

КОМПЛЕКС НЕИНВАЗИВНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДИК ДЛЯ МОНИТОРИНГА СИСТЕМЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ*

И.А. Мизева, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

Д.С. Голдобин, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*

Д.В. Айрих, *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

Представлены результаты экспериментального исследования взаимосвязи измеряемых параметров, описывающих функциональное состояние системы микрогемодициркуляции. В частности, обнаруженная почастотная корреляция сигналов, полученных при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и фотоплетизмографии (ФПГ), дает возможность использования сигналов ФПГ наряду с сигналами ЛДФ для изучения функционального состояния системы микрогемодициркуляции. Изучена взаимосвязь оптических сигналов и кожной термометрии в покое и при нагрузочном тесте. Показано, что источником температурных возмущений на поверхности кожи, по всей видимости, являются кровеносные сосуды, залегающие на глубине порядка 2 мм. Изучена синхронизация колебаний кровотока кожи предплечья на расстоянии 3 см. Показано, что в покое осцилляции с частотой 0,1 Гц имеют высокую синхронизацию, а при локальном нагреве, который вызывает местную реакцию вазодилатации, синхронизация уменьшается до уровня статистически не значимой.

Ключевые слова: микроциркуляция крови человека, лазерная доплеровская флоуметрия, вейвлет-анализ, прецизионная кожная термометрия.

Работа посвящена развитию неинвазивных методов исследования системы микроциркуляции крови человека, которая обеспечивает транспорт биологических жидкостей на тканевом уровне. Помимо обеспечения транспорта крови к тканям и от них система микроциркуляции крови участвует в процессах терморегуляции.

В данной работе значительная часть исследований микроциркуляции крови проводится при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). На сегодняшний день ЛДФ является наиболее

распространенным методом неинвазивного изучения кровотока в микроциркуляторном русле, тем не менее, он обладает рядом недостатков, такими как сложность длительного мониторинга сигналов, чувствительность к артефактам, измерение в относительных единицах. Помимо ЛДФ создаются методики для мониторинга микрокровотока, основанные на других физических принципах.

В нашей работе значительное внимание было уделено оптическому методу фотоплетизмографии, основанному на регистрации фотодетектором светового сиг-

* Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ-Урал №14-01-96030.

нала, прошедшего от источника (длина волны 680 нм). Интенсивность проходящего излучения модулируется объемом крови, содержащимся между источником и приемником.

Важное место в проекте занимает новый метод регистрации колебаний тонуса сосудов – метод контактной термометрии. В основе метода лежит приборное решение Microtest, созданное в компании ФМ Диагностика. Мобильный измерительный комплекс позволяет проводить запись семи каналов, из них два канала ЛДФ, два – фотоплетизмографии, два – температурных и канал ЭКГ. Управляющая программа обеспечивает синхронную запись сигналов. В основу обработки сигналов положен как стандартный статистический анализ, включающий в себя фильтрацию данных, корреляционный анализ, так и оригинальные методики оценки спектральных характеристик и почастотного сравнения различных сигналов, основанные на вейвлет-анализе.

В работе изучаются как статистические свойства сигнала в невозмущенных условиях, так и при проведении функциональных тестов, которые используются для выявления физиологических реакций организма у здоровых и больных сахарным диабетом. Физиологические тесты проводятся с учетом рекомендаций для подобных исследований, и при их постановке значительное внимание уделяется протоколу исследований. В качестве функциональных проб в рамках выполнения проекта взяты температурные – пресорный холодовой тест, локальная тепловая проба и окклюзионный. Исследования проводились в группах здоровых добровольцев и у больных с сахарным диабетом 1-й степени без макрососудистых нарушений.

Проведено экспериментальное исследование функционального состояния системы микрогемодикуляции в подгруппе здоровых добровольцев. Установлено, что низкочастотные колебания микрокровотока и температуры имеют высокую корреляцию, которая достоверно выше

корреляции суррогатных данных, полученных из наблюдаемых. Впервые было показано, что пульсации температуры на поверхности кожи отстают от пульсаций кровотока, сдвиг фаз хорошо воспроизводится от человека к человеку. На основе измеренного сдвига фаз пульсаций была получена оценка глубины залегания источника пульсаций температуры, значение для подушечек пальцев составляет порядка 2 мм, и оно согласуется с глубиной залегания артериол [1].

Полученные результаты подтверждают возможность использования метода контактной термометрии высокого разрешения для изучения функционального статуса системы микроциркуляции.

Проведено исследование поведения пульсаций сигнала ЛДФ и контактной термометрии при пресорном холодовом тесте. Тест организован по ранее отработанному протоколу: запись сигналов производится в течение 23 минут на запястье левой руки (в нашем случае – ладонной поверхности дистальной фаланги указательного пальца и тыльной стороне ладони), при этом с 10-й по 12-ю минуту правая рука погружается в емкость с водно-ледовой смесью. Такой тест вызывает мощную вазоконстрикцию на обеих конечностях и широко используется при исследовании функционального состояния системы микрогемодикуляции. При этом исключено прямое влияние охлаждения на измерительную аппаратуру.

Показано, что такой тест вызывает одностороннюю реакцию в средних значениях температуры и перфузии ткани, неожиданный результат заключается в том, что обнаружена разнонаправленная реакция пульсационных компонент температуры и перфузии, а именно, во время контралатерального холодового воздействия амплитуда пульсаций температуры уменьшается, а ЛДФ увеличивается в случае высокой перфузии в базальных условиях, которая наблюдается на фалангах пальцев. Более подробное изучение этого явления показало, что при умеренных значениях перфузии среднее значение и

амплитуда пульсаций связаны линейно, при больших перфузиях имеет место насыщение, что приводит к снижению амплитуд пульсаций при дальнейшем росте средней перфузии. Такому свойству сигнала ЛДФ может быть два объяснения, первое – аппаратный эффект, связанный с нелинейностью передаточной функции (ЛДФ сигнал не пропорционален потоку крови при больших концентрациях эритроцитов в объеме зондируемой ткани), второе – перераспределение крови между элементами микроциркуляторного русла.

В численном моделировании мы использовали томографическое изображение кисти руки человека, по которому была построена сетка для методов конечных элементов. В данной модели были учтены различные ткани, из которых состоит кисть руки (кости, сухожилия, сосуды, мышцы). Новым в нашей модели был способ задания системы микроциркуляции, а именно использование приближения пористой среды. При этом проницаемость среды менялась со временем. Выполнен расчет скорости течения крови и поля температуры в покое и при контралатеральном холодном тесте. Показано, что модель в такой постановке воспроизводит экспериментальные результаты кожной термометрии [2].

Характерной чертой измерительного комплекса является возможность синхронного изучения перфузии ткани методом ЛДФ, которая пропорциональна скорости течения крови в зондируемом участке ткани, и объема крови в зондируемом участке методом ФПГ.

Ранее нами было показано, что глубокая задержка дыхания вызывает временной сдвиг волн ЛДФ и ФПГ. Для объяснения этого эффекта построена редуцированная модель и развито аналитическое описание гемодинамики в кровеносных сосудах. Особенностью кровеносной системы как волновода является то, что ее параметры изменяются на порядки на масштабах, сравнимых с длиной волны скорости течения, запускаемой сердцем. Для произвольного волновода в

такой ситуации следовало бы ожидать существенное отражение волны, в него поступающей, и невысокую эффективность проникновения волны в периферийную систему.

Хотя в поведении системы достоверно отслеживается наличие отражений волны от зоны бифуркации аорты, это отражение не так велико, как могло бы быть, и, по-видимому, свойства системы близки к таким, которые обеспечивают минимальное отражение. На этом основании естественно предположить приблизительную безотражательность кровеносной системы как волновода. Безотражательность волновода с распределенными параметрами требует согласованного изменения этих параметров, что существенно снижает неопределенности в параметрах математической модели системы.

В рамках безотражательного приближения для кровеносной системы получены соотношения между профилями волн объема и скорости в случае сосудов с произвольными свойствами упругости стенок и неоднородными вдоль сосуда суммарной площадью сечения сосудов и параметрами упругости. Более того, если гипотеза минимизации отражения верна, нарушения в состоянии сосудов должны иметь не только очевидные ранее последствия для кровеносной системы, но и увеличивать нагрузку на сердце, поскольку отраженная волна вмешивается в его работу. В дальнейшем запланировано детальное экспериментальное исследование связи ФПГ и ЛДФ.

Во время выполнения проекта исследована пространственная гетерогенность пульсаций микрокровотока и осредненных характеристик. Показано, что в целом реакция на локальный нагрев в трех различных точках (подушечка указательного пальца, подушечка большого пальца ноги, предплечье) имеет сходную тенденцию: в первые минуты нагрева происходит быстрая вазодилатация, вызванная аксон-рефлексом, далее степень ее снижается, после чего сосуды вновь расширяются в большей степени, чем во время

первой стадии вазодилатации. Повторная фаза вазодилатации вызвана синтезом оксида азота NO. Установлены референтные значения перфузии для здоровых людей в этих трех различных точках [3].

Показано, что энергия пульсаций кровотока значимо отличается в трех разных точках, что, по всей видимости, связано с тем, что амплитуда пульсаций в ЛДФ сигнале связана с его средним. Однако если рассмотреть спектр, нормированный на его полную мощность, то вклад пульсаций различных частот практически не отличается для трех различных морфологически точек, в которых были проведены измерения.

На основе полученных результатов можно сделать вывод о том, что методика оценки нарушения функционального состояния системы микрогемодинамики по спектральным характеристикам может быть применима к записям, произведенным в различных точках и для сравнения результатов необходимо проводить нормировку на полную мощность спектра.

Вопрос о происхождении колебаний микрокровотока в настоящее время является открытым. Если высокочастотные ритмы являются достаточно хорошо исследованными, в частности, в спектре выделяют колебания около 1 Гц, связанные с активностью сердца, и 0,3 Гц, связанные с дыханием, то вопрос о происхождении низкочастотных ритмов обсуждается в литературе. В частности, существуют различные точки зрения на возникновение 0,1 Гц пульсации микрокровотока, в ряде работ предпочтение отдается барорефлекторному механизму модуляции кровотока и, как следствие, появлению осцилляций с данной частотой в микроциркуляторном русле.

В других работах такие колебания связывают с активностью миоцитов, та-

ким образом, имеет место чисто локальный механизм регуляции кровотока. В данном проекте изучен вопрос о синхронизации колебаний кровотока в двух точках на расстоянии 3 см при локальном тепловом воздействии в одной из точек. Показано, что при невозмущенных условиях наблюдается высокая синхронизация колебаний на частоте 0,1 Гц, однако при тепловом воздействии, которое вызывает значительную вазодилатацию за счет местных регуляторных факторов, синхронизация значительно снижается, вплоть до уровня статистической значимости в фазу вазодилатации, вызванной синтезом оксида азота NO. Данный результат свидетельствует о местной регуляции 0,1 Гц колебаний за счет миогенного механизма регуляции сосудистого тонуса [4].

Применение комплекса исследовательских методик создает базу для внедрения технологий раннего выявления и мониторинга эндотелиальной дисфункции как прогностического фактора риска сердечно-сосудистой патологии, что создаст предпосылки к совершенствованию методов лечения и позволит повысить эффективность комплекса мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных с нарушениями микроциркуляции.

Построена, протестирована модель кисти руки человека, позволяющая учесть активные факторы регуляции микрокровотока. Полученные в расчетах результаты, описывающие свойства колебаний кожной температуры в зависимости от амплитуды и частоты колебаний кровотока, совпадают с экспериментальными данными. Использование такой модели и сравнение экспериментальных и теоретических результатов позволяет глубже понять физиологические особенности функционирования системы микроциркуляции.

Библиографический список

1. Frick P., Mizeva I., Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone // Biomedical Signal Processing and Control. – 2015. – Vol. 21. – P. 1–7.
2. Tang Y.-L., He Y., Shao H.-W., Mizeva I. Skin temperature oscillation model for assessing vasomotion of microcirculation // Acta Mechanica Sinica. – 2015. – Vol. 31. – № 1. – P. 132–138.

3. *Sorelli M., Bocchi L., Stoyneva Z., Mizeva I.* Location-dependent microvascular response to thermal stimulation // Program and abstracts of ESGCO biological oscillations. – Lancaster, April 10-14, 2016. – P. 176–177.
4. *Mizeva I., Airikh D.* Reaction of blood flow in microvessels on the local heating in patients with DM1 // Program and abstracts of ESGCO biological oscillations. – Lancaster, April 10-14, 2016. – P. 285–286.

**COMPLEX OF NONINVASIVE EXPERIMENTAL METHODS
FOR THE MICROCIRCULATORY SYSTEM MONITORING**

I.A. Mizeva¹, D.S. Goldobin¹, D.V. Airikh²

¹ *Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS*

² *Perm State National Research University*

The paper presents the results of an experimental study of the interrelation of measurable parameters which characterize the functional state of the blood microcirculation system. In particular, scale-by-scale correlation of signals, obtained by laser Doppler flowmetry (LDF) and photoplethysmography (PPG) is found, which means that spectral decomposition of PPG signals, as well as LDF ones can be used for the detection of microvascular abnormality. The interconnection of optical signals and skin thermometry both at rest and during a loading test is studied. It is shown that the source of temperature disturbances on the surface of the skin is, apparently, blood vessels, lying at a depth of approximately 2 mm. The synchronization of blood flow oscillations of the forearm skin at a distance of 3 cm is studied. It is shown that oscillations with a frequency of 0.1 Hz have high synchronization at rest, and under local heating which causes a local vasodilation reaction, the synchronization decreases to a statistically insignificant level.

Keywords: human blood microcirculation, laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, high resolution skin thermometry.

Сведения об авторах

Мизева Ирина Андреевна, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории физической гидродинамики, Институт механики сплошных сред УрО РАН (ИМСС УрО РАН), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1; e-mail: mizeva@icmm.ru

Голдобин Денис Сергеевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник группы динамики геологических систем, ИМСС УрО РАН; e-mail: denis.goldobin@gmail.com

Айрих Дарья Владимировна, магистр кафедры теоретической физики, Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ), 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15; e-mail: darya-vetrova@mail.ru

Материал поступил в редакцию 21.10.2016 г.