016 / Немирова С.В., Коротаев П.В., **Петрова К.С.**, Симанкина Ж.Д. ; заявитель ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=2aafe87530536b169f580a6364616eaf> (дата обращения: 24.02.2022).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. 3D-оптическая когерентная томография: возможности в диагностике новообразований кожи / Г. А. Петрова, К. С. Петрова, С. В. Немирова, А. А. Карпенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 715–727.
2. 3D-оптическая когерентная томография: прижизненная оценка морфологических особенностей здоровой кожи и патоморфологическая диагностика дерматозов : учебно-методическое пособие для врачей / Г. А. Петрова, К. С. Петрова, С. В. Немирова [и др.]. – Н. Новгород : Якушов Ю. И., 2018. – 152 с. – ISBN 978-5-9500087-8-8.
3. Инструментальная неинвазивная диагностика глубины ожога кожи: современные возможности и нерешенные задачи / К. С. Петрова, С. В. Немирова, М. Г. Рябков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 75–84.
4. Прижизненное исследование морфологии кожи методом оптической когерентной томографии в норме и при патологических состояниях: новая медицинская технология / Г. А. Петрова, Е. Н. Дерпалюк, Н. Д. Гладкова, К. С. Петрова. – Н. Новгород : Изд-во Волго-Вятской академии гос. службы, 2008. – 76 с.
5. Способ оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла : патент № 2555397 РФ, МПК А61В 5/00 (2006.01) : № 2014101849/14 : заявл. 21.01.2014 : опубл. 10.07.2015 / Немирова С. В., Петрова К. С., Петрова Г. А., Шахов Б. Е., Медведев А. П., Шахов Е. Б. ; заявитель ГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2555397&TypeFile=html (дата обращения: 24.02.2022).
6. Трехмерная оптическая когерентная томография: возможности в оценке микроциркуляторного русла кожи / К. С. Петрова, Н. Н. Потекаев, С. В. Немирова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 356–365.
7. Capillaroscopy in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a first systematic review / D. Schonenberg-Meinema, K. Melsens, A. Nassar-Sheikh Rashid [et al.] // Clinical and experimental rheumatology. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 350–354.
8. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions / P. Weber, P. Tschandl, C. Sinz, H. Kittler // Current treatment options in oncology : electronic journal. – 2018. –

- Vol. 19, № 11. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-018-0573-6>. – Дата публикации: 20.09.2018.
9. Extracting blood vessels from full-field OCT data of human skin by short-time RPCA / P.-H. Lee, C.-C. Chan, S.-L. Huang [et al.] // *IEEE transactions on medical imaging*. – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 1899–1909.
 10. Indocyanine green fluorescence angiography of the transverse cervical arterial supply to clavicle flaps: an anatomical study / P. Muangsiri, R. Tanjapatkul, P. Sriswadpong [et al.]. – DOI 10.1177/01945998211000432 // *Otolaryngology – head and neck surgery*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 68–73. – URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01945998211000432?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 04.03.2022).
 11. Label-free photoacoustic imaging of human palmar vessels: a structural morphological analysis / Y. Matsumoto, Y. Asao, A. Yoshikawa [et al.] // *Scientific reports : electronic journal*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19161-z>. – Дата публикации: 15.01.2018.
 12. Mlosek, R. K. High-frequency ultrasound in the 21st century / R. K. Mlosek, B. Migda, M. Migda // *Journal of ultrasonography*. – 2021. – Vol. 20, № 83. – P. e233–e241.
 13. Myths and methodologies: reliability of forearm cutaneous vasodilatation measured using laser-Doppler flowmetry during whole-body passive heating / M. R. Gemae, A. P. Akerman, G. W. McGarr [et al.] // *Experimental physiology*. – 2021. – Vol. 106, № 3. – P. 634–652.
 14. Pellicer, A. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review / A. Pellicer, M. del Carmen Bravo // *Seminars in fetal and neonatal medicine*. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 42–49.
 15. Snapshot imaging spectrometer based on pixel-level filter array (PFA) / Y. Xie, C. Liu, S. Liu [et al.] // *Sensors : electronic journal*. – 2021. – Vol. 21, № 7. – URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/7/2289>. – Дата публикации: 25.03.2021
 16. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis [Article 102458] / V. Smith, A. L. Herrick, F. Ingegnoli [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899722030001X?via%3Dihub> (дата обращения: 28.03.2022)
 17. The false positive rate of transcutaneous tissue oximetry alarms in microvascular breast reconstruction rises after 24 hours / P. C. Tran, W. DeBrock, M. E. Lester [et al.] // *Journal of reconstructive microsurgery*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 453–557.
 18. Intra-operative indocyanine green angiography of the parathyroid gland / J. V. Fortuny, W. Karenovics, F. Triponez, S. M. Sadowski // *World journal of surgery*. – 2016. – Vol. 40, № 10. – P. 2378–2381.
 19. Miniaturized photoacoustic probe for in vivo imaging of subcutaneous microvessels within human skin / W. Zhang, H. Ma, Z. Cheng [et al.] // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. – 2019. – Vol. 9, № 5. – P. 807–814.
 20. Zoller, C. Fast and precise image generation of blood vessels embedded in skin / C. Zoller, A. Kienle // *Journal of biomedical optics : electronic journal*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 1–9. – URL: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-24/issue-01/015002/Fast-and-precise-image-generation-of-blood-vessels-embedded-in/10.1117/1.JBO.24.1.015002.full?SSO=1>. – Дата публикации: 29.02.2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

БКРК – базальноклеточная карцинома кожи

ВОК – визуализатор-топограф оптико-когерентный

ДБСТ – диффузные заболевания соединительной ткани

ИПФ РАН - институт прикладной физики Российской академии наук

ОКТ- оптическая когерентная томография

ПИМУ – Приволжский исследовательский медицинский университет

СД – сахарный диабет

УЕ – условные единицы

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХВН – хроническая венозная недостаточность

SFDI - визуализация в пространственно-частотной области

АННОТАЦИЯ

Исследование посвящено изучению возможностей использования 3D ОКТ для визуализации сосудов кожи, разработке принципов оценки состояния сосудистого русла кожи, методики и принципов применения метода для исследования сосудов кожи в норме и при патологических состояниях. Доказана возможность использования 3D ОКТ для прижизненной оценки состояния сосудистого русла кожи в норме и при патологических состояниях и влияния сосудистой дисфункции на окружающие их тканевые компоненты. Сформулированы характеристики сосудов микроциркуляторного русла кожи визуализирующихся при 3D ОКТ – исследовании здоровой кожи различной анатомической принадлежности (получен патент Патент РФ №2555397С1/10.07.2015 Способ оценки состояния сосудов микроциркуляторного русла//Патент России №2555397С1.2015). Разработаны принципы 3D ОКТ - оценки состояния сосудистого русла кожи при патологических состояниях. Сформулированы диагностические ОКТ-признаки специфических изменений сосудов кожи и вторичных изменений кожи при заболеваниях магистральных сосудов нижних конечностей. Сформулированы ОКТ-признаки лимфостаза кожи. Разработаны диагностические критерии специфических изменений сосудов кожи и соответствующих патоморфологических изменений кожи при СД 2 типа и болезни Рейно, ожогах различной степени тяжести, ангиитах, ДБСТ, воспалительных заболеваниях и новообразованиях кожи). Показана возможность использования 3D ОКТ для диагностики сосудистых расстройств и вызванных ими изменений кожи на доклиническом этапе с целью своевременной профилактики развития кожной патологии, оценки тяжести патологических изменений сосудов кожи и ее компонентов для выбора адекватной терапии, мониторинга указанных изменений для оценки ее эффективности и безопасности, что в конечном счете способно обеспечить реализацию персонализации терапии.

SUMMARY

The research is devoted to: the study of the possibilities of using 3D OCT for visualization of skin vessels, the development of principles for assessing the state of the vascular bed of the skin, methods and principles of applying the method for the study of skin vessels in normal and pathological conditions. The possibility of using 3D OCT for a lifetime assessment of the state of the vascular bed of the skin in normal and pathological conditions and the effect of vascular dysfunction on the surrounding tissue components has been proved. The characteristics of the vessels of the microcirculatory bed of the skin visualized during 3D OCT examination of healthy skin of various anatomical accessories are formulated (patent Patent of the Russian Federation No. 2555397C1/10.07.2015 Method for assessing the state of the vessels of the microcirculatory bed was obtained//Russian Patent No. 2555397C1.2015). The principles of 3D OCT assessment of the state of the vascular bed of the skin in pathological conditions have been developed. Diagnostic OCT-signs of specific changes in skin vessels and secondary skin changes in diseases of the main vessels of the lower extremities are formulated. OCT-signs of skin lymphostasis are formulated. Diagnostic criteria have been developed for specific changes in skin vessels and corresponding pathomorphological skin changes in type 2 diabetes and Raynaud's disease, burns of varying severity, angiitis, DBST, inflammatory diseases and skin neoplasms). The possibility of using 3D OCT for the diagnosis of vascular disorders and skin changes caused by them at the preclinical stage is shown in order to timely prevent the development of skin pathology, assess the severity of pathological changes in the vessels of the skin and its components to select adequate therapy, monitor these changes to assess its effectiveness and safety, which ultimately can ensure the implementation of personalized therapy.