



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2013135571/14, 29.07.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.07.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.07.2013

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2015 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 10.01.2016 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: КИСЕЛЕВА Е.Б. и др. Численный анализ изображений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника по состоянию мягких тканей полости рта// Современные технологии в медицине, Н.Новгород, НижГМА, 2011, N 4, с. 32. WO 2012004967 A1, 12.01.2012. Руководство по оптической когерентной (см. прод.)

Адрес для переписки:

603950, г.Нижний Новгород, ул. Алексеевская,  
1, Патентно-лицензионный отдел НижГМА  
Минздрава России, Зав. патентно-лицензионным  
отделом Павловой Е.К.

(72) Автор(ы):

Киселева Елена Борисовна (RU),  
Гладкова Наталья Дорофеевна (RU),  
Сергеева Екатерина Александровна (RU),  
Кириллин Михаил Юрьевич (RU),  
Губарькова Екатерина Владимировна (RU),  
Карабут Мария Михайловна (RU),  
Балалаева Ирина Владимировна (RU),  
Стрельцова Ольга Сергеевна (RU),  
Робакидзе Наталья Серафимовна (RU),  
Масленникова Анна Владимировна (RU),  
Кочуева Марина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ "НИЖЕГОРОДСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ" МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ (ГБОУ ВПО  
"НижГМА" МИНЗДРАВА РОССИИ) (RU)

**(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОЛЛАГЕНОСОДЕРЖАЩЕЙ ТКАНИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, урологии, стоматологии, гинекологии, лучевой диагностике, ларингологии и может быть использовано для оценки функционального состояния коллагеносодержащих тканей, в частности коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек. Проводят исследование внутренней структуры коллагеносодержащей ткани на глубину до 2 мм с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), регистрацию ОКТ-изображения (ОКТ-И) исследуемой ткани в ортогональной и прямой поляризациях, вычисление среднего значения ОКТ-сигнала (ОКТ-С) в ортогональной поляризации и среднего фонового значения

сигнала, определение величины ОКТ-С, представляющего собой разность между средним значением ОКТ-С в ортогональной поляризации и средним значением фонового ОКТ-С и оценку функционального состояния ткани. Потенцируют ОКТ-И в ортогональной и прямой поляризациях для получения мощности ОКТ-С в относительных единицах, проводят усреднение полученного потенцированного ОКТ-И по поперечной координате, вычитают из усредненного ОКТ-С в ортогональной поляризации среднюю величину фонового сигнала. Далее берут отношение усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-С в ортогональной и прямой поляризациях. Это отношение усредняют по

продольной координате по всем глубинам зондирования, для которых мощность ОКТ-С в ортогональной поляризации превышает среднюю величину фонового ОКТ-С на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-С. Полученная величина является интегральным фактором деполяризации (ИФД), по которой оценивают функциональное состояние исследуемой коллагенсодержащей ткани. Для слизистой полости рта в области щеки в норме величина ИФД составляет свыше 0,08 до 0,09, при остром воспалении - 0,03-0,05, образовании фиброзной ткани - 0,10-0,13, фиброзно-рубцовой ткани - свыше 0,13 до 0,17. Для слизистой оболочки мочевого пузыря в норме величина

ИФД составляет свыше 0,08 до 0,12, остром воспалении - свыше 0,05 до 0,07, образовании фиброзной ткани - свыше 0,11 до 0,17, тяжелой дисплазии эпителия - от 0,03 до 0,05, плоском раке с началом инвазивного роста - от 0,01 до 0,02. Для ткани послеоперационного рубца в мочевом пузыре величина ИФД в норме составляет свыше 0,17 до 0,27, а при раке на послеоперационном рубце - от 0,03 до 0,09. Способ обеспечивает высокую точность оценки функционального состояния коллагенсодержащей ткани стромы слизистых оболочек указанных областей организма в дифференциальной диагностике таких состояний. 2 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

томографии, п/р проф. Н.Д. Гладковой и др., М., 2007, с. 264-285. Гладкова Н.Д. и др. Прижизненный контроль регенерации слизистой оболочки полости рта после фракционного лазерного фототермолиза методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии// Современные технологии в медицине, 2012, N 2, с.13-19. ЗИМНЯКОВ Д.А. и др. Дисперсионная зависимость оптической анизотропии и степени деполяризации фиброзных тканей// Оптический журнал, 2010, Т.77, N 9, с.69-74. TANAKA A. et al. Phase shift spectra of fiber-microsphere system at the single photon level// Opt Express. 2011 Jan 31;19(3):2278-85, реферат PubMed, найдено [15.01.2015] из Интернет [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com).

RU  
2572299  
6622752  
CS

RU  
2572299  
CS



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013135571/14, 29.07.2013**(24) Effective date for property rights:  
**29.07.2013**

Priority:

(22) Date of filing: **29.07.2013**(43) Application published: **10.02.2015** Bull. № 4(45) Date of publication: **10.01.2016** Bull. № 1

Mail address:

**603950, g.Nizhnij Novgorod, ul. Alekseevskaja, 1,  
Patentno-litsenzionnyj otdel NizhGMA Minzdrava  
Rossii, Zav. patentno-litsenzionnym otdelom  
Pavlovoj E.K.**

(72) Inventor(s):

**Kiseleva Elena Borisovna (RU),  
Gladkova Natal'ja Dorofeevna (RU),  
Sergeeva Ekaterina Aleksandrovna (RU),  
Kirillin Mikhail Jur'evich (RU),  
Gubar'kova Ekaterina Vladimirovna (RU),  
Karabut Marija Mikhajlovna (RU),  
Balalaeva Irina Vladimirovna (RU),  
Strel'tsova Ol'ga Sergeevna (RU),  
Robakidze Natal'ja Serafimovna (RU),  
Maslennikova Anna Vladimirovna (RU),  
Kochueva Marina Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**GOSUDARSTVENNOE BJuDZhetNOE  
OBRAZOVATEL'NOE UChREZhDENIE  
VYSShEGO PROFESSIONAL'NOGO  
OBRAZOVANIJa "NIZhEGORODSKAJa  
GOSUDARSTVENNAJa MEDITsINSKAJa  
AKADEMIJa" MINISTERSTVA  
ZDRAVOOKhRANENIJa RF (GBOU VPO  
"NizhGMA" MINZDRAVA ROSSII) (RU)**

**(54) METHOD FOR ASSESSING FUNCTIONAL HEALTH OF COLLAGEN TISSUE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, urology, dentistry, gynaecology, X-ray diagnostics, laryngology and can be used to assess the functional health of collagen tissues, particularly collagen fibres of mucosal stroma. An internal structure of the collagen tissue is analysed at a depth of up to 2 mm by means of cross-polarised optical coherence tomography (CP-OCT); an OCT-image (OCT-I) of the analysed tissue are examined in orthogonal and straight polarisations; an average OCT-signal (OCT-S) and an average background signal are calculated in orthogonal polarisation; OCT-S value that is a difference of the average OCT-S in orthogonal polarisation and the average background OCT-S is derived, and the functional health of the tissue is assessed. The OCT-I is potentiated in orthogonal and straight polarisations to produce OCT-S power in relative units; the produced potentiated OCT-I is averaged in a transverse

coordinate; the average background signal is deducted from the average OCT-S in orthogonal polarisation. That is followed by relating the OCT-S powers averaged in the transverse coordinate in orthogonal and straight polarisations. This relation is averaged in a longitudinal coordinate along the whole probing depth, for which the OCT-S power in orthogonal polarisation exceeds the average background OCT-S by a double standard deviation of the background OCT-S. The derived value is an integral depolarisation factor (IDF), which is used to assess the functional health of the examined collagen tissue. The normal IDF of the buccal mucosa makes more than from 0.08 to 0.09; the same value accompanying an acute inflammation is 0.03-0.05; with a fibrous tissue formation, it is 0.10-0.13; and one with a fibrosis-scar tissue is from 0.13 to 0.17. The normal IDF of the urinary bladder mucosa makes more than from 0.08 to 0.12; in an acute inflammation, it is more than 0.05 to 0.07; in a fibrous tissue formation, it is

more than 0.11 to 0.17; in severe epithelium dysplasia - from 0.03 to 0.05; in epidermoid cancer with the onset of invasive growth - from 0.01 to 0.02. The normal IDF of the postoperative scar tissue of the urinary bladder makes more than 0.17 to 0.27, and in cancer, on the postoperative scar - from 0.03 to 0.09.

EFFECT: method provides the more accurate assessment of the functional health of the collagen tissue of mucosal stroma of the above body areas in the differential diagnostics of the above conditions.

2 dwg, 2 ex

R U 2 5 7 2 2 9 9 C 2 6 6 2 2 7 5 2

R U 2 5 7 2 2 9 9 C 2

Предлагаемый способ относится к медицине, а именно к урологии, стоматологии, гинекологии, к лучевой диагностике, ларингологии, и может быть использован для оценки функционального состояния коллагенсодержащих тканей, в частности коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек.

5 Известно, что коллаген на всех уровнях иерархической организации - молекула, фибрилла, вторичные и третичные пучки - обладает оптической анизотропией. Коллагеновые волокна по структуре представляют квазикристалл с одноосной укладкой молекул коллагена и, как следствие, способны деполяризовать поляризованную световую волну. Известно, что чем более организованны и структурированы  
10 коллагеновые волокна между собой и по глубине, чем больше их количественное содержание в ткани и диаметр волокон, тем сильнее проявляются их деполяризующие свойства. Известно, что структура ткани (в частности, структура коллагена) повреждается под воздействием ряда патологических процессов - воспаления, неоплазии и др., а также под воздействием ряда внешних факторов (радиационное повреждение  
15 при лучевой терапии; повреждение под влиянием интенсивного лазерного излучения). В настоящее время известны неинвазивные способы оценки структуры тканей, основанные на методе оптической когерентной томографии (ОКТ) - методе получения изображений структуры биотканей, использующем в качестве зондирующего излучения свет ближнего инфракрасного диапазона. Способ основан на различии оптических  
20 свойств (обратное рассеяние, поглощение) различных структур тканей. ОКТ позволяет в режиме реального времени получать изображения подповерхностных структур на глубину до 2 мм с разрешением 10-15 мкм (1).

Так известен способ прогнозирования степени тяжести реакции слизистой оболочки полости рта и глотки в процессе лучевой или химиолучевой терапии злокачественных  
25 новообразований орофарингеальной области (2). Данный способ заключается в том, что в процессе лечения ежедневно проводят клиническую оценку состояния слизистой оболочки полости рта до появления первых клинических признаков лучевой реакции и в день их появления повторно проводят исследование слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии. Полученное ОКТ-изображение  
30 сравнивают с ОКТ-изображением до облучения и мукозит III-IV степени прогнозируют по исчезновению на ОКТ-изображении границы между эпителием и подлежащей соединительной тканью, а мукозит I-II степени - по сохранению этой границы. При этом клиническую оценку состояния слизистой оболочки полости рта проводят в соответствии с классификацией СТСАЕ. Первые клинические признаки лучевой реакции  
35 слизистой оболочки полости рта обычно наблюдаются на 6-9 день облучения. Исследование слизистой оболочки полости рта методом ОКТ проводят в любой точке слизистой щеки, которая попадает в зону облучения, но при этом оба исследования проводят в одной и той же точке. Предпочтительным является выбор точки на щеке посередине линии, соединяющей угол рта и устье выводного протока слюнной железы.

40 Способ позволяет прогнозировать степень тяжести реакции слизистой оболочки полости рта и глотки на ранних сроках лучевой терапии с помощью неинвазивного, нетравматичного и быстрого исследования.

Однако данный способ недостаточно точен за счет субъективности оценки. Для более точной оценки состояния коллагенсодержащих тканей используют метод кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ). При этом в настоящее время уделяется особое внимание использованию кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) для получения изображений структуры  
45 коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек человека в норме и при различных

патологических процессах (3).

Данный метод позволяет одновременно регистрировать сигналы обратного рассеяния из среды с последующим формированием КП ОКТ-изображения одного и того же участка исследуемой среды в прямой и ортогональной поляризациях. Сравнение изображений в двух поляризациях позволяет оценить деполяризующие свойства компонентов тканей.

Степень рассеяния в ортогональную поляризацию зависит от размера, структуры и анизотропии оптических неоднородностей в биологической ткани и может характеризовать, например, состояние коллагеновых волокон, характер изменения которых различен в разных клинических ситуациях.

Так известен способ диагностики патологии шейки матки, который включает предварительное проведение кольпоскопии поверхности шейки матки (ШМ) и последующее исследование участков ШМ с атипичными кольпоскопическими признаками с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), путем направления пучка низкокогерентного оптического излучения прямой поляризации (ПП) видимого или ближнего ИК-диапазона на исследуемую поверхность, его сканирования и регистрации ОКТ-изображения, отражающего интенсивность излучения, обратно рассеянного исследуемой поверхностью. Одновременно с исследованием участков поверхности ШМ с помощью излучения ПП исследуют эти участки низкокогерентным оптическим излучением данного диапазона волн ортогональной поляризации (ОП) при угле отклонения излучения 40-50°. Регистрируют ОКТ-изображение в ПП и ОП. Диагностируют доброкачественную патологию поверхности ШМ при структурном или бесструктурном ОКТ-изображении в ПП и ОКТ-изображении высокой интенсивности сигнала в ОП. Злокачественную патологию ШМ диагностируют при бесструктурном и/или малоструктурном ОКТ-изображении в ПП и ОКТ-изображении в ОП низкой интенсивности сигнала и/или его отсутствии (4).

Данный способ обеспечивает постановку диагноза патологии ШМ, такой подход позволяет повысить как специфичность ОКТ-диагностики за счет снижения ложноположительной трактовки бесструктурных изображений, так и чувствительность всего диагностического подхода.

Однако данный способ недостаточно точен, так как оценка ОКТ-сигнала является субъективной.

Известен способ диагностики побочных эффектов лучевой терапии со стороны мочевого пузыря (5).

Данный способ включает проведение исследования мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) до начала лучевого лечения и 1 раз в неделю в процессе курса лучевого лечения, при этом КП ОКТ-сканирование проводят в трех зонах: задней стенке мочевого пузыря, треугольнике Льебо и шейке мочевого пузыря и при наблюдении, по крайней мере, в одной зоне снижения интенсивности сигнала в ортогональной поляризации в подэпителиальных структурах диагностируют начало лучевых изменений и прекращают еженедельный мониторинг. Дополнительными признаками начала лучевых изменений являются уменьшение, вплоть до исчезновения, количества мелких структур с низким уровнем сигнала, а также снижение контраста продольных структур внутри соединительнотканного слоя в прямой поляризации.

Данный способ позволяет в реальном времени оценить степень лучевой реакции как уротелия, так и подэпителиальных структур мочевого пузыря на ранних сроках лучевой

терапии.

Однако визуальная оценка полезного сигнала на ОКТ-изображении в ортогональной поляризации по его интенсивности оказывается субъективной из-за невозможности

5 визуально соотнести интенсивности сигнала в прямой и ортогональной поляризациях. Обе поляризации отражают рассеивающую способность компонентов тканей, но соотношение структурных центров, рассеивающих излучение в исходную и ортогональную поляризацию, может меняться при изменении функционального

10 состояния ткани. Наиболее близким по совокупности существенных признаков и достигаемому техническому результату к предлагаемому способу является известный способ дифференциальной диагностики заболеваний кишечника по состоянию мягких тканей полости рта, который описан в источнике (6) и который выбран авторами в качестве прототипа.

15 Данный способ включает проведение исследования поверхности коллагенсодержащей ткани с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), получение КП ОКТ-изображения, вычисление значения средней интенсивности ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации и среднего фонового значения, определение величины полезного ОКТ-сигнала путем вычисления разности между средним значением интенсивности ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации и среднего фонового

20 значения ОКТ-сигнала, и оценка функционального состояния исследуемой ткани на основании величины полезного ОКТ-сигнала. Данный способ позволяет осуществлять численный анализ изображений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике

25 заболевания кишечника, таких как: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) по состоянию коллагеновых волокон стромы слизистой оболочки щеки. Однако данный способ является недостаточно точным. Для данных патологий диагностическая точность равна 0.78.

30 Кроме того, данным способом осуществляют численный анализ изображений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии только коллагеновых волокон стромы слизистой оболочки щеки.

35 Задачей предлагаемого изобретения является разработка способа оценки функционального состояния коллагенсодержащей ткани, а именно коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек, обладающего высокой точностью и позволяющего оценивать функциональное состояние коллагенсодержащей ткани в стоматологии и в урологии.

Поставленная задача решается предлагаемым способом оценки функционального состояния коллагенсодержащей ткани, включающим проведение исследования внутренней структуры коллагенсодержащей ткани на глубину до 2 мм с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), регистрацию

ортогональной поляризации среднюю величину фонового сигнала, далее берут отношение усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в ортогональной и прямой поляризациях, после чего это отношение усредняют по продольной координате по всем глубинам зондирования, для которых мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации превышает среднюю величину фонового ОКТ-сигнала на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала, полученная величина является интегральным фактором деполяризации (ИФД), по которой оценивают функциональное состояние исследуемой коллагенсодержащей ткани, и для слизистой оболочки полости рта в области щеки: в норме величина ИФД составляет свыше 0,08 до 0,09, при остром воспалении - от 0,03 до 0,05, при образовании фиброзной ткани - от 0,10 до 0,13, при образовании фиброзно-рубцовой ткани - свыше 0,13 до 0,17; для слизистой оболочки мочевого пузыря в норме величина ИФД составляет - свыше 0,08 до 0,12, при остром воспалении - свыше 0,05 до 0,07, при образовании фиброзной ткани - свыше 0,11 до 0,17, при тяжелой дисплазии эпителия - от 0,03 до 0,05, при плоском раке с началом инвазивного роста - от 0,01 до 0,02; для ткани послеоперационного рубца в мочевом пузыре величина ИФД в норме составляет свыше 0,17 до 0,27, а при раке на послеоперационном рубце - от 0,03 до 0,09.

ИФД - безразмерный параметр, рассчитывается как усредненное по области изображения соотношение принятых мощностей ОКТ-сигнала в ортогональной и прямой поляризациях; лишен влияния спекл-шумов и инструментального шума. Способ вычисления ИФД учитывает принципиальные особенности создания КП ОКТ-изображения. При расчете ИФД из величины усредненной мощности ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации вычитается средняя величина фонового сигнала для исключения влияния шумов.

Новый технический результат предлагаемого способа заключается в повышении точности оценки функционального состояния коллагенсодержащей ткани, а именно коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек, что подтверждается: - возросшей диагностической точностью при дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита: в прототипе при расчете средней интенсивности сигнала в ортогональной поляризации эта величина равна 0.78, для ИФД - 0.86;

- возможности оценивать функциональное состояние коллагенсодержащей ткани не только в стоматологии, но и в урологии, гинекологии, ларингологии, при лучевой диагностике.

Данный технический результат обусловлен тем, что:

- вычисление отношения средней величины полезного ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации к средней величине сигнала в прямой поляризации позволяет численно оценить способность ткани деполяризовать поляризованную световую волну, так как данный параметр не может быть вычислен только на основании ОКТ-изображения в ортогональной поляризации; позволяет исключить влияние абсолютных значений мощности зондирующего излучения и конструктивных элементов прибора (инструментального шума), а также нивелировать влияние спада полезного ОКТ-сигнала с глубиной в биоткани из-за рассеяния и поглощения;

- поперечное усреднение ОКТ-сигнала (усреднение по каждой поперечной координате изображения) в каждой поляризации позволяет нивелировать спекл-шум, который является неотъемлемым компонентом ОКТ-сигнала;

- построчное деление усредненных по поперечной координате значений в ортогональной и прямой поляризациях. Это действие учитывает, что общее КП ОКТ изображение состоит из двух сопряженных изображений: в ортогональной поляризации

и в прямой поляризации, пиксели которых расположены эквидистантно (имеют взаимное соответствие глубины зондирования).

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом.

Проводят исследование внутренней структуры коллагенсодержащей ткани на глубину до 2 мм с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), регистрацию ОКТ-изображения исследуемой ткани в ортогональной и прямой поляризациях, потенцирование ОКТ-изображения в ортогональной и прямой поляризациях для получения мощности ОКТ-сигнала в относительных единицах, усреднение полученного потенцированного ОКТ-изображения по поперечной координате, вычитание из усредненного ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации средней величины фонового сигнала, далее нахождение отношения усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в ортогональной и прямой поляризациях, после чего это отношение усредняют по продольной координате по всем глубинам зондирования, для которых мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации превышает среднюю величину фонового ОКТ-сигнала на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала, по следующей формуле:

$$\text{ИФД} = \frac{1}{N} \sum_{i=1 \dots N, P_i^\perp > \langle P_{\text{фон}} \rangle + 2s_{\text{фон}}} \frac{P_i^\perp - \langle P_{\text{фон}} \rangle}{P_i^\parallel}$$

где:  $P_i^\parallel$  - мощность ОКТ-сигнала в прямой поляризации в  $i$ -том пикселе после усреднения по поперечной координате,  $P_i^\perp$  - мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации в  $i$ -том пикселе после усреднения по поперечной координате,  $N$  - число пикселей в усредненном по поперечной координате ОКТ-сигнале в ортогональной поляризации, для которых мощность ОКТ-сигнала превышает среднюю величину фонового ОКТ-сигнала  $\langle P_{\text{фон}} \rangle$  на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала  $2s_{\text{фон}}$ , полученная величина является интегральным фактором деполяризации (ИФД), по которой оценивают функциональное состояние исследуемой коллагенсодержащей ткани, так для слизистой оболочки полости рта в области щеки: в норме величина ИФД составляет свыше 0,08 до 0,09, при остром воспалении - 0,03 до 0,05, при образовании фиброзной ткани - 0,10 до 0,13, при образовании фиброзно-рубцовой ткани - свыше 0,13 до 0,17; для слизистой оболочки мочевого пузыря в норме величина ИФД составляет - свыше 0,08 до 0,12, при остром воспалении - свыше 0,05 до 0,07, при образовании фиброзной ткани - свыше 0,11 до 0,17, при тяжелой дисплазии эпителия - от 0,03 до 0,05, при плоском раке с началом инвазивного роста - от 0,01 до 0,02; для ткани послеоперационного рубца в мочевом пузыре величина ИФД в норме составляет свыше 0,17 до 0,27, а при раке на послеоперационном рубце - от 0,03 до 0,09.

На фиг. 1 представлено КП ОКТ-изображение слизистой оболочки полости рта (в области щеки) в норме, где:

А - ОКТ-изображение в ортогональной поляризации;

Б - ОКТ-изображение в прямой поляризации;

$z$  - вертикальная координата (глубина, с которой регистрируется сигнал), обозначена желтой вертикальной стрелкой;

$x$  - поперечная координата, обозначена желтой горизонтальной стрелкой.

На фиг. 2 представлены диаграммы усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала, вычисленные по КП ОКТ-изображению фиг. 1:

А - диаграмма усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в

зависимости от глубины зондирования (продольной координаты) для ОКТ-изображения в ортогональной поляризации;

Б - диаграмма усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в зависимости от глубины зондирования (продольной координаты) для ОКТ-изображения в прямой поляризации;

Горизонтальной пунктирной линией обозначен уровень средней величины фонового ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации, увеличенный на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала. Выше этой линии находится ОКТ-сигнал, который берется для вычисления ИФД.

Предлагаемым способом было проведено исследование 150 участков слизистых оболочек полости рта (в области щеки) и мочевого пузыря (из них 20 участков слизистых оболочек полости рта (в области щеки) и мочевого пузыря в норме и 130 участков слизистых оболочек полости рта (в области щеки) и мочевого пузыря с патологией).

Все полученные результаты были подтверждены клиническими исследованиями, в частности морфологическим исследованием гистологией.

Предлагаемый способ был реализован с помощью кросс-поляризационного оптического когерентного томографа (КП ОКТ прибор) «ОКТ 1300-У» (ИПФ РАН, г. Нижний Новгород), на котором получены КП ОКТ-изображения, и пакета прикладных программ для решения задач технических вычислений - например, MATLAB R2012a (version 7.14.0.739), с помощью которого произведено автоматическое вычисление значения ИФД.

Примеры конкретного использования предлагаемого способа

Стоматология

Пример 1.

Пациентка Б. 60 лет.

Диагноз: красный плоский лишай слизистой оболочки щеки слева.

Из анамнеза - длительность заболевания более 10 лет.

Гистологическое заключение: острое воспаление слизистой оболочки щеки - хронический стоматит с образованием лимфоидных фолликулов с центрами роста, который свидетельствует об аутоиммунной природе воспаления. Красный плоский лишай.

16.04.2009 г предлагаемым способом было проведено исследование слизистой оболочки щеки в патологическом очаге, которое включило проведение исследования внутренней структуры коллагенсодержащей ткани на глубину до 2 мм с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), регистрацию ОКТ-изображения исследуемой ткани в ортогональной и прямой поляризациях, потенцирование ОКТ-изображения в ортогональной и прямой поляризациях для получения мощности ОКТ-сигнала в относительных единицах, усреднение полученного потенцированного ОКТ-изображения по поперечной координате, вычитание из усредненного ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации среднюю величину фонового сигнала, далее нахождение отношения усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в ортогональной и прямой поляризациях, усреднение этого отношения по продольной координате по всем глубинам зондирования, для которых мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации превышает среднюю величину фонового ОКТ-сигнала на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала, по следующей формуле:

$$\text{ИФД} = \frac{1}{N} \sum_{i=1 \dots N, P_i^{\perp} > \langle P_{\text{фон}} \rangle + 2s_{\text{фон}}} \frac{P_i^{\perp} - \langle P_{\text{фон}} \rangle}{P_i^{\parallel}}$$

5 где:  $P_i^{\parallel}$  - мощность ОКТ-сигнала в прямой поляризации в  $i$ -том пикселе после усреднения по поперечной координате,  $P_i^{\perp}$  - мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации в  $i$ -том пикселе после усреднения по поперечной координате,  $N$  - число пикселей в усредненном по поперечной координате ОКТ-сигнале в ортогональной поляризации, для которых мощность ОКТ-сигнала превышает среднюю величину  
10 фонового ОКТ-сигнала  $\langle P_{\text{фон}} \rangle$  на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ сигнала  $2s_{\text{фон}}$ , был вычислен интегральный фактор деполяризации (ИФД), величина которого составила 0,03.

Полученное значение ИФД, равное 0,03, входит в найденный 95% доверительный интервал значений для группы острого воспаления (0,03-0,05).

15 На основании полученного результата было диагностировано острое воспаление слизистой оболочки щеки.

Пример 2.

Пациентка Б., 69 л.

20 Диагноз: Язвенный колит.

Для верификации заболевания органов пищеварения были проведены комплексные  
20 общеклинические, эндоскопические (в том числе илеоколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки и множественной биопсией), лабораторные и морфологические исследования, на основании которых был установлен безусловный  
25 диагноз: язвенный колит.

30 Анамнез: язвенный колит более 5 лет. Болезнь средней тяжести с поражением сегмента толстой кишки, хроническая, рецидивирующая форма.

Гистологическое заключение по слизистой оболочке щеки: в подлежащей строме умерено выраженный фиброз (склероз), как результат неполной репарации  
30 соединительной ткани после хронического воспаления, скудная диффузная лимфоидная инфильтрация.

При визуальном осмотре слизистая оболочка щеки розовая, отека нет, однако по  
визуальному осмотру не удастся судить о состоянии подэпителиальных структур (включая коллагеновые волокна). 21.05.2009 г. предлагаемым способом было проведено  
35 исследование слизистой оболочки щеки, как в примере 1.

Полученное значение ИФД составило 0,11.

40 На основании полученного результата были диагностированы фиброзные изменения подэпителиальных волокнистых структур (коллагеновых волокон) в исследуемой области щеки - полученное значение ИФД входит в найденный 95% доверительный интервал значений для группы образования фиброзной ткани (0,08-0,12), что свидетельствует о возросшей по сравнению с нормой (95% доверительный интервал значений ИФД 0,08-0,09) способности коллагеновых волокон менять исходное состояние поляризации зондирующего излучения.

Пример 3.

45 Пациентка А., 29 л.

Диагноз: Болезнь Крона.

Для верификации заболевания органов пищеварения были проведены комплексные  
общеклинические, эндоскопические (в том числе илеоколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки и множественной биопсией), лабораторные

и морфологические исследования, на основании которых был установлен безусловный диагноз Болезни Крона.

Клиническим проявлениям в кишечнике у данной пациентки сопутствуют изменения слизистой оболочки полости рта. Проведенная биопсия подтвердила наличие в соединительной ткани фиброзно-рубцовых изменений (диффузный заместительный склероз) как результат замещения первичной соединительной ткани на месте воспалительного фолликула. При визуальном осмотре слизистая оболочка щеки розовая, отека нет, однако по визуальному осмотру не удастся судить о состоянии подэпителиальных структур (включая коллагеновые волокна).

15.05.2009 г. предлагаемым способом было проведено исследование участка поверхности слизистой оболочки щеки на глубину до 2 мм на середине линии, соединяющей выводной проток слюнной железы и угол рта справа на уровне 7 зуба (второй моляр), как в примере 1.

Полученное значение ИФД составило 0,23.

На основании полученного результата были диагностированы фиброзно-рубцовые изменения (диффузный заместительный склероз) подэпителиальных волокнистых структур (коллагеновых волокон) в исследуемой области щеки - полученное значение ИФД превышало 95% доверительный интервал значений для группы образования фиброзно-рубцовой ткани (0,11-0,15), что свидетельствует о возросшей по сравнению с нормой (интервал значений ИФД 0,08-0,09) способности коллагеновых волокон менять исходное состояние поляризации зондирующего излучения вследствие значительного увеличения их количества и выраженного уплотнения соединительной ткани. Существует мнение о вовлеченности слизистой оболочки полости рта в воспалительный процесс при болезни Крона, которую связывают с системными проявлениями заболевания. Склонность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к фиброзу (формированию фиброзно-рубцовой ткани) при болезни Крона можно считать доказанной. Таким образом, предлагаемый способ позволил неинвазивно произвести точную оценку функционального состояния коллагенсодержащей ткани в пользу Болезни Крона.

Урология.

Пример 4.

Пациентка В. 75 л.

Диагноз: Рецидив рака мочевого пузыря T1(m)NxM0 G1.

Анамнез: с 2003 года страдает раком мочевого пузыря, тогда выполнялась трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР) с уретероцистонеоанастомозом слева.

При очередном осмотре (цистоскопия от 18.06.2009) на задней стенке внизу выявлена опухоль 2 см в диаметре, вокруг правого устья - подозрительная зона, в центре правой боковой стенки - мелковорсинчатый рост. Показана ТУР.

22.06.2009 г. предлагаемым способом проведено исследование, как в примере 1, при этом исследовались два участка слизистой оболочки мочевого пузыря.

Полученное для первого изображения значение ИФД было равно 0,07, которое близко к верхней границе найденного 95% доверительного интервала значений для группы острого воспаления (0,04-0,060).

Полученное для второго изображения значение ИФД составило 0,02, которое входит в найденный 95% доверительный интервал значений для группы рака с началом инвазивного роста (0,02-0,03), что свидетельствует об еще более значительном снижении по сравнению с группой острого воспаления (интервал значений ИФД 0,04-0,06) и

нормой (интервал значений ИФД 0,09-0,11) способности коллагеновых волокон менять исходное состояние поляризации зондирующего излучения вследствие глубокой дезорганизации коллагеновых волокон под инвазивно растущей опухолью, вплоть до их полного расщепления.

5 На основании полученных результатов в двух зонах были диагностированы два состояния: острое воспаление и рак мочевого пузыря с началом инвазивного роста.

Пример 5.

Пациентка Д., 75 л.

10 Диагноз: Хронический цистит, лейкоплакия в области треугольника Лъето. Анамнез: страдает циститом около 40 лет, обострения происходят 2-3 раза в год, последнее обострение с 21.04.2006 г.

31.07.2006 г. во время ТУР выявлена подозрительная зона на левой боковой стенке. Из этой зоны взята биопсия. Гистологическое заключение: в подслизистом слое - умеренный фиброз коллагеновых волокон, как результат репарации соединительной  
15 ткани после хронического воспаления, умеренные неравномерные лимфоплазмоцитарные инфильтраты.

11.07.2006 г. предлагаемым способом было проведено исследование слизистой оболочки мочевого пузыря, как в примере 1.

Полученное значение ИФД составило 0,14.

20 Данное значение ИФД входит в найденный 95% доверительный интервал значений для группы образования фиброзной ткани (0,12-0,15).

Пример 6.

Пациент Е., 65 л.

25 Диагноз: Рецидив рака мочевого пузыря T1-2N0M0 G1, рак предстательной железы T3NxMx.

Анамнез: с 2005 года страдает раком мочевого пузыря.

30 Дважды выполнялась ТУР мочевого пузыря, после чего на слизистой оболочке остались рубцы, вокруг одного из них при очередном осмотре (цистоскопия от 06.11.2007) была обнаружена зона мелковорсинчатого роста диаметром 0,5 см, подозрительная на опухоль.

Во время операции 15.11.2007 была взята биопсия двух подозрительных зон мочевого пузыря. Биопсия из зоны рубца на задней стенке (1-ая зона) выявила в подэпителиальном слое грубоволокнистую рубцовую ткань - результат заживления ткани после электрокоагуляции. Биопсия из периферии опухоли (2-ая зона) выявила  
35 инвертированную папиллому с дисплазией 2-3 ст., роста раковой опухоли нет.

15.11.2007 во время операции предлагаемым способом было проведено исследование слизистой оболочки мочевого пузыря, как в примере 1.

40 Полученные значения ИФД составили: для 1-ой зоны 0,27, что соответствует образованию рубцовой ткани (95% доверительный интервал значений ИФД равен 0,20-0,25), для 2-ой зоны 0,04, что соответствует состоянию тяжелой дисплазии эпителия (cancer in situ) (95% доверительный интервал значений ИФД равен 0,03-0,05).

Пример 7.

Пациентка Ж., 73 г.

45 Диагноз: Рецидив рака мочевого пузыря на рубце T2N0M0 G3-4. Анамнез: с 2004 года - рак мочевого пузыря. Дважды выполнялась ТУР мочевого пузыря по поводу незаживающей язвы, после чего на слизистой оболочке остался рубец, вокруг которого при очередном осмотре (цистоскопия от 06.04.2008) была обнаружена опухоль на рубце. Показана ТУР.

Гистологическое заключение: уротелиальной рак 2-3 ст. злокачественности с инвазивным ростом в подслизистом и мышечном слоях, в подлежащей ткани - резкое полнокровие, отек, очаговые обильные лимфоплазмодитарные инфильтраты.

10.04.2008 г. предлагаемым способом было проведено исследование слизистой оболочки мочевого пузыря, как в примере 1.

Полученное значение ИФД составило 0,04, что соответствует состоянию рака на постоперационном рубце (0,04-0,07).

Как видно из полученных данных, предлагаемый способ позволяет с высокой точностью оценить функциональное состояние коллагенсодержащей ткани, а именно коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек, как в стоматологии, так и в урологии, что дает основание для использования предлагаемого способа в других областях медицины, например в гинекологии, лучевой диагностике, ларингологии.

Источники информации

1. Schmitt J.M. Knüttel A., Bonner R.F. Measurement of optical properties of biological tissues by low-coherence reflectometry. Applied Optics. 1993, 32 (30), p.6032.

2. Патент РФ №2320271, заявка 2006122923/14 от 27.06.2006 на «Способ прогнозирования степени тяжести реакции слизистой оболочки полости рта и глотки в процессе лучевой или химиолучевой терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области».

3. Ping Yang, Heli Wei, George W. Kattawar, Yong X. Hu, David M. Winker, Chris A. Hostetler, and Bryan A. Baum. Sensitivity of the Backscattering Mueller Matrix to Particle Shape and Thermodynamic Phase. Applied Optics. 2003. 42 (21), p.4389.

4. Патент РФ №2463958 по заявке №2011119422 от 13.05.2011 «Способ диагностики патологии шейки матки».

5. Патент РФ №2393768, заявка №2008146468 от 26.11.2008 «Способ диагностики побочных эффектов лучевой терапии со стороны мочевого пузыря».

6. Прототип. Киселева Е.Б., Робакидзе Н.С., Гладкова Н.Д. и др. Численный анализ изображений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника по состоянию мягких тканей полости рта. Современные технологии в медицине. Нижний Новгород. Изд. НижГМА, 2011, №4, с.32.

#### Формула изобретения

Способ оценки функционального состояния коллагенсодержащей ткани, включающий проведение исследования внутренней структуры коллагенсодержащей ткани на глубину до 2 мм с помощью кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ), регистрацию ОКТ-изображения исследуемой ткани в ортогональной и прямой поляризациях, вычисление среднего значения ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации и среднего фонового значения сигнала, определение величины ОКТ-сигнала, представляющего собой разность между средним значением ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации и средним значением фонового ОКТ-сигнала и оценку функционального состояния исследуемой ткани, отличающийся тем, что потенцируют ОКТ-изображение в ортогональной и прямой поляризациях для получения мощности ОКТ-сигнала в относительных единицах, проводят усреднение полученного потенцированного ОКТ-изображения по поперечной координате, вычитают из усредненного ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации среднюю величину фонового сигнала, далее берут отношение усредненных по поперечной координате мощностей ОКТ-сигнала в ортогональной и прямой поляризациях, после чего это отношение

усредняют по продольной координате по всем глубинам зондирования, для которых мощность ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации превышает среднюю величину фонового ОКТ-сигнала на удвоенное стандартное отклонение фонового ОКТ-сигнала, полученная величина является интегральным фактором деполяризации (ИФД), по которой оценивают функциональное состояние исследуемой коллагенсодержащей ткани,

и для слизистой оболочки полости рта в области щеки в норме величина ИФД составляет свыше 0,08 до 0,09,

при остром воспалении - от 0,03 до 0,05,

при образовании фиброзной ткани - от 0,10 до 0,13,

при образовании фиброзно-рубцовой ткани - свыше 0,13 до 0,17;

для слизистой оболочки мочевого пузыря в норме величина ИФД составляет - свыше 0,08 до 0,12,

при остром воспалении - свыше 0,05 до 0,07,

при образовании фиброзной ткани - свыше 0,11 до 0,17,

при тяжелой дисплазии эпителия - от 0,03 до 0,05,

при плоском раке с началом инвазивного роста - от 0,01 до 0,02;

для ткани послеоперационного рубца в мочевом пузыре величина ИФД в норме составляет свыше 0,17 до 0,27,

а при раке на послеоперационном рубце - от 0,03 до 0,09.

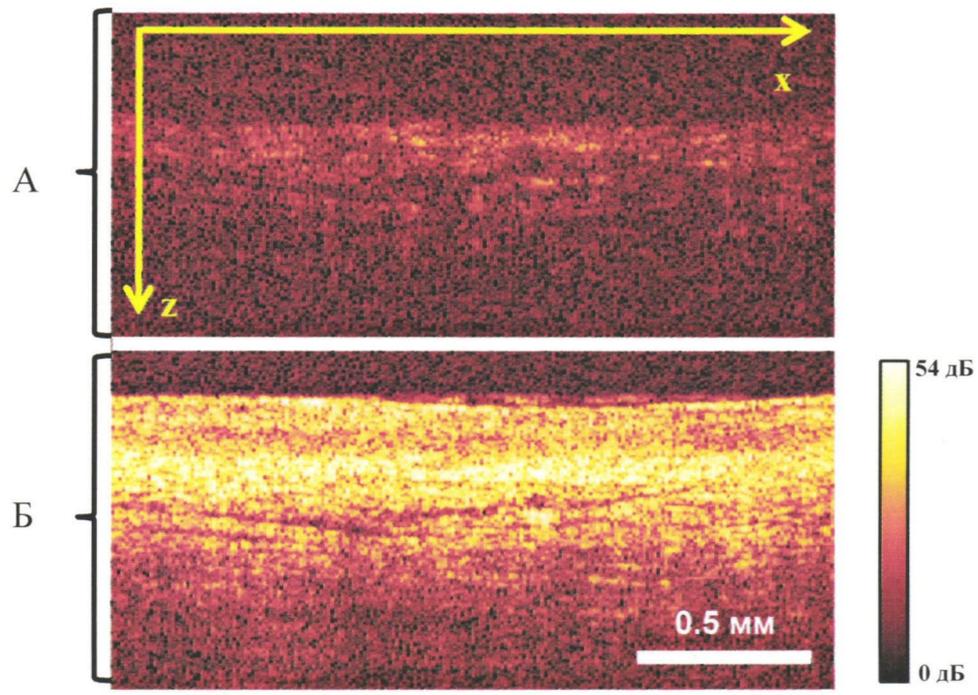
25

30

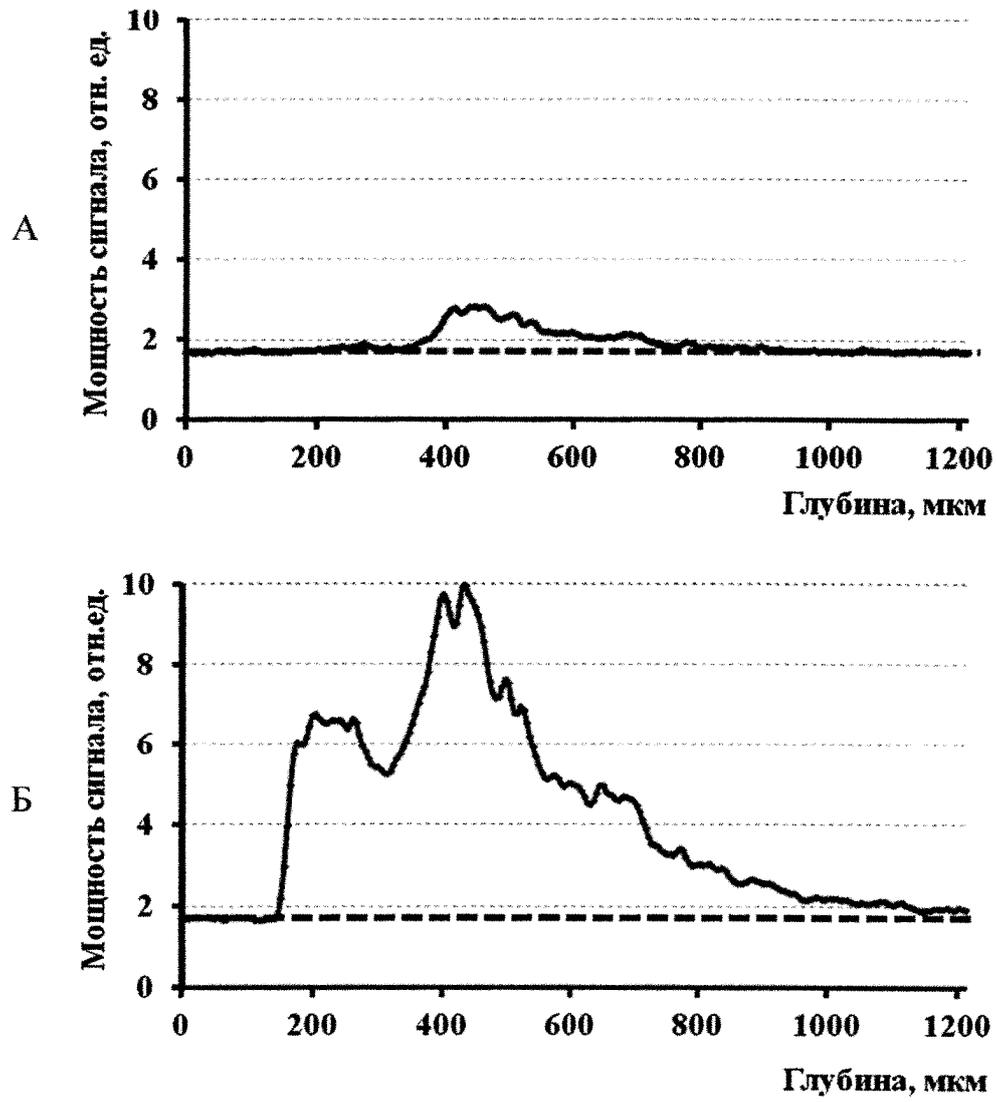
35

40

45



Фиг. 1



Фиг. 2