

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.79:616.12-008.331

Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией

П. А. Глазкова, С. А. Терпигорев, Д. А. Куликов,
Н. А. Иванова, А. А. Глазков

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Контактная информация:

Глазкова Полина Александровна,
ГБУЗ МО «МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского»,
ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8,
Москва, Россия, 129110.
Тел.: +7(495)681–89–84.
E-mail: polinikul@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
26.07.18 и принята к печати 05.12.18.*

Резюме

Актуальность. Развитие артериальной гипертензии (АГ) сопряжено с нарушениями кожной микроциркуляции крови. Лазерная доплеровская флоуметрия — объективный, количественный, инструментальный метод, позволяющий проводить оценку кожной микроциркуляции крови. Однако метод не нашел широкого клинического применения из-за высокой вариабельности показателей перфузии и небольшой величины различий этого показателя у здоровых людей и пациентов с АГ и, как следствие, низкой диагностической значимости. **Цель исследования** — обосновать подходы, позволяющие повысить информативность изучения кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Исследование было проведено на пациентах с АГ ($n = 13$, медиана возраста составила 60 (49; 63) лет) и молодых условно здоровых добровольцах без АГ ($n = 12$, медиана возраста — 26 (25; 27) лет). Измерение микроциркуляции крови осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии при помощи прибора ЛАКК-02. Регистрацию микроциркуляции на коже предплечья проводили в ходе окклюзионно-тепловой пробы. Для сравнения параметров в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Диагностическую точность метода при обратной классификации обследуемых по группам оценивали с применением ROC-анализа. **Результаты.** У пациентов с АГ медиана базовой перфузии составила 3,1 (1,84; 4,31) перфузионных единиц (ПЕ), у здоровых добровольцев 4,29 (3,66; 8,14) ПЕ ($p = 0,04$). Медиана площади под кривой микроциркуляции за 2 первые минуты нагрева у пациентов с АГ составила 1206,7 (813; 1449) ПЕ, у здоровых добровольцев 1552,3 (1310; 1624) ПЕ ($p = 0,035$). У здоровых добровольцев на фоне нагрева перфузия выросла на 596 % (386 %; 878 %), а у пациентов с АГ — всего на 265 % (180 %; 318 %) ($p = 0,01$). Относительный прирост перфузии в период постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом по сравнению с базовым уровнем у здоровых добровольцев составил 651 % (493 %; 999 %), а у пациентов с АГ — 302 % (182 %; 436 %) ($p = 0,005$). Таким образом, при сравнении средних параметров на каждом из участков пробы значимые различия были получены только для базовой перфузии. Однако при переходе от абсолютных параметров к относительным (анализ увеличе-

ния микроциркуляции на фоне вазодилатирующих воздействий в процентах) удалось достичь не только статистической значимости различий, но и 75 % чувствительности и 84,6 % специфичности методики при обратной классификации групп. **Заключение.** Применение физиологических (использование локального нагрева кожи предплечья со скоростью 2 °С в секунду, комбинация вазодилатирующих воздействий) и математических (переход от абсолютных к относительным значениям) подходов позволило увеличить информативность метода лазерной доплеровской флоуметрии и добиться повышения его чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови

Для цитирования: Глазкова П. А., Терпигорев С. А., Куликов Д. А., Иванова Н. А., Глазков А. А. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):74–83. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83

Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension

P. A. Glazkova, S. A. Terpigorev, D. A. Kulikov,
N. A. Ivanova, A. A. Glazkov
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
Moscow, Russia

Corresponding author:
Polina A. Glazkova,
Moscow Regional Research and
Clinical Institute ("MONIKI"),
61/2, building 8, Schepkin street,
Moscow, 129110 Russia.
Phone: +7(495)681–89–84.
E-mail: polinikul@mail.ru

*Received 26 July 2018;
accepted 5 December 2018.*

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is associated with impaired skin microcirculation. Laser Doppler flowmetry is an objective, quantitative, instrumental method that allows evaluating skin microcirculation. However, the method was not widely used clinically due to high variability of perfusion and small difference between healthy people and HTN patients and, as a consequence, low diagnostic significance. **Objective.** To provide the grounds for the approaches increasing the informative value of skin microcirculation measurement by laser Doppler flowmetry in HTN patients. **Design and methods.** The study involved HTN patients ($n = 13$, the median age was 60 (49; 63) years) and young otherwise healthy volunteers without HTN ($n = 12$, the median age 26 (25; 27) years). Microcirculation measurement was performed by laser Doppler flowmetry using LAKK-02 device. Registration of microcirculation on the forearm skin was carried out during the occlusion-heating test. The Mann-Whitney test was used to compare the parameters in two groups. The diagnostic accuracy of the method for the inverse classification of the subjects was evaluated using ROC analysis. **Results.** In HTN patients, the median baseline perfusion was 3,1 (1,84; 4,31) perfusion units (PU), in healthy volunteers — 4,29 (3,66; 8,14) PU ($p = 0,04$). The median area under the microcirculation curve for the first 2 minutes of heating in HTN patients was 1206,7 (813; 1449) PU $\times$ s, in healthy volunteers — 1552,3 (1310; 1624) PU $\times$ s ($p = 0,035$). In healthy volunteers, the heating increased the perfusion by 596 % (386 %; 878 %), and in HTN

patients perfusion increased only by 265 % (180 %; 318 %) ($p = 0,01$). The relative increase in perfusion during postocclusion hyperemia with continued heating compared with the baseline in healthy volunteers was 651 % (493 %; 999 %), and in HTN patients — 302 % (182 %; 436 %) ($p = 0,005$). Thus, when comparing the average parameters for each period in the occlusion-heating test, only basic perfusion showed significant differences. However, when changed from absolute to relative parameters (the increase in microcirculation in relation to the vasodilating effects), the difference was significant. Moreover, sensitivity achieved was 75 % and specificity — 84,6 % (the inverse classification of groups). **Conclusions.** The physiological (the local heating of the forearm skin at a rate of 2 degrees Celsius per second, a combination of vasodilating effects) and mathematical (the transition from absolute to relative values) approaches provided an increase of the informative value of the laser Doppler flowmetry, as well as its sensitivity and specificity.

Key words: hypertension, laser Doppler flowmetry, blood microcirculation

For citation: Glazkova PA, Terpigorev SA, Kulikov DA, Ivanova NA, Glazkov AA. Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):74–83. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83

Введение

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) применяется для исследования микроциркуляции крови с 1970-х годов [1]. Метод основан на зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного сигнала и анализе доплеровского сдвига частоты излучения, что отражает поток крови и лимфы в исследуемой области. Толщина слоя зондируемого лазером участка зависит как от характеристик исследуемой ткани, так и от длины волны лазерного излучения, и при исследовании кожных покровов в среднем составляет от 0,5 до 2 мм [2, 3]. Таким образом, применяемый метод позволяет количественно измерять скорость и объем кровотока в сосудах кожи. Параметры базовой кожной микроциркуляции характеризуются выраженной индивидуальной вариабельностью, то есть могут меняться в течение короткого периода времени у одного и того же пациента, а также существенно отличаться у разных людей [2]. В этой связи анализ кожной микроциркуляции часто проводят на основании результатов функциональных проб, отражающих особенности регуляции кровотока, что имеет большее клиническое значение. Как правило, при этом оценивают эффекты воздействия внешних вазоконстрикторных или вазодилаторных стимулов.

Известно, что развитие таких распространенных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, ассоциировано с поражением микроциркуляторного звена кровообращения [4, 5]. Таким образом, метод ЛДФ, позволяющий неинвазивно дать объективную количественную оценку кожной микроциркуляции, может быть полезен как для изучения патогенеза заболеваний, так и для клинического применения [6, 7].

Одна из перспективных возможностей использования этого метода — оценка микроциркуляции

у пациентов с АГ. АГ ассоциирована как с макроангиопатиями (поражения крупных сосудов — сонные артерии, аорта, периферические артерии и другие), так и с микроангиопатиями (поражения сосудов мелкого диаметра — капилляры, артериолы, венулы) [8–11]. Нарушения микроциркуляции, возникающие при АГ, с технической точки зрения наиболее удобно изучать при оценке кожного кровотока. Имеются данные, что АГ действительно ассоциирована с изменениями в капиллярах кожи [12], но до сих пор не решен вопрос, являются ли эти изменения первичными (то есть предшествуют началу гипертензии) или вторичными (то есть являются следствием длительного повышения артериального давления (АД)) [13–15].

Таким образом, в настоящее время существует необходимость создания информативного, легкоосуществимого, технически доступного, неинвазивного способа оценки кожной микроциркуляции у пациентов с АГ. Известно множество исследовательских работ, посвященных изучению кожной микроциркуляции у пациентов с АГ методом ЛДФ [15–18]. Однако данная методика не нашла широкого клинического применения, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью измерений, недостаточными различиями между группами, метрологическими и технологическими аспектами (отсутствие стандартизации, длительность проводимых проб) [19, 20]. Эти факторы в большинстве случаев не позволяют перейти от сравнения групп к оценке показателей микроциркуляции у отдельного пациента. В представленной работе мы изучили физиологические и математические подходы, которые могут повысить информативность измерений: применение локального температурного воздействия на кожу предплечья со скоростью нагрева 2 °С в секунду, комбинирование функциональных

воздействий и алгоритмы пострегистрационной обработки данных.

Цель исследования — обосновать подходы, позволяющие повысить информативность изучения кожной микроциркуляции методом ЛДФ у пациентов с АГ.

Материалы и методы

Работа была проведена на двух группах обследуемых: пациенты с АГ ($n = 13$, мужчины — 7, женщины — 6) и условно здоровые добровольцы ($n = 12$, мужчины — 2, женщины — 10). В первую группу были включены пациенты с установленной АГ 1–3-й степени, медиана возраста составила 60 (49; 63) лет (в таблице указаны критерии включения и невключения). С возрастом происходят изменения микроциркуляции, которые можно зарегистрировать методом ЛДФ [21]; таким образом, эта группа демонстрирует совместное влияние гипертонического и возраст-ассоциированного поражения микроциркуляции. В контрольную группу были включены здоровые молодые добровольцы без АГ, медиана возраста — 26 (25; 27) лет. Критерием включения в контрольную группу было отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ). Для исключения ИБС, ХСН проводился опрос на предмет наличия характерных болей в области сердца, одышки при физической активности, диагностика отсутствия АГ осуществлялась анамнестически (отсутствие эпизодов повышения АД). Такая возрастная разница двух групп обусловлена необходимостью исключить

в контрольной группе нарушения микроциркуляции, связанные с возрастом.

Измерение микроциркуляции осуществляли методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-02. Локальный нагрев проводили при помощи прибора ЛАКК-ТЕСТ (Россия, НПП «Лазма»). Данный прибор оснащен нагревательным элементом, способным поддерживать температуру на заданном значении в диапазоне от 5 до 50 градусов. Площадь поверхности нагревательного элемента модуля ЛАКК-ТЕСТ, контактирующая с кожей, составляет $\sim 2,27 \text{ см}^2$. После 15-минутной адаптации к температуре помещения пациент принимал сидячее положение, руки располагал на горизонтальной поверхности перед собой ладонями вниз (предплечья располагались на уровне сердца). На тыльной поверхности предплечья правой руки на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава по срединной линии фиксировали нагревательный элемент и в него устанавливали оптоволоконный датчик для измерения кожной микроциркуляции (нагревательный элемент имеет разъем для фиксации оптоволоконного датчика). Регистрацию микроциркуляции проводили в ходе выполнения окклюзионно-тепловой пробы. Первые 2 минуты проводилась регистрация базовой микроциркуляции, температура датчика нагрева в этот период составляла $32,2^\circ\text{C}$ для всех обследуемых (I интервал 0–120 секунд). После чего на 120-й секунде включали нагрев датчика до температуры $42 \pm 1^\circ\text{C}$ (скорость нагрева 2 градуса в секунду, время нагрева с $32,2$ до 42°C составляло ~ 5 секунд) (II интервал 120–420 секунд), через 5 минут после включения нагрева пережимали магистральные сосуды на обследуемой руке на 2 минуты путем

Таблица

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И НЕВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Критерии включения:

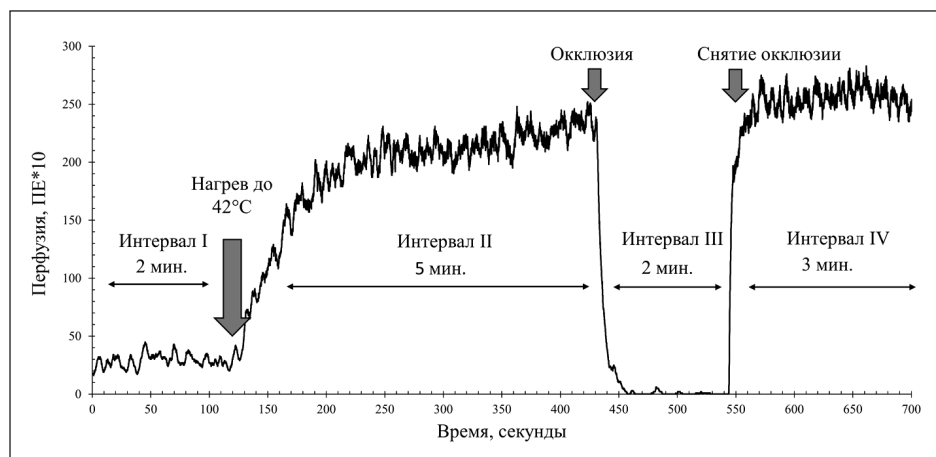
1. Верифицированная АГ 1–3-й степени

Критерии невключения:

1. Беременность;
2. Наличие сахарного диабета;
3. Наличие мерцательной аритмии;
4. Наличие заболеваний крови — тромбоцитопения, тромбоцитопатия, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в период обострения; анемия средней и тяжелой степени и другие;
5. Тромбозы сосудов в настоящий момент / в анамнезе или высокий риск тромбозов, системные заболевания сосудов, нарушение проходимости или выраженная ригидность артерий верхних конечностей;
6. Хроническая болезнь почек 4–5-й степени, стенокардия напряжения 3–4-го функционального класса, хроническая сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса;
7. Травмы верхних конечностей, исключающие компрессию, кожные заболевания на плече в стадии обострения;
8. Отказ пациента.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 1. Схема обследования, соотнесенная с примером измерения



Примечание: ПЕ — перфузионные единицы.

надувания манжеты тонометра на 50 мм рт. ст. выше систолического АД пациента (III интервал 420–540 секунд), на 540-й секунде давление в манжете тонометра резко спускали до 0 мм рт. ст., далее следовал период восстановления кровотока после прекращения окклюзии с продолжающимся нагревом (IV интервал 540–720 секунд). Схема обследования, соотнесенная с примером измерения, представлена на рисунке 1.

На каждом из интервалов выбирался репрезентативный участок кривой микроциркуляции длительностью не менее 30 секунд, отражающий максимальную перфузию для II и IV интервала и минимальную для III интервала, для каждого проанализированного участка вычисляли среднее значение перфузии, стандартное отклонение и коэффициент вариации, также для двух первых минут после включения нагрева вычисляли площадь под графиком (AUC 2 min).

Статистический анализ данных проводили в программе IBM SPSS Statistics v23 (IBM corp., USA). Для части количественных параметров распределение отличалось от нормального, в связи с чем при описании результатов приведены медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Для сравнения количественных параметров в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Диагностические характеристики метода при обратной классификации обследуемых по группам оценивали с применением ROC-анализа, площадь под ROC-кривой приведена с указанием 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ). Чувствительность метода рассчитывали как долю пациентов с АГ, классифицированных как больные, среди всех пациентов с АГ. Специфичность метода рассчитывали как долю обследуемых из контрольной группы, классифи-

цированных как здоровые, среди всех обследуемых контрольной группы.

Расчет необходимого числа наблюдений проводили в программе G*Power Version 3.1.9.2 (Kiel Universität, Germany). Величина эффекта (Effect size) была определена на уровне 1,28. Выбор такой величины эффекта обусловлен тем, что при этом значении уровень чувствительности и специфичности параметра в обратной классификации групп составит 90 %. Уровень вероятности ошибки первого рода был установлен на значении 0,05. Расчет показал, что при заданных характеристиках для достижения уровня мощности более 80 % (при сравнении групп с помощью критерия Манна–Уитни) в каждую группу достаточно включить по 12 пациентов [22].

В исследование вошли пациенты, проходившие госпитализацию на базе отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», а также добровольцы, не проходившие стационарного лечения. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 года) и был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (Протокол № 11 от 12 декабря 2017 года).

Результаты

У пациентов с АГ медиана базовой перфузии составила 4,29 (3,66; 8,14) перфузионных единиц (ПЕ), у здоровых добровольцев 3,1 (1,84; 4,31) ПЕ ($p = 0,04$). Оценка диагностической точности с применением ROC-анализа для обратной классификации обследуемых по группам показала, что площадь под ROC-кривой составила 0,744 (95 % ДИ 0,54–

0,94). При пороговом значении 3,64 чувствительность составила 76,9%, а специфичность — 75%.

Также выявлено статистически значимое различие площади под кривой микроциркуляции за 2 первые минуты нагрева (AUC 2 min), у пациентов с АГ медиана этого параметра составила 1206,7 (813; 1449) ПЕ × с, у здоровых добровольцев 1552,3 (1310; 1624) ПЕ × с ($p = 0,035$).

В ходе сравнения разницы перфузии до включения нагрева (интервал I) и после включения нагрева (интервал II) показано, что у здоровых добровольцев на фоне нагрева перфузия возрастает на 596% (386; 878), а у пациентов с АГ — всего на 265% (180; 318) ($p = 0,01$). При пороговом значении в 446% чувствительность составляет 75%, а специфичность — 84,6%. Площадь под ROC кривой составила 0,8 (95% ДИ 0,62–0,98) (рис. 2).

Анализ периода постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) показал статистически значимое увеличение перфузии в этот период по сравнению с периодом гипертермической вазодилатации (интервал II) в группе здоровых добровольцев ($p = 0,002$), однако это различие не было значимо в группе пациентов с АГ ($p = 0,075$). Разницы перфузии на интервале IV и на интервале II не различались в двух группах ($p = 0,810$).

Разница перфузии в период постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) и базовой перфузии (интервал I) у здоровых добровольцев составила 651% (493; 999),

а у пациентов с АГ — 302% (182; 436) ($p = 0,005$). Проведение ROC-анализа показало, что при пороговом значении в 542% чувствительность составила 75%, а специфичность — 84,6%, если же за пороговое значение выбрать 387%, то чувствительность повышается до 91,70%, а специфичность падает до 69,2%. Площадь под ROC-кривой составила 0,82 (95% ДИ 0,64–1) (рис. 3).

Обсуждение

Известно, что микрососудистые поражения при АГ включают в себя увеличение отношения толщины стенки к просвету сосудов, нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикторных влияний, разрежение сосудов, увеличение вязкости крови, замедление кровотока [9, 23]. Однако проведенное нами исследование показало значимо большую исходную перфузию у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами, что косвенно свидетельствует об увеличении скорости движения эритроцитов или их концентрации в обследуемом участке. В исследовании Е. В. Мордвиновой и соавторов (2014) также была выявлена тенденция к повышению уровня базальной перфузии в группе пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц [16]. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Уровень базовой микроциркуляции обладает диагностической значимостью, при пороговом значении 3,64 чувствительность составляет 76,9%, а специфичность — 75%, однако площадь под ROC-кривой оказалась равной 0,744 (95% ДИ

Рисунок 2. ROC-анализ для разницы плато тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции, выраженной в процентах

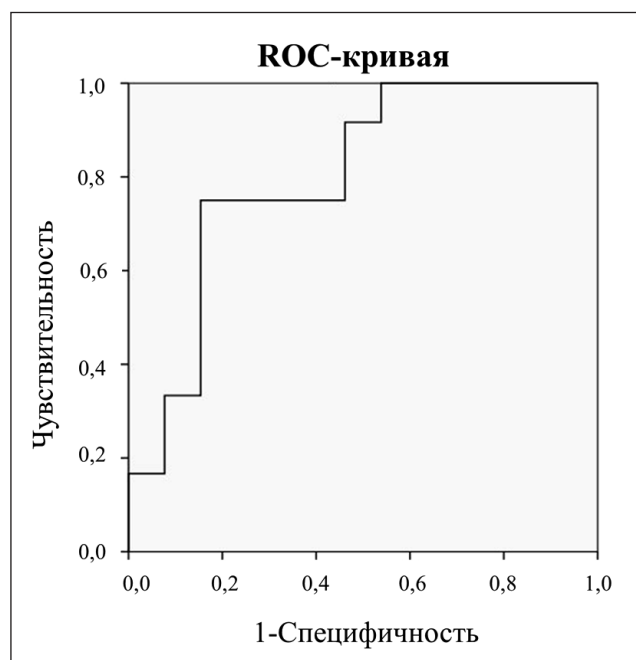
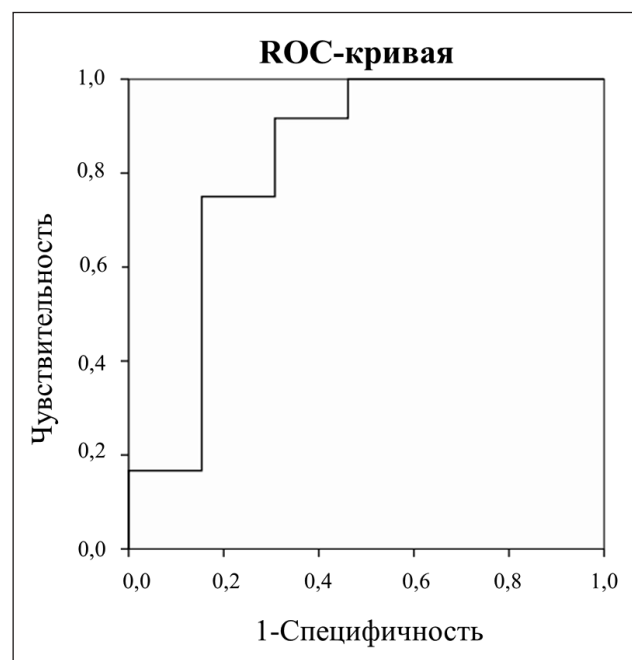


Рисунок 3. ROC-анализ для разницы плато окклюзионно-тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции, выраженной в процентах



0,54–0,94), что уступает площади под ROC-кривой, рассчитанной для разницы плато тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции и разницы плато окклюзионно-тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции.

Статистически значимых различий перфузии при сравнении других анализируемых интервалов в двух группах показано не было, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью данных параметров внутри групп. Для устранения данного фактора был предложен другой математический подход к пост-регистрационной обработке данных — вместо анализа перфузии в определенном интервале осуществлять сравнение разниц перфузий до и после воздействия. Другими словами, проводится анализ того, на сколько процентов от исходной величины то или иное воздействие приводит к изменению показателей микроциркуляции.

При использовании данного подхода было показано, что увеличение микроциркуляции на фоне нагрева статистически значимо больше у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ. Принято считать, что первоначальная вазодилатация при нагреве обусловлена невральными аксон-рефлекторными механизмами (активация сенсорных пептидергических волокон), дальнейшее же расширение сосудов связано с освобождением NO из эндотелия сосудов [2, 24]. Таким образом, тепловая проба направлена на выявление нарушений сенсорного звена нервной регуляции и эндотелиальной дисфункции (NO-зависимой вазодилатации) [24].

Анализ площади под кривой за первые 2 минуты нагрева демонстрирует быструю реакцию микроциркуляторного русла на включение нагрева и отражает способность сосудов к незамедлительному расширению в ответ на температурный стимул. Как было описано выше, первая фаза вазодилатации обусловлена в большей мере активацией сенсорных пептидергических волокон. Значимо большая величина этого параметра у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ, вероятно, может трактоваться как дисфункция сенсорных нервов. В большинстве исследовательских работ применяется существенно меньшая скорость нагрева [2, 25, 26], что требует большего периода времени для достижения заданной температуры и увеличивает время пробы. Именно поэтому получение значимых результатов при анализе микроциркуляции уже через 2 минуты после включения нагрева демонстрирует большой клинический потенциал методики. Стоит отметить, что, несмотря на высокую скорость нагрева, субъективно проба хорошо переносится пациентами.

Также крайне интересным физиологическим подходом является использование комбинированных функциональных воздействий. В данном случае применялось совместное воздействие сразу двух сильных вазодилатирующих факторов (нагрев и постокклюзионная гиперемия на IV интервале). Механизм температурной вазодилатации был описан выше, расширение сосудов на фоне постокклюзионной гиперемии происходит за счет большого количества разнообразных механизмов: вовлечение сенсорных нервов в аксональном рефлекторном ответе, действие местных медиаторов (в частности, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), кальций-зависимых калиевых каналов высокой проводимости (BKCa) [27, 28]; в отличие от тепловой вазодилатации, влияние эндотелиального NO в этом процессе минимально или отсутствует [29]. Известно, что реакция постокклюзионной гиперемии в коже снижена у пациентов с АГ и способна восстанавливаться после получения антигипертензивной терапии [30].

Нами было сделано предположение, что совместная активация разных механизмов вазодилатации за счет параллельного влияния двух факторов может приводить к существенному расширению сосудов за относительно короткий промежуток времени. Было показано, что у здоровых добровольцев увеличение микроциркуляции на фоне совместного влияния двух вазодилатирующих факторов приводит к значимо большему расширению сосудов, чем при воздействии только нагрева (сравнение интервала IV с интервалом II), у пациентов с АГ значимого увеличения перфузии на интервале IV по сравнению с интервалом II подтверждено не было, однако это могло быть обусловлено большой вариабельностью параметров перфузии в данной группе, что привело к большой величине ошибки первого рода (α) и отсутствию значимости различий.

Увеличение микроциркуляции на фоне постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) по сравнению с базовым уровнем микроциркуляции (интервал I) значимо больше у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ.

Очевидно, что у врачей нет необходимости дифференцировать здоровых молодых людей от пожилых больных АГ. Однако применение таких «поляризованных» групп позволило наглядно продемонстрировать возможность повышения информативности метода ЛДФ с помощью используемых подходов. На данном этапе работы мы не можем точно сказать, вызваны ли выявляемые нарушения АГ или возрастными изменениями, однако наш результат показывает возможность достижения высокой диа-

гностической значимости метода и демонстрирует потенциальную перспективность его применения не только в экспериментальной, но и в клинической медицине.

Ограничения исследования

Исследование имеет ограничение в связи с небольшим объемом анализируемых выборок. Объем включенных в исследование выборок достаточен для выявления существенных различий в микроциркуляции между группами (таких, которые позволят проводить обратную классификацию пациентов по группам на уровне чувствительности и специфичности 90 %) на уровне мощности 80 %, однако выявление более тонких различий требует существенно большего количества наблюдений. Как было сказано выше, различия в показателях микроциркуляции в данных полярных группах могут быть обусловлены не только АГ, но и другими факторами, например, возрастом.

Кроме того, группа пациентов с АГ является разнородной, как по возрасту, коморбидности и получаемой терапии, так и по стадии, степени и компенсации АГ; учитывая небольшой объем выборки, проанализировать влияние этих факторов на показатели микроциркуляции не представляется возможным. Это является важной задачей для последующих исследований.

Заключение

Результаты множества научных исследований, проведенных с применением ЛДФ, позволяют говорить о том, что у пациентов с АГ происходит изменение показателей микроциркуляции. К сожалению, несмотря на перспективные результаты исследований, неинвазивность и простоту использования, метод не получил распространения в практической медицине. По нашему мнению, в первую очередь это связано с тем, что, несмотря на статистически значимые различия, выявляемые при анализе групп, метод обладает низкой эффективностью для индивидуальной оценки микроциркуляции и в большинстве случаев не может помочь врачу в принятии клинического решения. Это обусловлено высокой вариабельностью показателей и небольшой величиной различий между абсолютными показателями перфузии у здоровых людей и пациентов с АГ. Кроме того, дизайн большинства экспериментальных работ предполагает длительное измерение микроциркуляции, что трудноосуществимо в условиях практической медицины.

В рамках данной работы нами были рассмотрены физиологические и математические подходы, позволяющие увеличить информативность метода ЛДФ.

Использование нагрева со скоростью 2 градуса в секунду позволяет добиться статистически значимых различий в перфузии уже за первые 2 минуты нагрева. Применение комбинации нескольких воздействий (нагрев и постокклюзионная гиперемия) позволяют усилить перфузию за короткий промежуток времени и оценивать состоятельность сразу нескольких механизмов вазодилатации.

Дополнительная математическая обработка результатов измерений — переход от абсолютных к относительным значениям, анализ площади под кривой нагрева также позволили повысить эффективность методики.

Использование этих подходов позволило достигнуть чувствительности 75 % и специфичности 84,6 % для метода ЛДФ в обратной классификации групп (изменение диагностического порога для повышения перфузии в интервале IV позволяет добиться чувствительности 91,7 % и специфичности 69,2 %), в то время как простое сравнение медиан микроциркуляции не позволило добиться даже значимых различий по всем интервалам, кроме I.

Таким образом, применение новых физиологических и математических подходов позволяет существенно повысить информативность метода ЛДФ. В будущем это может быть использовано в экспериментальной фармакологии, а также в практической медицине для оценки риска развития осложнений и контроля эффективности лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol.* 1972;11(11):936–944.
2. Кругаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом «Либроком», 2013. 496 с. ISBN 978-5-9710-3329-5. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. M.: Book house "LIBROKOM", 2013. 496 p. ISBN 978-5-9710-3329-5. In Russian].
3. Anderson RR, Parrish JA The optics of human skin. *J Invest Dermatol.* 1981;77(1):13–19. doi:10.1111/1523-1747.ep12479191
4. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology.* 2013;50(5–6):241–255. doi:10.3233/BIR-13064
5. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascular Pharmacology.* 2017;90:1–7. doi:10.1016/j.vph.2017.01.004
6. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине:

проблемы и перспективы. Альманах клинической медицины. 2016;44(2):249–259. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259 [Lapitan DG, Rogatkin DA. Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects. Almanac Clin Med. 2016;44(2):249–259. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259. In Russian].

7. Shepherd AP, Öberg PÅ. (Eds.) Laser-Doppler blood flowmetry. Springer Science & Business Media. 2013;107:394. doi:10.1007/978-1-4757-2083-9

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151

9. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. Hypertension. 2014;32(2):216–224. doi:10.1097/HJH.0000000000000021

10. Rizzoni D, De Ciuceis C, Salvetti M, Paini A, Rossini C, Agabiti-Rosei C et al. Interactions between macro- and microcirculation: are they relevant? High Blood Press Cardiovasc Prevent. 2015;22(2):119–128. doi:10.1007/s40292-015-0086-3

11. Tzani G, Dimopoulos S, Manetos C, Koroboki E, Manios E, Vasileiadis I et al. Muscle microcirculation alterations and relation to dipping status in newly diagnosed untreated patients with arterial hypertension — a pilot study. Microcirculation. 2017;24(7):12384. doi:10.1111/micc.12384

12. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients. Curr Hypertens Rep. 2015;17(5):33. doi:10.1007/s11906-015-0543-3

13. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension. 1999;34(4):655–658. doi:10.1161/01.HYP.34.4.655

14. Antonios TF. Microvascular angina in essential hypertension. Chest Pain with Normal Coronary Arteries. Springer London. 2013. P.121–126.

15. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest. 1997;99(3):1873–1879. doi:10.1172/JCI119354

16. Мордвинова Е. В., Ощепкова Е. В., Федорович А. А., Рогоза А. Н. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):18–27. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogoza AN. Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2014;13(4):18–27. In Russian].

17. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2010;9(1):49–60. In Russian].

18. Gryglewska B, Gluszevska A, Zarzycki B, Dzieza-Grudnik A, Fedyk-Lukasik M, Major P et al. Post occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation in extremely obese hypertensive

and non-hypertensive patients after bariatric surgery. Hypertension. 2017;35: e243. doi:10.1097/01.hjh.0000523704.64968.64

19. Рогаткин Д. А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo. Лекция. Медицинская физика. 2017;4:75–93. [Rogatkin DA. Physical foundations of modern optical methods for studying microhemodynamics in vivo. Lecture. Medical physics. 2017;4:75–93. In Russian].

20. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А., Балашова Н. В., Куликов А. В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017;20(4):279–285. doi:10.14341/DM8014. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. Diabetes Mellitus. 2017;20(4):279–285. doi:10.14341/DM8014. In Russian].

21. Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ et al. Role of sensory nerves in the rapid cutaneous vasodilator response to local heating in young and older endurance-trained and untrained men. Experimental Physiology. 2011;96(2):163–170. doi:10.1113/expphysiol.2010.055434

22. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods. 2007;39:175–191. doi:org/10.3758/BF03193146

23. Кириченко Л. Л., Шарандак А. П., Цека О. С., Королев А. П., Вострякова О. В., Вашева Ж. И. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4 (4):21–28. [Kirichenko LL, Sharandak AP, Tseka OS, Korolev AP, Vostryakova OV, Vasheva ZhI et al. Vascular and platelet hemostasis and microcirculation in arterial hypertension patients. Cardiovasc Ther and Prevent. 2005;4 (4):21–28. In Russian].

24. Brunt VE, Minson CT. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. J Appl Physiol. 2011;111(1):5–7. doi:10.1152/japplphysiol.00544.2011

25. Choi PJ, Brunt VE, Fujii N, Minson CT. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia. J Appl Physiol. 2014;117 (3):277–283. doi:10.1152/japplphysiol.01397.2013

26. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2017;16 (1):1–12. doi:10.1186/s12933-016-0487-1

27. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. Microvasc Res. 2010;79(2):102–108. doi:10.1186/s12933-016-0487-1

28. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. Physiology. 2007;585(1):295–303. doi:10.1113/jphysiol.2007.143867

29. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. J Appl Physiol. 2003;95 (2):504–510. doi:10.1152/japplphysiol.00254.2003

30. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. Hypertension. 2011;29(8):1569–1576. doi:10.1097/HJH.0b013e328348b653

Информация об авторах

Глазкова Полина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Терпигорев Станислав Анатольевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Куликов Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Иванова Надежда Андреевна — доктор медицинских наук, старший лаборант отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Глазков Алексей Андреевич — научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского».

Author information

Polina A. Glazkova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Medical and Physical Research, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Stanislav A. Terpigorev, MD, PhD, DSc, Head, Profpathology and Medical Examination Unit, Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Dmitriy A. Kulikov, MD, PhD, Academic Secretary, Associate Professor, Endocrinology Department, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Nadezhda A. Ivanova, MD, PhD, DSc, Senior Lab Assistant, Department of Occupational pathology and Medical Examination, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Alexey A. Glazkov, MD, Researcher, Laboratory of Medical and Physical Research, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI").