мышей) составила: 8950 (0 часов), 9050 (1 час), 10150 (2 часа), 9050 (3 часа), 10050 (4 часа), 9250 (5 часов), 9150 (6 часов).

Волнообразный, колебательный характер (с интервалом в 2 часа) изменения уровня лейкоцитов в крови животных контрольной группы (в условиях отсутствия кормления в течение суток), мы считаем возможным объяснить тем, что мыши, являясь всеядными животными, в условиях отсутствия пищи прибегая к копрофагии избегают состояния абсолютного голода.

Полученные результаты носит промежуточный характер, являются фрагментом исследования, и подлежит дальнейшему уточнению.

Морфологическое обоснование оптической когерентной томографии - метода визуализации структур слизистых оболочек

Снопова Л.Б.**, Гладкова Н.Д.*, Шахова Н.М.**, Абелевич А.И.*, Шахов А.В.*, Терентьева А.Б.*, Загайнова Е.В.*, Стрельцова О.С.***, Кузнецова И.А.***, Каменский В.А.**

** Нижегородская государственная медицинская академия; **Институт прикладной физики РАН Нижний Новгород; ***Нижегородская Областная клиническая больница им. Семашко*

Известные методы диагностики, основанные на получении изображения тканей, такие как рентгеноскопия, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радионуклидная томография и ультрасонография, позволяют визуализировать структурные особенности тканей в человеческом организме с пространственным разрешением 100-1000 мкм [1]. Этого, однако, недостаточно для идентификации многих важных патологических процессов, в частности, ранних неопластических изменений. В последнее время предпринимаются попытки приблизить разрешающую способность методов к клеточному уровню (~10 мкм), что стало возможным для ядерного магнитного резонанса с использованием сильного магнитного поля [2], конфокальной оптической микроскопии [3] и оптической когерентной томографии (ОКТ) (4).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) - это оптический метод получения изображения биологических тканей в поперечном разрезе с высоким уровнем разрешения (5).

Принцип действия ОКТ аналогичен ультразвуковому с тем различием, что используются инфракрасные, а не акустические волны. Оптический луч фокусируется на ткани, а эхо-задержка света, отраженного от внутренней микроструктуры на различных глубинах, измеряется методом оптической интерферометрии. Достигнутое разрешение в 1-10 мкм позволяет различать структуру оптических неоднородностей, обусловленных вариациями коэффициента обратного отражения. Полученные в результате данные образуют двухмерную картину (В-скан) пропорциональную коэффициенту обратного рассеяния от оптических микронеоднородностей, коррелирующих с структурными компонентами ткани.

В оптических томографах, разработанных и сконструированных в ИПФ РАН (г.Нижний Новгород, Россия) достигнуты следующие характеристики оптических изображений биологических тканей на длинах волн 0.83 и 1.3 мкм: пространственное разрешение 10-15 мкм, время получения двумерного изображения с числом элементов 200x200 - 1с, проникновение на глубину 1-2 мм при мониторинге кожи, слизистых оболочек, тканей зубов и на полную глубину при наблюдении тканей глаза. Достигается запись и воспроизведение двумерных оптических томограмм в реальном времени.

ОКТ представляет интерес для клинического использования по ряду причин:

а) разрешающая способность ОКТ приборов составляет 10-15 мкм, что в 10 раз превышает разрешение других используемых в практике диагностических методов и предполагает изучение объекта на уровне оптической архитектуры ткани;

б) информация о ткани, получаемая с помощью ОКТ, является прижизненной, т.е. отражает не только структуру, но и особенности функционального состояния тканей; в

в) метод ОКТ неинвазивен, поскольку использует излучение в ближнем ИК диапазоне с мощностью порядка 1 мВт, которое не оказывает повреждающего воздействия на организм;

г) метод исключает травму и не имеет ограничений, присущих традиционной биопсии.

Созданные специальные оптические зонды, обеспечивающие доступ низкокогерентного излучения к исследуемым тканям in vivo, расширили возможности метода. Благодаря созданию микрозонда и совмещению его со стандартными эндоскопами, доступными для ОКТ в наших исследованиях стали слизистые оболочки дыхательных путей (ОКТ-ларингоскопия, ОКТ-бронхоскопия), желудочно-кишечного тракта (ОКТ-фибро-гастродуоденоскопия, колоноскопия), мочевыводящих путей (ОКТ-цистоскопия), внутренних половых органов женщин (ОКТ-кольпоскопия, ОКТ-гистероскопия) (6-9).

Наибольший опыт клинического применения ОКТ в эндоскопии сегодня имеют группы, работающие в Главной Массачусетской Клинике и Гарвардской Медицинской школе (Бостон, США), Клиниках Университета CWR в Кливленде (Охайо, США) и группа Нижегородских ученых: сотрудников отделения нелинейной динамики и оптики ИПФ РАН, НГМА, областной клинической больницы им. Семашко и областного онкологического диспансера. В 1999 году работа ученых из Нижнего Новгорода была удостоена Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники. К настоящему времени исследовано около 2000 пациентов.

Поскольку разрешающая способность ОКТ сравнима с нижней границей размеров клеточных элементов тканей, то «золотым стандартом» для интерпретации томографического изображения служит световая микроскопия гистологических срезов исследуемых органов. Нами проводились параллельные гистотомографические исследования. Изучались здоровые участки тканей человека в послеоперационном материале и прижизненному ОКТ-сканированию подвер-

гались участки тканей, которые подлежали эксцизионной биопсии или оперативному удалению. Для гистологических исследований использовалась классическая обработка и окраска материала (фиксация в 10% нейтральном формалине, заливка в парафин, окраска гематоксилином и эозином).

Проведенные исследования позволили установить, что слоистая структура интактных слизистых оболочек, благодаря различиям в рассеянии слоев, находит свое отображение на томограммах. Специфика слизистых оболочек разных органов имеет оптические эквиваленты и потому доступна для исследования с помощью ОКТ (5,6,10,11). Состояние базальной мембраны, которое приобретает особо важное значение при решении вопроса об инвазии рака, хорошо наблюдать в слизистых, покрытых многослойным плоским или переходным эпителием (7,12). Многослойный плоский (переходный) неороговевающий эпителий, имеет в различных слизистых толщину 50-500 мкм, что существенно превышает минимально разрешаемый масштаб и потому легко визуализируется как слаборассеивающая полоса.

В подслизистом слое ОКТ обнаруживает кровеносные сосуды, наполненные кровью т.к. обратное рассеяние от последних существенно ниже, чем от волокнистой соединительной ткани. Слизистые железы также обнаруживаются как слабо рассеивающие тени, однако их границы существенно менее отчетливы.

Если слизистая оболочка покрыта однослойным эпителием, а базальная мембрана имеет извитой ход, образуя железы или крипты (желудок, толстая кишка), то, не имея в этих случаях возможности определить точную форму базальной мембраны, ОКТ отчетливо дифференцирует железистую слизистую от подслизистого слоя, что становится решающим для диагностики TI стадии рака, различных типов полипов и воспалительных процессов.

Известно, что патологические реакции, лежащие в основе подавляющего большинства болезней человека, универсальны. Общими являются как ответ отдельных клеток на внутренний или внешний стимул (атрофия, гипертрофия (гиперплазия), метаплазия, неоплазия), так и реакции, реализующиеся на тканевом, органном и организменном уровне (воспаление, некроз, опухолевый рост, дистрофия, нарушение кровообращения, компенсаторно-приспособительные реакции. ОСТ исследования, проведенные нами в различных клинических областях (гастроэнтерологии, урологии, ларингологии, гинекологии, и др.) показали существование ряда универсальных оптических феноменов, соответствующих структурным изменениям разного рода и отражающие их.

ОКТ способна уловить изменение высоты эпителия при его атрофии и гипертрофии без изменения нормального хода базальной мембраны, что сохраняет контрастную двуслойную оптическую структуру слизистых. Процесс гипертрофии с акантозом и папилломатозом изменяет не только высоту эпителия, но ход базальной мембраны (делая его извитым) и оптические свойства измененного эпителия (увеличивая уровень его обратного рассеяния). Все это уменьшает котрастность слоистого изображения слизистых оболочек. Важно отметить, что описанные доброкачественные изменения эпителия сохраняют слоистую оптическую архитектуру слизистой оболочки.

Известно, что такая неспецифическая реакция организма как воспаление имеет общие морфологические черты вне зависимости от органа, в котором оно развивается и от причин, его вызвавших. К ним могут быть отнесены отек и клеточная инфильтрация в его активной фазе и склероз как исход процесса (13,14). Метод ОКТ позволяет обнаружить в соединительнотканной строме слизистых оболочек изменения, характерные для воспаления.

Поставляемая ОКТ информация о строении объекта может быть использована для обнаружения опухолей, изменяющих или нарушающих структуру тканей. ОКТ способна обнаружить некоторые особенности эпителиальной малигнизации на уровне архитектуры ткани, такие как аномальная концентрация клеток, приводящая к потере ориентации эпителия и стромы. Микроинвазивный рак, характеризующийся изменениями оптических свойств эпителия и стромы, лишает ОКТ изображение упорядоченной контрастной структуры, а инвазивный рак визуализируется в виде яркого гомогенного изображения с малой глубиной.

Расширение диагностических возможностей метода ОКТ может быть достигнуто с помощью действия на слизистые оболочки дополнительных факторов. Такие вещества, как глицерин, пропиленгликоль и т.п. при локальном их применении, позволяют получать более контрастное и глубокое изображение слизистых при ОКТ-исследовании в силу изменения оптических свойств биологических тканей. Дозированное прижатие объекта упорядочивает в горизонтальной плоскости расположение структурных компонентов слизистых, что приводит к усилению полезного сигнала обратного рассеивания, и позволяет получить дополнительную информацию о состоянии слизистой оболочки. Эти исследования могут способствовать уточнению стадии злокачественных процессов внутренних полых органов по оценке состояния базальной мембраны, определению истинных размеров опухоли, направленному проведению прицельной биопсии и интраоперционного мониторинга границ резекции опухоли.

Литература:

1. Shung K. K., Smith M. B., Tsui B.M.W. Principles of Medical Imaging, Academic Press, San Diego, 1992, 289 p.
2. Bronzino J. The Biomedical Engineering Handbook.: CRC Press, IEEE Press; 2000.
3. Tadrous P.J. Methods for imaging the structure and function of living tissues and cells:
   3. Confocal microscopy and micro-radiology. Journal of Pathology 2000;191:345-354.
4. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., et al. Optical Coherence Tomography. Science 1991;254:1178-1181.
5. Drezek R., Zuluaga A.F., Richards-Kortum R.R. Relationship Between Tissue Microscopic Structure and Scattering Properties: Implications for OCT Imaging. In: Bouma BE, Tearney GJ, editors. Handbook of

Optical Coherence Tomography. New York Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2002. p. 445-470.
6. Feldchtein F.I., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Kuranov R.V., Sergeev A.M., Gladkova N.D., et al. Endoscopic applications of optical coherence tomography. Optics Express 1998;3(6):257-269.
7. Sergeev A.M., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V., Feldchtein F.I., Kuranov R.V., Gladkova N.D., et al. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. Optics Express 1997;1(13):432-440.
8. Shakhova N.M., Kuznetzova I.A., Gladkova N.D., Snopova L. B., Pochinko V.V., Chumakov Yu.P., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Feldchtein F.I., Kuranov R.V., Sergeev A.M. Endoscopic OCT for imaging of uterine body and cervix pathologies. - Proc SPIE, 1998.
9. Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Sergeev A.M., Feldchtein F. I., Kuranov R.V., Gladkova N.D., Shakhova N.M., Snopova L.B., Kuznetzova I.A., Pochinko V.V., Chumakov Yu.P. *In vivo* Imaging of Human Internal Organs with an Integrated Endoscopic OCT System. - OSA TOPS on Advances in Optical Imaging and Photon Migration, 1998.
10. Bouma B.E., Tearney G.J. Clinical imaging with optical coherence tomography. Academic Radiology 2002;9(8):942-953.
11. Gladkova N.D., Petrova G.A., Nikulin N.K., Radenska-Lopovok S.G., Snopova L.B., Chumakov Y.P., et al. *In vivo* optical coherence tomography imaging of human skin: norm and pathology. Skin Res Technol 2000;6(1):6-16.
12. Gelikonov V.M., Gelikonov G.V., Gladkova N.D., Leonov V.I., Feldchtein F.I., Sergeev A.M., et al., inventors; Optical Coherence Technologies, Inc., Cleveland, Ohio, assignee. Optical fiber interferometer and piezoelectric modulator. USA patent 5835642. 1998 Nov. 10, 1998.
13. Воспаление /Под редакцией В.В.Серова, В.С. Паукова. - М.: Медицина,1995. - 640с.
14. Чернух А.М. Воспаление. - М: Наука, 1979, 448с.

Доклиническая диагностика диффузно-токсического зоба методом кардиоинтервалографии

Соколова Т.А., Мацынина В.П., Макарова М.В.
Красноярская государственная медицинская академия, Краевая клиническая больница №1, Красноярск

Диффузно – токсический зоб (болезнь Грейвса) является одной из актуальных проблем тиреидологии. Повышение продукции тиреоидных гормонов у больных приводит к нарушениям функционального состояния сердечно-сосудистой и нервной систем.

Приведем случай из нашей практики. Больная В., 61 год. В 1996 году оперирована по поводу диффузно-токсического зоба. В 2002г. появились перебои в сердце, одышка при небольшой физической нагрузке, потливость. Похудела на 8 кг. При обследовании: ТТГ–0,06 мкед/мл (0,17-4,05), T_3 - 4,6 нмоль/л (0,8-2,0), T_4 -322,6 нмоль/л (60-160). Объем щитовидной железы по УЗИ (Loqic–100) 32,4 мл, структура железы неоднородная. По ЭКГ–ритм фибрилляции предсердий. Частота сердечных сокращений 86-130 ударов в 1 мин. Диагноз: рецидив диффузно–токсического зоба II степени (классификация ВОЗ), тяжелой степени. Осл. Тиреотоксическое сердце. Ритм фибрилляции предсердий, постоянная форма. СН I степени.

Больной была назначена тиреотоксическая терапия (тиамазол, β-блокаторы). Через 6 месяцев при наблюдении клинических проявлений медикаментозного гипотиреоза (ТТГ – 21,2 мкед/мл) препарат был отменен. Через 2 недели вновь появились усиление сердцебиения, одышка. При осмотре: плотная, бугриста щитовидная железа, увеличенная до II степени (ВОЗ). Сердечные тоны аритмичны, частота сердечных сокращений до 100 ударов в 1 мин., уровень артериального давления - в пределах возрастной нормы. Симптомы Мари, телеграфного столба, глазные симптомы отсутствовали. Объем щитовидной железы по УЗИ -37,8 мл. Структура железы неоднородная. Учитывая отсутствие выраженных клинических проявлений рецидива тиреотоксикоза, с целью определения состояния вегетативной нервной системы, было решено провести кардиоинтервалографическое исследование.

Исследование вегетативной регуляции (Апп. «ЭКГ-Триггер» г.Томск) методом **кардиоинтервалографии** от 23.01.03 г.**:** На фоне ярко выраженной нестабильности сердечного ритма (частые экстрасистолы, как в горизонтальном, так и в вертикальном положении), имеет место недостаточное вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) и астенический тип реакции на ортостатическую нагрузку. Обращает на себя внимание низкий исходный индекс напряжения (ИН), практически полное отсутствие вариабельности ИН и частоты сердечных сокращений в процессе проведения клиноортостатической пробы, что свидетельствует о сниженной адаптации организма на физическую нагрузку (вертикальное положение). Регистрируется преобладание статуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Параллельно результатам кардиоинтервалографического исследования было проведено исследование уровня тиреоидных гормонов крови у больной: ТТГ – 0,18 мкед/мл, св. T_4 –52 пм/л (11,5 – 23,0). Что доказывает наличие рецидива диффузно-токсического зоба.

Таким образом, метод кардиоинтервалографии может использоваться в качестве объективного донозологического скрининга патологии щитовидной железы до появления у больных ярких клинических проявлений заболевания.