

УДК 616.15-007-73-71

И.Н. НОВИКОВА, А.И. ЖЕРЕБЦОВА, А.В. ДУНАЕВ
I.N. NOVIKOVA, A.I. ZHEREBTSOVA, A.V. DUNAIEV

АНАЛИЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗБРОСА КОМПЛЕКСНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ

ANALYSIS OF PHYSIOLOGICAL SCATTER THE COMPLEX PARAMETERS OF BLOOD MICROCIRCULATION

В работе проводится статистическая обработка результатов измерения и расчёта параметров системы микроциркуляции крови, полученных in vivo методами лазерной доплеровской флоуметрии и оптической тканевой оксиметрии. Проведен анализ полученных данных, влияния области исследования и индивидуальных особенностей организма на физиологический разброс измеренных и комплексных параметров микроциркуляции крови.

Ключевые слова: физиологический разброс, индивидуальная вариабельность, система микроциркуляции крови, лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия.

The paper provides a statistical analysis of the results of measurement and calculation of parameters of microcirculation of blood obtained in vivo by laser Doppler flowmetry and tissue reflectance oximetry. It is presented the analysis of the data, the influence of the field of research and individual characteristics of a physiological scatter of the measured and the complex parameters of microcirculation of blood.

Keywords: individual variability, parameters of the microcirculation, Laser Doppler Flowmetry, reflectance tissue oximetry.

Проблемы исследования системы микроциркуляции крови занимают одно из ведущих мест в медицинской практике. Изучение тканевого обмена чрезвычайно важно при определении индивидуальных особенностей патогенеза различных нарушений кровообращения и выявлении индивидуально чувствительности пациентов к различным лекарственным препаратам. С внедрением в клинко-диагностическую практику компьютерных и спектроскопических технологий стало возможным применение современных методов для изучения системы микроциркуляции, среди которых наиболее широкое применение получили лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [1] и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) [2]. Важной особенностью ЛДФ является возможность получения *in vivo* всего спектра ритмических процессов в микрососудах от пульсовых ритмов до циркадных. Преимущества метода ОТО заключается в возможности *in vivo* оценивать динамику транспорта и потребления кислорода в системе микроциркуляции крови. Несмотря на все достоинства данных методов, в литературе всё чаще встречаются упоминания о большом разбросе и вариабельности параметров, регистрируемых и рассчитываемых данными методами [3-5]. Следует отметить, что данных об индивидуальной долговременной вариабельности комплексных параметров микроциркуляции крови, полученных на основе анализа и расчёта ЛДФ- и ОТО-грамм, нам обнаружить в литературе не удалось. В связи с этим, целью данной работы является анализ физиологического разброса результатов измерения и расчёта комплексных параметров базального кровотока и его возможных причин.

Для этого проводились исследования микроциркуляции крови на 3-х условно-здоровых добровольцах – мужчинах 35 лет (в течение 9 месяцев), 22 лет (в течение 5 месяцев), и женщине 24 лет (в течение 2 месяцев). Измерения проводились в 2-х точках биоткани: на коже подушечки (волярная поверхность) среднего пальца руки, которая богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами, артериоло-венулярными анастомозами

(АВА) и часто используется для оценки нейрососудистой функции – кожа с АВА (рисунок 1 а), и в точке, отстоящей выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 4 см по срединной линии (зона Захарьина-Геда сердца). Данная область (точка сердца) бедна АВА (кожа без АВА) и характеризует в большей степени нутритивный кровоток (рисунок 1 б) [1]. Измерения проводились на правой и левой руках.



Рисунок 1 – Области проведения измерений: кожа с АВА (а), кожа без АВА (б)

Исследования проводились в дневное время суток приблизительно в одно и то же время, чтобы исключить циркадные ритмы кровотока, в условиях физического и психического покоя через 2 часа после приема пищи с предварительной адаптацией испытуемых к температуре помещения 20-23 °С в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца. В качестве экспериментального оборудования использовался многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс (МЛНДК) «ЛАКК-М» (НПП «ЛАЗМА», г. Москва) (рисунок 2) [6]. Комплекс предназначен для исследования состояния биологической ткани путем одновременного использования методов пульсоксиметрии, ЛДФ, ОТО и лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД). В данных исследованиях использовались только каналы пульсоксиметрии, ЛДФ и ОТО. Для частотного анализа ритмов ЛДФ- и ОТО-грамм использовалась программа LDF3 (версия 3.0.2.384).

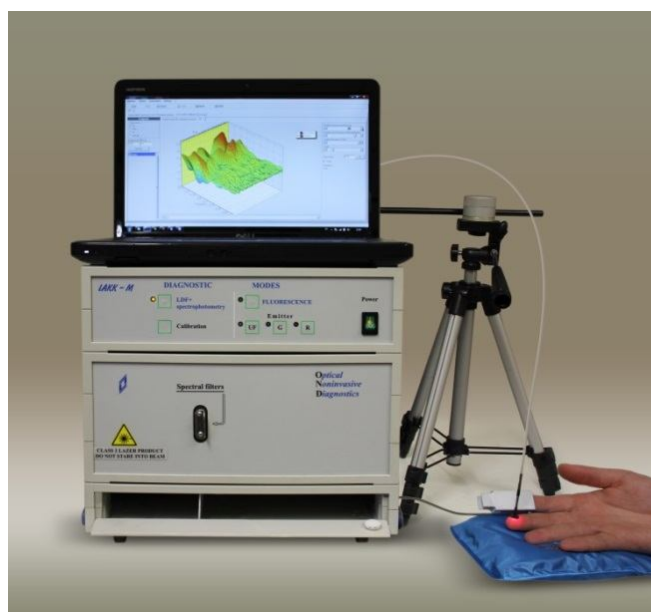


Рисунок 2 – Многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М»

Производилась запись базового теста (БТ) в 2-х исследуемых точках последовательно в состоянии покоя в течение 3 минут. Также выполнялись 2 дыхательные пробы последовательно в 2-х исследуемых точках в течение 3 минут с задержкой дыхания в течение 15 секунд и паузой между пробами не менее 1 минуты [7]. Типичный вид регистрируемых параметров микроциркуляции крови во время проведения БТ представлен на рисунке 3.

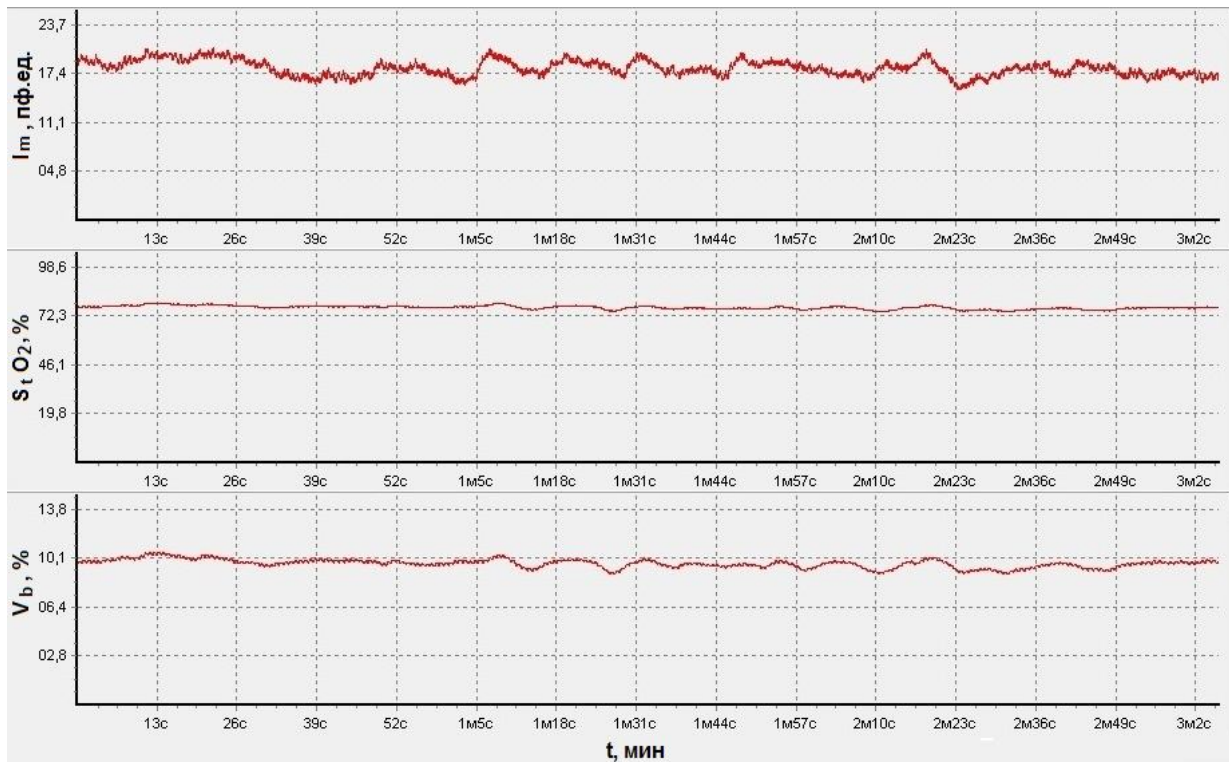


Рисунок 3 – Типичный вид регистрируемых параметров микроциркуляции крови во время проведения базового теста

Анализируются непосредственно измеряемые в режиме БТ параметры: индекс микроциркуляции крови (I_m), уровень тканевой сатурации оксигемоглобина смешанной крови микроциркуляторного русла – тканевая сатурация (S_tO_2), уровень объёмного кровенаполнения ткани (V_b) и ряд комплексных параметров. Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке рассчитывается следующим образом [7]:

$$S_m = S_tO_2 / I_m, \quad (1)$$

Индекс удельного потребления кислорода в ткани согласно двум различным подходам [5]:

$$U_1 = S_aO_2 / S_tO_2, \quad (2)$$

$$U_2 = (S_aO_2 - S_tO_2) / V_b, \quad (3)$$

где S_aO_2 – сатурация артериальной крови (определяется пульсоксиметрией).

По методике, изложенной в [8], основанной на анализе амплитуд колебаний S_tO_2 -грамм, определялся показатель извлечения кислорода (OE):

$$OE = (S_aO_2 - S_vO_2) / S_aO_2, \quad (4)$$

где S_vO_2 – сатурация венозной крови.

Показатель потребления кислорода рассчитывается следующим образом [8]:

$$OC = NB \times (S_aO_2 - S_vO_2), \quad (5)$$

где NB – доля нутритивного кровотока в общем микрокровотоке. NB рассчитывался следующим образом [8]:

$$NB = M / BI, \quad (6)$$

где M – среднее значение перфузии, BI – показатель шунтирования, рассчитываемый в свою очередь следующим образом:

$$BI = BI1 + BI2. \quad (7)$$

В зависимости от области исследования составляющие показателя шунтирования определяются по-разному. Для области кожи с АВА (волярная поверхность среднего пальца рук):

$$BI1 = 1 + (A_n / A_m), \quad (8)$$

где A_n, A_m – амплитуды колебаний микрокровотока в нейрогенном и миогенном диапазоне.

Для области кожи без АВА (точка сердца предплечья рук):

$$BI1 = A_{max} / A_m, \quad (9)$$

где A_{max} – максимальная амплитуда доминирующих колебаний в активном диапазоне частот (до 0,15 Гц).

$$BI2 = A_{pass} / A_m, \quad (10)$$

где A_{pass} – максимальная амплитуда колебаний в пассивном диапазоне частот (сердечные или дыхательные ритмы). Коэффициент $BI2$ учитывается, если его значение ≥ 1 [8].

Для области кожи с АВА определялся индекс удельного потребления кислорода в ткани (с учётом нутритивного кровотока) следующим образом [7]:

$$I = (S_aO_2 / S_tO_2) \times NB, \quad (11)$$

Дополнительно анализировались результаты дыхательных проб, определялся индекс дыхательной пробы (ИДП) [1]:

$$\text{ИДП} = 100\%(M - M_{min}) / M, \quad (12)$$

где M – среднее значение перфузии до вдоха, M_{min} – минимальное значение перфузии во время задержки дыхания.

Полученные значения были усреднены за весь период исследования с вычислением основных статистических параметров – среднего арифметического каждого из показателей (M), среднеквадратического отклонения (σ) и коэффициента вариации или относительного разброса результатов измерений (k_v).

На рисунке 4 представлены гистограммы распределений параметров микроциркуляции 3-х добровольцев для кожи с АВА правой (а, б) и левой (в, г) руки соответственно.

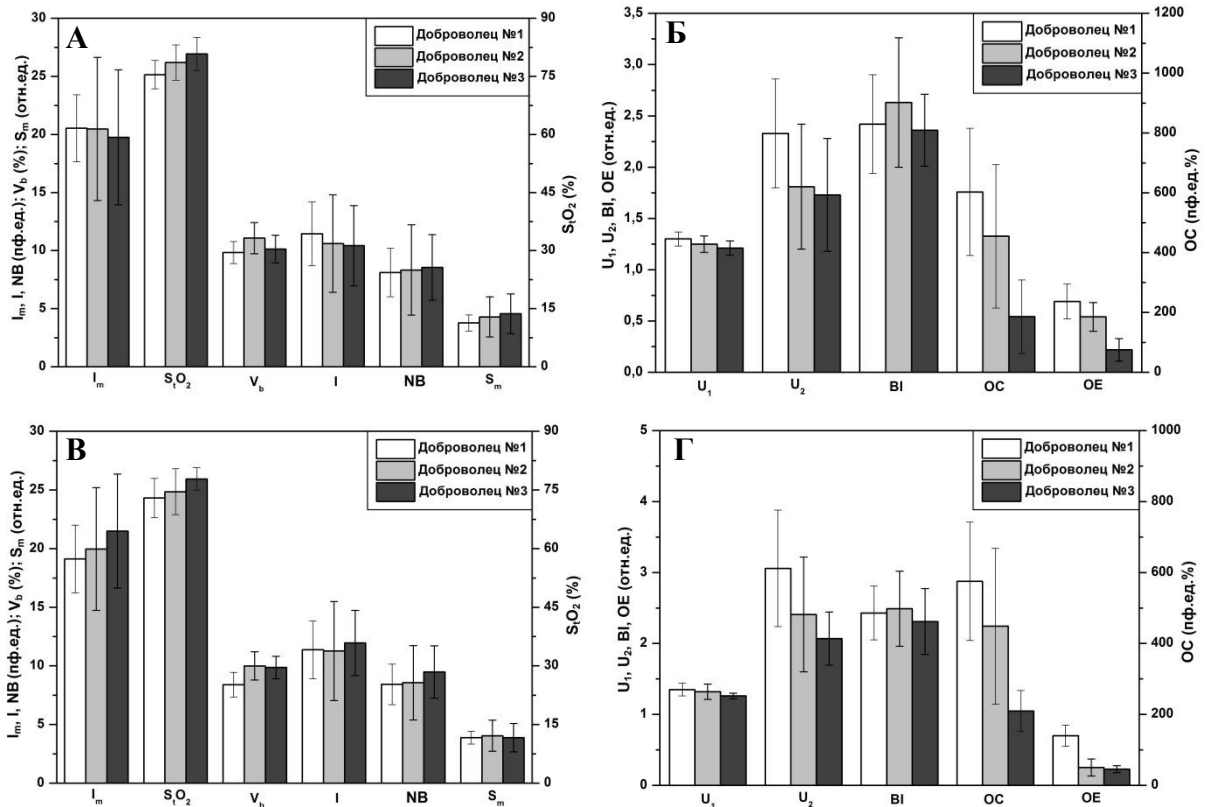
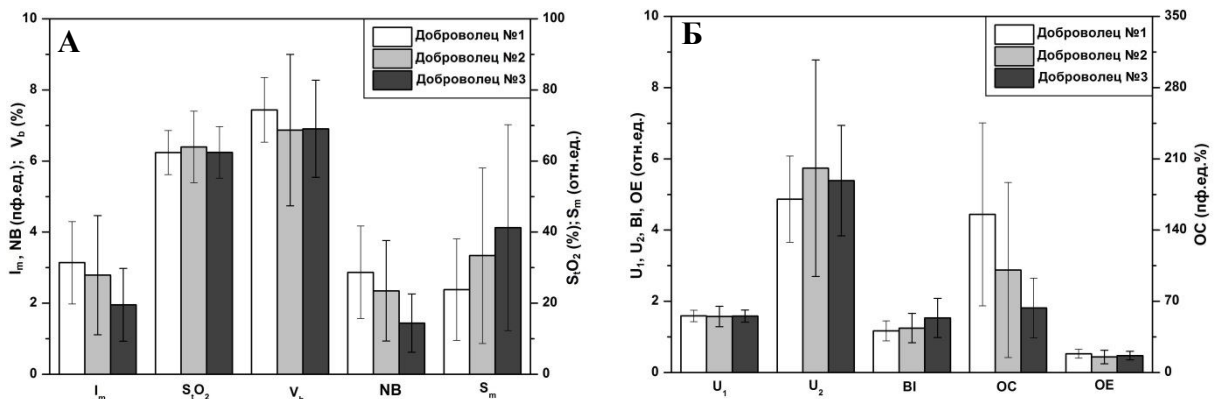


Рисунок 4 – Гистограммы распределений параметров микроциркуляции крови 3-х добровольцев для кожи с АВА правой (а, б) и левой (в, г) руки соответственно

На рисунке 5 представлены гистограммы распределений параметров 3-х добровольцев для кожи без АВА правой (а, б) и левой (в, г) руки соответственно.



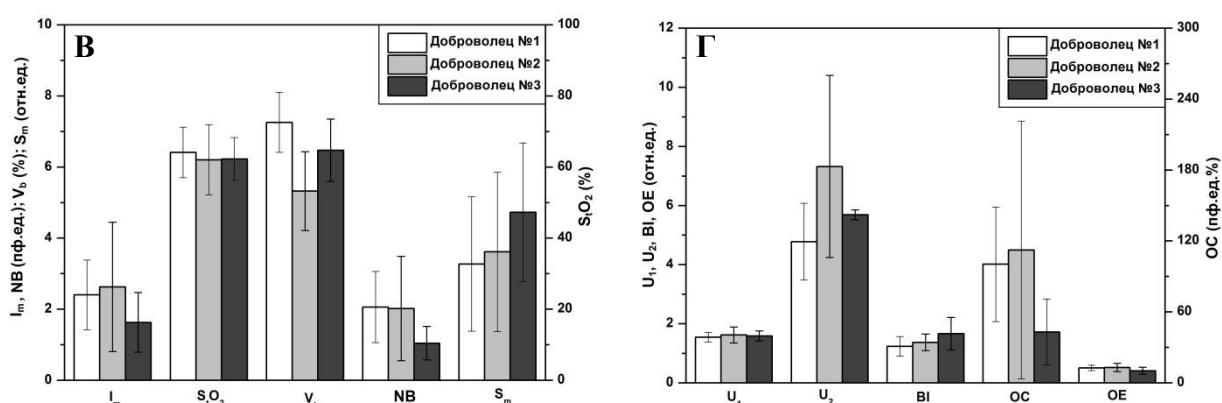


Рисунок 5 – Гистограммы распределений параметров микроциркуляции крови 3-х добровольцев для кожи без АВА правой (а, б) и левой (в, г) руки соответственно

Изменения значений M и σ связаны, поэтому при анализе параметров целесообразно ориентироваться на соотношение величин M и σ , то есть на коэффициент вариации. Считается, что чем больше коэффициент вариации, тем относительно больший разброс и меньшая выравненность исследуемых значений [9]. Результаты расчёта коэффициентов вариации (разброса результатов измерений) комплексных параметров микроциркуляции крови представлены в сводной таблице 1.

Таблица 1 – Коэффициенты вариации комплексных параметров микроциркуляции крови

	Параметры										
	I_m	S_tO_2	V_b	S_m	I	U_1	U_2	BI	NB	OE	OC
Кожа с АВА правой руки											
Доброволец 1 (185)*	14,6	4,9	9,7	18,2	24,1	5,3	22,6	33,8	23,8	24,8	35,2
Доброволец 2 (43)	29,8	5,8	12,3	40,1	39,8	6,2	34,9	40,1	41,0	26,0	55,8
Доброволец 3 (26)	29,4	5,3	11,7	37,6	33,1	5,4	31,7	25,7	33,1	50,5	66,2
Кожа с АВА левой руки											
Доброволец 1 (26)	15,1	6,9	12,6	14,2	21,6	6,7	26,8	28,9	20,5	21,9	29,0
Доброволец 2 (24)	31,4	7,7	12,2	76,2	42,2	8,1	33,2	36,6	36,9	23,0	49,0
Доброволец 3 (17)	22,6	3,7	9,7	31,3	23,1	3,7	18,2	34,9	20,7	20,9	27,2
Кожа без АВА правой руки											
Доброволец 1 (56)	37,0	9,9	12,1	59,3	–	9,7	2,8	46,0	44,4	23,6	53,8
Доброволец 2 (45)	62,0	16,0	31,1	77,6	–	18,3	52,4	35,9	59,1	43,4	83,9
Доброволец 3 (30)	53,5	11,4	19,5	68,5	–	10,7	28,4	35,2	57,0	24,0	47,0
Кожа без АВА левой руки											
Доброволец 1 (25)	40,6	11,1	11,6	57,7	–	10,6	27,4	34,9	42,7	18,2	42,7

Доброволец 2 (24)	69,0	15,9	20,8	62,0	–	16,7	42,1	21,7	72,4	27,9	97,3
Доброволец 3 (15)	51,5	9,7	13,6	41,1	–	10,5	27,9	35,1	53,7	29,6	63,3

*указано количество значений, по которым произведена обработка данных.

На рисунке 6 представлены гистограммы распределений параметра ИДП для кожи с АВА правой и левой руки (рисунок 5 а) и для кожи без АВА правой и левой руки (рисунок 5 б) соответственно. Результаты расчёта коэффициентов вариации (разброса результатов измерений) ИДП представлены в таблице 2.

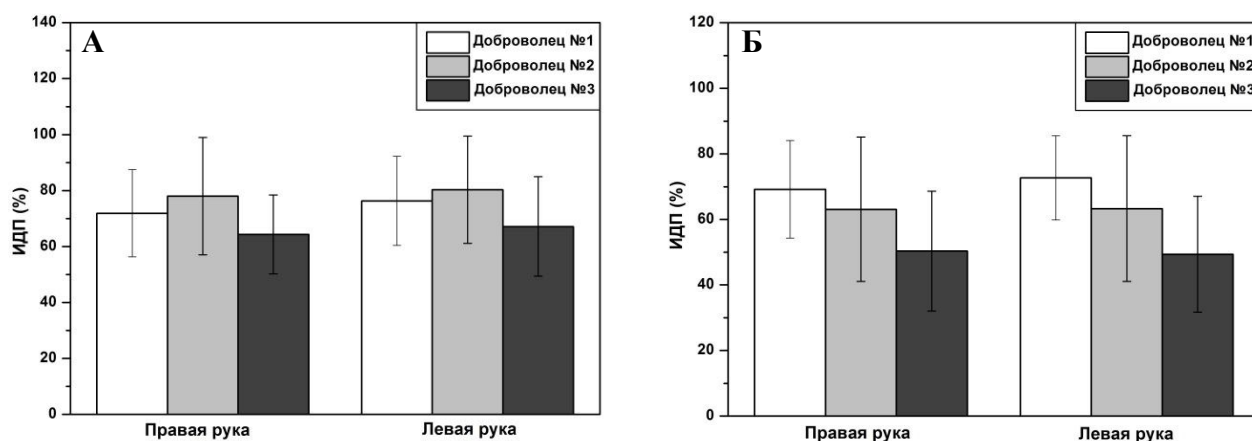


Рисунок 6 – Гистограммы распределения ИДП 3-х добровольцев для кожи с АВА (а) и кожи без АВА (б) правой и левой руки соответственно

Таблица 2 – Коэффициенты вариации ИДП

	Кожа с АВА						Кожа без АВА					
	Правая рука			Левая рука			Правая рука			Левая рука		
	№ добровольца											
	1 (143)*	2 (68)	3 (38)	1 (29)	2 (47)	3 (28)	1 (31)	2 (51)	3 (28)	1 (40)	2 (43)	3 (22)
ИДП, %	21,8	20,9	21,9	20,9	23,8	26,2	21,5	34,9	36,4	17,9	35,1	35,9

*указано количество значений, по которым произведена обработка данных.

Наблюдаемое сходство разбросов значений измеренных и комплексных параметров микроциркуляции крови в каждой из областей исследований правой и левой руки для 3-х добровольцев подтверждает единство архитектоники микроциркуляторного русла базального кровотока и может косвенно указывать на правильность проведённых исследований. Однако вариабельность анализируемых параметров для кожи без АВА (точка сердца на предплечье) оказалась выше, чем для кожи с АВА, что свидетельствует о влиянии не только активных факторов, но и пассивных, а именно, пульсовой волны со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Также стоит отметить, что на основе полученных данных можно сделать вывод о существенном влиянии квалификации экспериментатора на итоговые значения разброса результатов (доброволец №1 наиболее опытный), так как, например, поиск точки сердца на предплечье подразумевает наличие определённых навыков при работе с МЛНДК. Также необходимо подчеркнуть, что в полученных данных по оценке извлечения и потребления кислорода у

добровольца №2 наблюдается большой разброс (до 60-80%), что, вероятно, связано с наблюдаемым у данного добровольца синдромом холодных рук.

В рамках проведённых исследований получены достаточно небольшие величины разбросов непосредственно измеряемых параметров (I_m , S_tO_2 , V_b) и некоторых рассчитанных на их основе комплексных параметров (BI , S_m , U_1 , U_2). Коэффициент вариации данных параметров не превышает 33 % и свидетельствует об однородности полученных данных [9]. Однако, вариабельность параметров I , OE , OC и NB превышает 33 % (для некоторых добровольцев составила 50-60%) и может быть обусловлена тем, что при расчете данных показателей используются результаты спектрального анализа (вейвлет преобразование с вейвлетом Морле) ЛДФ- и ОТО-грамм (амплитуды активных и пассивных ритмов), которые подвержены большому разбросу (до 30-50 %) [4, 5]. Значения данных вариационных рядов неоднородны и должны подвергаться дополнительной обработке.

Главной особенностью микроциркуляции крови является её постоянная изменчивость как во времени, так и в пространстве, что проявляется в спонтанных флуктуациях тканевого кровотока. Высокая временная изменчивость по своей сути является объективной характеристикой уровня жизнедеятельности тканей, информацию о состоянии которой необходимо учитывать при интерпретации результатов измерений. Полученные данные необходимо учитывать при разработке новых алгоритмов обработки данных и развитии приборной реализации методов ЛДФ и ОТО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей. / под. ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 125 с.
2. Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. Лекция. // Медицинская физика, №2, 2012. – с.97-114.
3. Макаров Д.С., Рогаткин Д.А. Физиологический разброс индивидуальных параметров микроциркуляции крови как источник ошибок в неинвазивной медицинской спектрофотометрии // Труды IX Международной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии», 2010. – с.78-82.
4. Рогаткин Д.А., Лапитан Д.Г., Макаров Д.С. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции // IV Всероссийская конференция "Функциональная диагностика" (Москва, 30 мая - 01 июня 2012 г.). – 2012. – с. 24 – 25.
5. Dunaev A.V., Sidorov V.V., Stewart N.A., Sokolovski S.G., Rafailov E.U. Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood microcirculation // Proc. SPIE, vol. 8572, 2013, 857205 XI.
6. Rogatkin D.A., Lapaeva L.G., Petritskaya E.N., Sidorov V.V., Shumskiy V.I. Multifunctional laser noninvasive spectroscopic system for medical diagnostics and some metrological provisions for that // Proc. SPIE, vol. 7368, 2009, 73681Y.
7. Анализатор лазерный микроциркуляции крови для врача общей «ЛАКК-ОП». Инструкция по применению. – Москва, 2010 г.
8. Krupatkin A.I. Noninvasive estimation of human tissue respiration with wavelet analysis of oxygen saturation and blood flow oscillations in skin microvessels // Human Physiology, 2012, Vol. 38, No. 4, pp. 396–401.
9. Шишкин И.Ф. Теоретическая метрология. Часть 1. Общая теория измерений: Учебник для вузов. 4-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2010. – 192 с.

Новикова Ирина Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс», г. Орёл.
Студентка кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация»
Тел.: +79616278737

E-mail: irina270891@yandex.ru

Жеребцова Ангелина Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс», г. Орёл.

Аспирант кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация»

Тел.: +79534713639

E-mail: angelok1100@rambler.ru

Дунаев Андрей Валерьевич

Университет Данди, г.Данди, Великобритания

Научный сотрудник научной группы фотоники и наноисследований отделения физики

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс», г. Орёл.

Кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры «Приборостроение, метрология и сертификация»

Тел.: +7 (4862) 41-98-76

E-mail: a.v.dunaev@dundee.ac.uk