

## ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ НА ОСНОВЕ ТЕРМОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ



С.Ю. Подтаев,  
кандидат физико-  
математических наук,  
директор по НИОКР,  
Научно-производственное  
предприятие «Системы  
контроля»



И.А. Мизева,  
кандидат физико-  
математических наук,  
научный сотрудник,  
Институт механики сплошных  
сред УрО РАН



Е.Н. Смирнова,  
доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой  
эндокринологии и клинической  
фармакологии,  
Пермская государственная  
медицинская академия  
им. ак. Е.А. Вагнера

Дан краткий обзор результатов исследований системы микроциркуляции с помощью термометрии высокого разрешения. Низкоамплитудные температурные колебания на поверхности кожи возникают вследствие периодического изменения тонуса поверхностных сосудов и коррелируют с изменениями кровотока. Спектральный анализ температурных колебаний позволяет оценивать вклад различных механизмов микроциркуляторной регуляции. Результаты получены в совместной работе сотрудников лаборатории гидродинамики ИМСС УрО РАН, специалистов Пермской медицинской академии и отделения современной механики Университета науки и технологии Китая. Метод контактной термометрии прост в применении, не требует дорогостоящего оборудования и может быть использован в широкой клинической практике для скрининговой диагностики эндотелиальной дисфункции при различных патологиях.

### ВВЕДЕНИЕ

Кровообращение в микрососудах диаметром до 100 мкм, обеспечивающих процессы обмена между кровью и тканями, называют микроциркуляцией. Более широкий подход трактует микроциркуляцию как весь комплекс процессов обмена

и транспорта жидкости в тканях, отводя для внутрисосудистых процессов понятие «микрорегуляция». Микроциркуляторное звено в сердечно-сосудистой системе можно определить как центральное, так как все другие звенья этой системы,

по существу, призваны обеспечить основную функцию, выполняемую этим звеном, – транскапиллярный обмен. Принципиальное значение имеет оценка степени нарушений микроциркуляции при изучении патогенеза сахарного диабета, атеросклероза, синдрома Рейно, острого панкреатита и других заболеваний, так как данная система играет ключевую роль в развитии трофических нарушений. Наблюдается неуклонный рост интереса к изучению микроциркуляции (рис. 1). Необходимо отметить, что значительную часть в общем объеме публикаций занимают работы, посвященные разработке и развитию методов наблюдения и оценки состояния системы микроциркуляции [7].

Сосуды микроциркуляторного русла представляют собой своего рода тканевые

«водопровод и канализацию, встроенные в стены дома», то есть тесно связаны с основной органов, состоящей из соединительной ткани. Эта конструкция известна как структурно-функциональный элемент органа или ткани. Соответственно строению структурно-функциональных элементов разных органов микроциркуляторные сосуды имеют свои особенности. Данная часть периферического органного кровеносного русла повсюду состоит из микроциркуляторных единиц типового состава. В них входят капилляры, мельчайшие артериолы и венылы, артериоло-венозные анастомозы, метартериолы и «предпочтительные каналы» (рис. 2), а также лимфонососуды. В типичной микроциркуляторной единице имеется одна приносящая артериола, снабженная выраженным

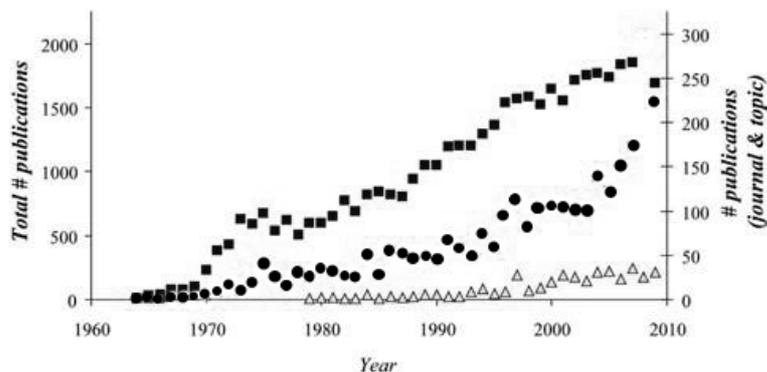


Рис. 1. График роста количества публикаций по теме «Микроциркуляция»: ■ – все публикации, ● – биофизические исследования, Δ – публикации, основанные на исследованиях при помощи лазерной доплеровской флоуметрии

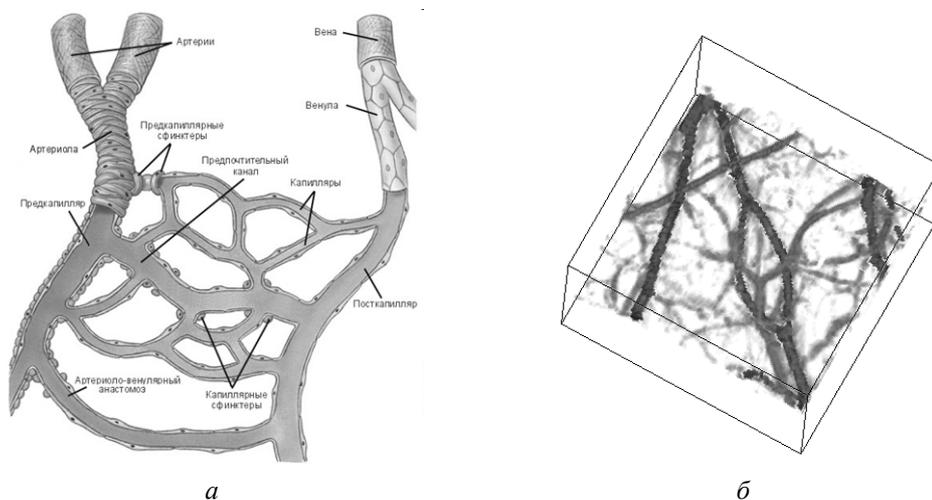


Рис. 2. Схема микрогемоциркуляторной единицы (а) и изображение участка микроциркуляторного звена (in vivo), полученное методом оптоакустической томографии (б) [27]

мышечным слоем, и две выносящие посткапиллярные вены.

Для описания поведения микроциркуляторного русла традиционно привлекается понятие «сосудистый тонус» (*tonus* (лат.) – напряжение) – «общее сокращение сосуда». Факторы регуляции сосудистого тонуса вызывают сложные непериодические изменения перфузии (прохождения крови через ткань). Эти изменения могут быть зарегистрированы с использованием различных исследовательских методик. Одной из них является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), широко используемый для исследования микрогемодинамики [2]. Метод основан на оптическом неинвазивном зондировании тканей монохроматическим сигналом. Отраженное от неподвижных компонентов ткани лазерное излучение не изменяет своей частоты, а отраженное от подвижных частиц (эритроцитов) имеет доплеровское смещение частоты относительно зондирующего сигнала. Спектральный анализ переменной составляющей ЛДФ-сигнала позволяет оценивать состояние сосудистого тонуса и действие механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. В спектре колебаний кожного кровотока выделяют пять поддиапазонов, соответствующих различным факторам регуляции сосудистого тонуса [11].

*Пульсовая волна* (0,8–1,6 Гц). Амплитуда пульсовой волны, приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов.

*Дыхательная волна* (0,15–0,4 Гц) обусловлена динамикой венозного давления при легочной механической активности, присасывающим действием «дыхательного насоса». Дыхательные ритмы в системе микроциркуляции локализованы в венах.

*Миогенные колебания* (0,07–0,15 Гц), происхождение которых связывают с локальными пейсмекерами внутри гладких мышечных волокон. Исследованию миогенных колебаний в микроциркуляторном русле посвящено преобладающее число публикаций, относящихся к изучению и практическому применению ос-

цилляций микрокровотока.

*Нейрогенная активность* (0,02–0,052 Гц). Физиологическая природа нейрогенных колебаний связана с низкочастотными симпатическими адренергическими (в основном терморегуляторными) влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков артериоловенолярных анастомозов (в тех участках кожи, где они имеются). Нейрогенная симпатическая активность накладывается на миогенные колебания резистивных микрососудов и подчиняет их.

*Эндотелиальная активность.* Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов. По современным представлениям, эндотелий – это активный эндокринный орган, самый большой в теле, диффузно рассеянный по всем тканям. Одна из функций эндотелия – синтез вазоактивных субстанций, в частности, оксида азота (NO) и простагландинов [10].

Информацию об изменениях тонуса сосудов кожи также можно получить из данных измерения кожной температуры. Долгое время в работах по инфракрасной (ИК) термометрии этим флуктуациям не придавалось большого значения и они рассматривались как шумы, которые необходимо исключить во время обработки изображений. При дальнейших исследованиях было установлено, что низкоамплитудные температурные колебания на поверхности кожи возникают вследствие периодического изменения тонуса поверхностных сосудов [13]. Установлена статистически значимая корреляция между колебаниями температуры кожи и изменениями кровотока, регистрируемыми доплеровским флоуметром [6, 12]. Это позволяет использовать регистрацию и спектральный анализ колебаний температуры на поверхности кожи для анализа механизмов регуляции тонуса сосудистой системы, обусловленных миогенной, нейрогенной и эндотелиальной активностью.

В ИМСС УрО РАН в последние годы выполнен цикл работ по разработке и апробации метода диагностики системы

микроциркуляции на основе термометрии высокого разрешения. Ниже дается краткий обзор результатов исследований микроциркуляции с помощью этого метода, полученных в совместной работе сотрудников лаборатории гидродинамики

ИМСС УрО РАН (руководитель – профессор П.Г. Фрик), специалистов Пермской медицинской академии и отделения современной механики Университета науки и технологии Китая, (Hefei, China, руководитель – профессор Ying He).

### КОЛЕБАНИЯ КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕПРЯМОЙ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ

Особый интерес представляет изучение реакции сосудистой системы на внешние воздействия – функциональные пробы. Одним из наиболее обоснованных тестов для функциональной оценки микрососудистого русла является холоддовая проба, которая создает условия для выявления нарушений микроциркуляции уже на ранних этапах. В зависимости от целей исследования меняются продолжительность охлаждения, температура и объем охлаждаемой поверхности. В некоторых исследованиях описывается локальное охлаждение, однако наиболее информативным является применение холоддового прессорного теста, при котором охлаждается большая поверхность кожи. Представляет интерес изучение микроциркуляторных реакций контралатеральной ко-

нечности (непрямая холоддовая проба) как системного ответа организма на холоддовой прессорный тест [9]. В процессе проведения холоддовой пробы кисть левой руки погружается в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 0 °С) на 3 минуты, а регистрация температуры происходит на правой руке.

Пространственное распределение и динамику температурных изменений в некоторых случаях удобно оценивать с помощью ИК-термометрии. Пример температурных изменений на ладонной поверхности кисти во время контралатеральной холоддовой пробы показан на рис. 3. Для этой демонстрации была использована ИК-камера Flir FC 5000 с разрешающей способностью по температуре 0,02 °С.

ИК-термометрия дает общую про-

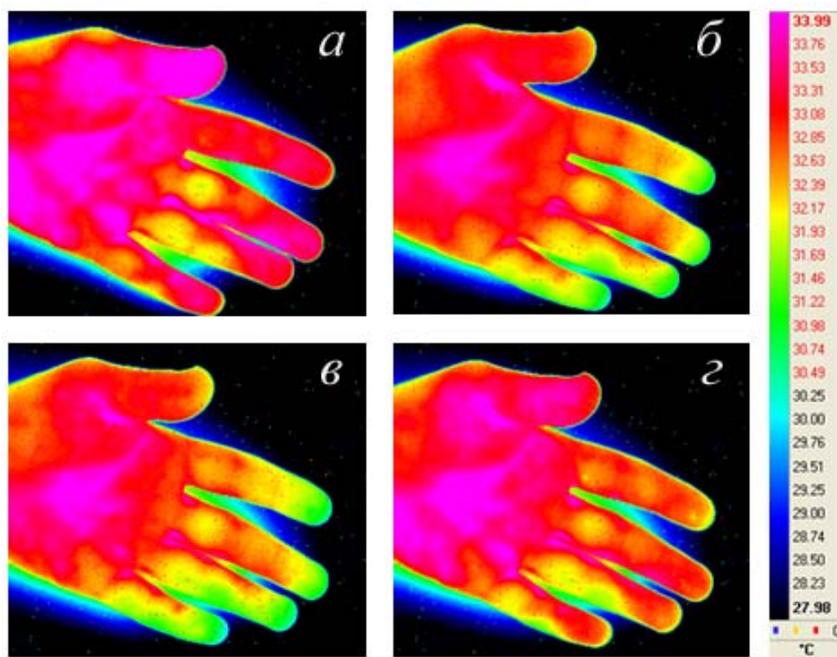


Рис. 3. Поле температур, зарегистрированное ИК-камерой во время проведения контралатерального холоддового теста: а – до начала охлаждения, б – через 2 минуты после начала охлаждения, в – через три минуты после начала охлаждения (максимальное охлаждение), г – через 3 минуты после окончания холоддового теста

странственную картину температурных изменений, но для получения информации о низкоамплитудных температурных колебаниях необходимо использовать дорогостоящие тепловизоры с высоким разрешением и сложные алгоритмы обработки сигналов. Контактная термометрия высокого разрешения значительно дешевле (что является важным преимуществом при

широком клиническом использовании) и проще в применении. Современная электроника позволяет реализовать на практике устройства для регистрации температуры с разрешением порядка  $0,001\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Типичные изменения температуры, зарегистрированные с помощью контактной термометрии во время непрямой холодной пробы, показаны на рис. 4. В этом случае

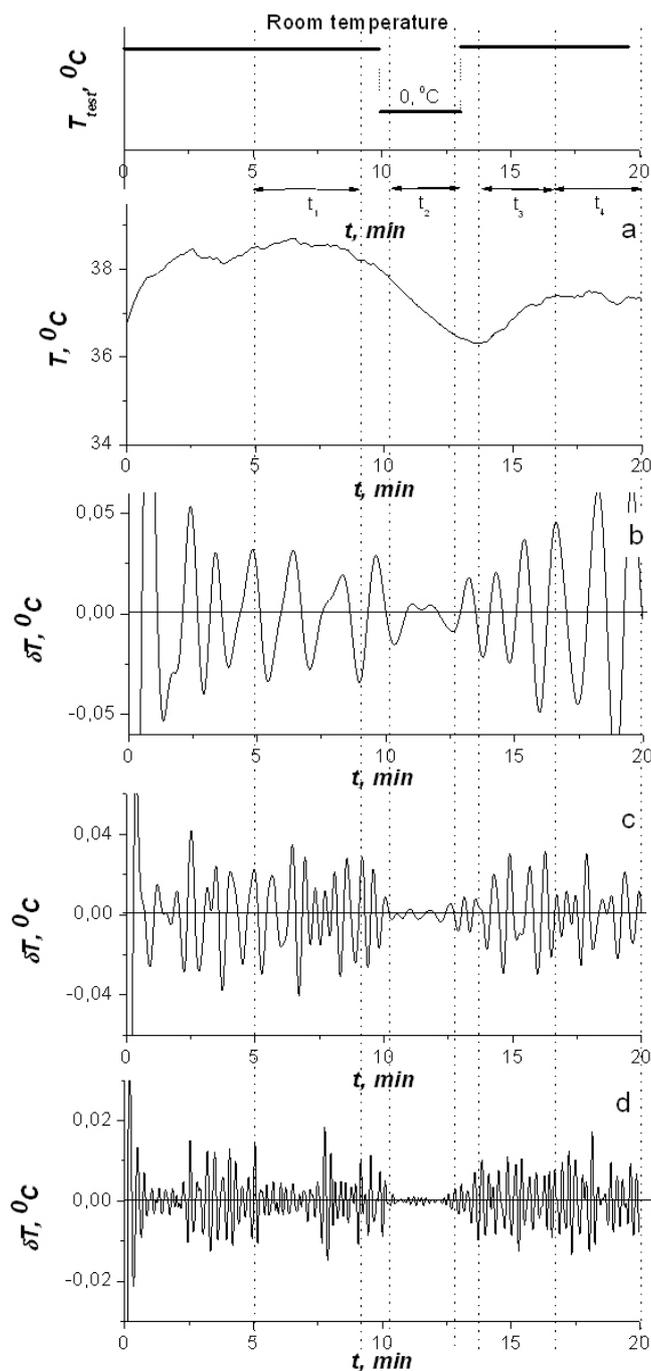


Рис. 4. Схема эксперимента (вверху), термограмма (а) и результат вейвлет-фильтрации в различных частотных диапазонах, соответствующих эндотелиальному (б), нейрогенному (с) и миогенному (д) механизмам регуляции сосудистого тонуса

требуется следить за изменениями спектрального состава регистрируемого сигнала, происходящими на временах, сопоставимыми с периодом колебаний. Такие задачи выходят за рамки традиционного спектрального анализа, но хорошо решаются методами вейвлет-анализа.

Слово «вейвлет» (wavelet) означает «маленькая волна» и указывает на то, что, в отличие от традиционного спектрального анализа, в качестве эталонных сигналов используется семейство самоподобных функций, описывающих короткую осцилляцию заданной частоты вблизи заданного момента времени. При проведении исследования вейвлет заданного масштаба, как шаблон, «прикладывается» к анализируемому сигналу в самом его начале и постепенно продвигается до его конца. При этом для каждого положения вейвлета вычисляется степень соответствия (вейвлет-коэффициент) сигнала и вейвлета. В результате получается вейв-

лет-плоскость – таблица или график зависимости вейвлет-коэффициента от масштаба (частоты) и времени. На вейвлет-плоскости можно видеть, как меняется со временем спектральный состав сигнала, или узнать, в какие моменты в сигнале появлялись всплески различной продолжительности.

Подробно математические основы метода изложены в книге [4], а пример использования в медицине приведен в статье [5]. Данным методом можно провести фильтрацию сигналов, восстанавливая по отдельности составляющие, отвечающие интервалу частот, связанных с определенным механизмом регуляции кровотока. На рис. 4 показан результат вейвлет-фильтрации термограммы (а) в трех частотных диапазонах, соответствующих эндотелиальному (b), нейрогенному (c) и миогенному (d) механизмам регуляции сосудистого тонуса.

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОЛЕБАНИЙ КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Целью теоретического исследования является вопрос о связи колебаний тонуса сосудов в коже и тканях с поверхностной температурой. Новизна работы заключается в том, что внимание уделяется не стационарным решениям, а пульсациям поля скорости и температуры. Для решения этой задачи совместно с проф. У. Не (Китай) была построена математическая модель

кисти руки человека. В решении используется магниторезонансное изображение кисти руки человека, по которому восстанавливается положение кости, ткани и основных кровеносных сосудов (рис. 5). Кровь в кисть руки поступает по артериям, протекает по сосудам микроциркуляторного звена и возвращается по венам. Течение крови в крупных сосудах задает зависящий от

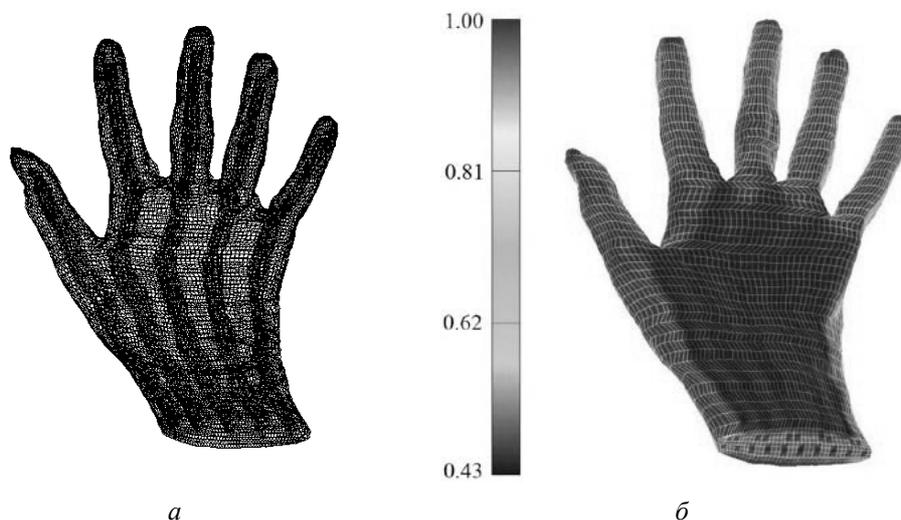


Рис. 5. Расчетная сетка и поле температур

времени приток артериальной крови в микроциркуляторное звено, поток пульсирующий (в нем сохраняется «память» о пульсациях сердца), но на выходе из микроциркуляторного звена давление постоянно, что хорошо согласуется с натурными наблюдениями. Для течения крови в крупных сосудах (диаметр более 1 мм) решается одномерная задача о потоке идеальной жидкости по цилиндрическому каналу с эластичными стенками. В микроциркуляторной системе плотность капилляров составляет величину порядка 200 микрососудов на  $1 \text{ мм}^3$ , поэтому решение задачи для каждого выделенного сосуда очень сложно и не имеет практического смысла. Эффективным методом упрощения течения крови в микроциркуляторном русле является приближение перфузии через пористую среду, в котором ткань рассматривается как жесткий матрикс. Для решения задачи о потоке в микроциркуляторном русле используется уравнение Дарси. Плотность микрососудистой сетки может отличаться на порядок в разных тканях, с этим связан параметр проницаемости пористой среды (таблица). При изучении процесса теплопереноса в живых тканях используется уравнение Пенне [11]. Тепло может продуцироваться из-за процесса метаболизма, но в данной модели мы его не учитываем. Важным допущением этой модели является то, что весь теплообмен между кровью и тканью происходит в капиллярах. Охлаждение на поверхности кожи осуществляется за счет теплоизлучения, конвекции и испарения. При задании граничных условий на поверхности кожи эти механизмы учтены. Подробно вывод уравнений дан в работе [8].

Под колебаниями сосудистого тонуса в МЦР мы понимаем изменения диаметра артериол, включение шунтирующих капилляров, изменение количества актив-

ных капилляров путем открытия или закрытия артериоловеноулярных анастомозов. Все это приводит к изменению эффективной пористости ткани. Существенным недостатком такой модели является невозможность отследить, какой именно из трех вышеперечисленных механизмов привел к изменению потока крови через МЦР, тем не менее он позволяет смоделировать изменение температуры на поверхности кожи.

Положив изменение пористости по гармоническому закону в отсутствие контралатерального холодового воздействия, линейное убывание пористости во время пробы, можно воспроизвести результаты эксперимента с контралатеральной холодной пробой (рис. 6).

До 600-й секунды система находится в покое, пористость тканей меняется по гармоническому закону (моделирование вазомоций), в момент времени 600 с – начало холодной пробы, которое смоделировано уменьшением проницаемости сре-

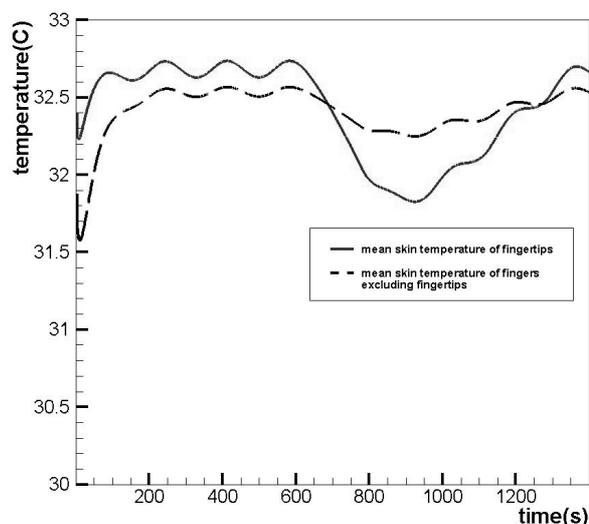


Рис. 6. Поведение кожной температуры на второй (сплошная линия) и на первой фаланге (пунктирная линия) указательного пальца

**Значения параметров, использованных в численных исследованиях**

Параметр	Дермис	Эпидермис	Сухожилия	Ткань	Кости	Кровь
Теплоемкость, $c_s$ (Дж/кг К)	3391	3391	3768	3500	2094	3300
Плотность, $\rho$ (кг/м <sup>3</sup> )	1200	1200	1270	1250	1418	1100
Теплопроводность, $\lambda$ (Вт/м К)	0,53	0,21	0,35	0,36	2,21	0,5
$\omega$ – перфузия ткани кровью, (мл/мл/мин)	24/100	0	3,43/100	24/100	2/100	

ды по линейному закону. На 720-й секунде система начинает возвращаться в начальное состояние.

Работа по численному исследованию полей температур и скорости кровотока находится на начальном этапе, и развитие данного подхода позволит смоделировать влияние функциональных проб на систе-

му микроциркуляции. Предполагается провести работы по изучению распространения колебаний различной частоты, исследовать поле скорости течения крови и поверхностной температуры кожи кисти в зависимости от частоты и амплитуды колебаний.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ МЕТОДА

Исследования по клиническому применению метода сфокусированы на разработке диагностической методики оценки нарушений регуляции сосудистого тонуса при сахарном диабете (СД). Это заболевание называют чумой XXI века, и по некоторым оценкам, к 2030 году в мире будет насчитываться более 439 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет, больных диабетом, и в два раза больше – с синдромом нарушения толерантности к глюкозе.

Основной причиной инвалидизации и летальности при СД являются микро- и макрососудистые осложнения, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Диагностика диабетических осложнений в настоящее время осуществляется только на клинической стадии, а лечение в большинстве случаев направлено на уменьшение прогрессирования ангиопатий. Можно предположить, что стадия обнаружения нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) является той стадией, когда запускается процесс сосудистых изменений и проявляется эндотелиальная дисфункция. Именно эндотелию принадлежит главная роль в поддержании тонуса сосудов, гемостаза и развитии ремоделирования и местного воспаления. Само расположение эндотелия на границе с потоком крови делает его уязвимым к воздействию различных факторов риска развития сосудистых осложнений, в том числе к гипергликемии [1]. Для оценки эндотелиальной дисфункции на ранних этапах глюкометаболических нарушений использована методика непрямой холодной пробы.

Обследование пациентов проходило в Клинике эндокринологии и диабета

г. Перми. Группу СД составили пациенты с СД 2-го типа в возрасте 46–65 лет со средней длительностью заболевания  $10 \pm 1$  год; группу НТГ – 18 пациентов в возрасте 31–60 лет. Группа контроля состояла из практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 39 до 60 лет. В исследование не включались пациенты с известными осложнениями в работе сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушение мозгового и периферического кровообращения) и выраженными микрососудистыми расстройствами (ретинопатия 2-й и 3-й стадии, протеинурия).

Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса была выбрана величина среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры в соответствующем частотном диапазоне. Среднеквадратичные амплитуды колебаний вычислялись в четырех временных интервалах (см. рис. 4). Первый интервал  $t_1$  – 300–500 с выбран с учетом выхода системы на стационарный тепловой режим и характеризует спокойное состояние человека. Среднеквадратичные амплитуды колебаний, полученные за этот период, использовались как исходный уровень для вычисления относительных изменений амплитуд во время и после пробы. Реакция на холодовую пробу регистрировалась во втором интервале  $t_2$  (650–730 с). После холодового воздействия было фиксировано 2 интервала для оценки динамики восстановительного процесса: интервал  $t_3$  – первые 3 минуты после холодовой пробы (830–960 с) и через 6 минут после начала воздействия –  $t_4$  (960–1200 с). В контрольной группе амплитуда колебаний кожной температуры

во время функциональной нагрузки в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах достоверно снижалась и восстанавливалась до исходных значений в течение 3 минут.

У пациентов с СД реакция на холодую пробу отличалась от результатов контрольной группы. В диапазонах частот, соответствующих эндотелиальному и миогенному механизму регуляции сосудистого тонуса, после снижения амплитуды колебаний кожной температуры не восстанавливались, увеличение амплитуд непосредственно после пробы носило недостоверный характер, и не происходило увеличения амплитуд колебаний в течение последующих 10 минут после пробы. В нейрогенном диапазоне реакция сравнима с реакцией здоровых людей. Результаты группы НТГ имели сходный характер с результатами группы СД в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах.

Таким образом, учитывая отсутствие статистически значимых различий между амплитудами колебаний кожной температуры во время и после пробы в эндотелиальном и миогенном диапазонах, можно заключить, что нарушения механизмов вазодилатации у больных СД и пациентов с НТГ имеют сходный характер. У пациентов НТГ имеются характерные для диабета изменения в эндотелиальном диапазоне колебаний амплитуд кожной температуры с сохранением физиологической реакции в нейрогенной части. Эти данные позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция имеет место на доклинической стадии диабета и в первую очередь проявляется поражением эндотелиальной части регуляции. При прогрессировании диабета патологический процесс усугубляется нарушением нейрогенных и миогенных эффектов вазодилатации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод контактной термометрии прост в применении, не требует дорогостоящего оборудования и может быть использован в широкой клинической практике для скрининговой диагностики как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами оценки микроциркуляции.

Проведенные исследования подтвер-

дили высокую чувствительность метода для выявления эндотелиальной дисфункции. Нарушение реакции на холодую прессорную пробу в эндотелиальном диапазоне частот может быть признаком нарастающей эндотелиальной дисфункции и служить ранним предиктором дальнейших сосудистых расстройств.

### Библиографический список

1. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – С. 8–17.
2. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова / ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
3. Попов А.В., Подтаев С.Ю., Фрик П.Г., Ершова А.И., Жукова Е.А. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодной пробы // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – № 10-1. – С. 89–94.
4. Фрик П.Г. Турбулентность: подходы и модели: монография. Изд. 2-е, испр. и доп. – Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2010. – 342 с.
5. Фрик П.Г., Подтаев С.Ю., Попов А.В., Думлер А.А., Степанов Р.А. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы на основе вейвлет-анализа данных неинвазивных измерений // Вестник Пермского научного центра. – 2010. – № 1. – С. 9–19.
6. Bandrivsky A., Bernjak A., McClintock P., Stefanovska A. Wavelet Phase Coherence Analysis: Application to Skin Temperature and Blood Flow // Cardiovasc Eng. 2004. – № 4. – P. 89–93.
7. Daly S.M., Leahy M.J. «Go with flow»: a review of methods in blood flow imaging // J. Biophotonics. 2012. – № 1. – P. 39.
8. He Y., Himeno R., Liu H., Yokota H., Sun Z.G. Finite element numerical analysis of blood flow and temperature distribution in three-dimensional image-based finger model // International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow. – 2008. – Vol. 18. – No. 7/8. – P. 932–953.
9. Isii Y., Matsukawa K., Tsuchimochi H., Nakamoto T. Ice-Water Hand Immersion Causes a Reflex Decrease in Skin Temperature in the Contralateral Hand // J. Physiol. Sci. – 2007. – Vol. 57. – No. 4. – P. 241–248.

10. *Kvernmo H.D., Stefanovska A., Bracic M., Kirkeboen K.A., Kvernebo K.* Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise // *Mic. Res.* – 1998. – № 56. – P. 173–182.
11. *Pennes H.* Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm // *Journal of Applied Physiology.* – 1948. – Vol. 1. – No. 2. – P. 93–122.
12. *Podtaev S., Morozov M., Frick P.* Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations // *Cardiovasc Eng.* – 2008. – № 8. – P. 185–189.
13. *Shusterman V., Anderson K.P., Barnea O.* Spontaneous skin temperature oscillations in normal human subjects // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 1997. – № 273. – P. 1173–1181.
14. *Zhang H.F., Maslov K., Wang L.V.* In vivo imaging of subcutaneous structures using functional photoacoustic microscopy // *Nature Protocols.* – 2007. – № 2. – P. 797–804.