

Физиологический разброс индивидуальных параметров микроциркуляции крови как источник ошибок в неинвазивной медицинской спектрофотометрии

Д.С. Макаров, Д.А. Рогаткин
ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Введение. Проблема микроциркуляции, связанная с выявлением фундаментальных закономерностей кровотока и лимфотока в микрососудах, на сегодняшний день привлекает внимание исследователей-медиков, биологов и врачей самых разных специальностей. Ее сложность и актуальность можно объяснить тем, что она охватывает множество взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм, играющих важную роль в поддержании гомеостаза всех систем организма человека и животных. Поэтому совершенствование методов исследования функционального состояния микроциркуляторного русла представляет собой одно из важнейших направлений для теоретической и практической медицины [1].

Среди новых оптических методов исследования системы микроциркуляции крови можно выделить такие неинвазивные методы, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [2] и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) [3]. Важной особенностью ЛДФ является возможность получения *in vivo* всего спектра ритмических процессов в микрососудах, от пульсовых ритмов, до циркадных [4]. Преимущества методов ОТО заключаются в возможности *in vivo* оценивать динамику транспорта и потребления кислорода в системе микроциркуляции крови [5]. Однако до последнего времени вопросы метрологии таких измерений оставались за рамками поля зрения исследователей [6]. Молчаливо предполагалось, что раз в клинических экспериментах обнаруживается разница в средних показателях в норме и при патологиях в обследуемых группах испытуемых, то данные методов ОТО и ЛДФ в рамках выявленной разницы могут применяться для постановки и уточнения индивидуального диагноза. Между тем, без исследования вопросов точности, достоверности, сходимости, воспроизводимости и погрешности результатов измерений в ОТО и ЛДФ такой вывод делать преждевременно. Не очень понятным оказывается вопрос доверительного интервала значимости различий для каждого конкретного пациента. В частности, одним из важнейших вопросов является возможный нормальный физиологический разброс параметров микроциркуляции крови от индивидуума к индивидууму и их вариабельность в течение суток, недель, месяцев и т.д.

В литературе встречаются упоминания по большой вариабельности ЛДФ-сигнала. В [7] указывается на изменение ЛДФ-граммы у одного и того же пациента в разное время суток, в различные дни и недели, что связано с временной изменчивостью перфузии ткани, причем эти изменения могут достигать 2-4 раз. В то же время существует упоминание об индивидуальном разбросе относительных величин ЛДФ-сигнала, который составлял по данным авторов всего от 4 до 19 % в зависимости от локализации датчика анализатора [2]. Однако более развернутых и точных количественных данных по физиологическому разбросу параметров микроциркуляции, особенно параметров ОТО, в литературе нам найти не удалось. Поэтому, поскольку у нас есть необходимое оборудование, а также результаты обследований большого количества испытуемых за период 2000-2010гг., включая условно здоровых добровольцев, мы решили частично попытаться восполнить указанный теоретический пробел и ответить на вопрос об индивидуальном физиологическом разбросе показателей ЛДФ и ОТО в норме.

Методика исследования и аппаратура. В своих исследованиях в качестве основных приборов для исследования системы микроциркуляции крови мы используем

лазерные анализаторы ЛАКК-01, ЛАКК-02 и ЛАКК-ОП [8] и неинвазивный тканевой оксиметр «Спектротест». Новый анализатор ЛАКК-ОП, предназначенный для врачей общей практики, был впервые испытан в лаборатории медико-физических исследований МОНИКИ в начале 2010г. Им определяются следующие основные параметры: перфузия (ПМ) тканей кровью в покое; среднее арифметическое значение перфузии (индекса микроциркуляции) – М; среднеквадратичное отклонение (СКО) – σ ; уровень тканевой сатурации оксигемоглобина S_tO_2 ; уровень объёмного кровенаполнения ткани V_t ; индекс дыхательной пробы (ИДП) в режиме дыхательного теста, определяемый по формуле $ИДП=100\%(M-ПМ_{\min})/M$, где М – среднее значение перфузии до вдоха, $ПМ_{\min}$ – минимальное значение перфузии в момент задержки дыхания; резерв капиллярного кровотока в режиме «окклюзионная проба» - $РКК=100\%(ПМ_{\max}/M)$, где $ПМ_{\max}$ – максимальное значение перфузии в фазе постокклюзионной гиперемии.

В нашем исследовании принимали участие два человека безотягощённого сердечно-сосудистого анамнеза – авторы данной публикации – мужчины возраста 28-48 лет. Первая часть исследования носила ретроспективный характер и касалась сбора и анализа диагностических данных для одного из авторов, полученных на анализаторах серии ЛАКК-01-02 и оксиметрах «Спектротест» в течение последних 6 лет. Измерения проводились на коже подушечки указательного пальца левой руки. При этом не существовало строгой последовательности и периодичности этих измерений, просто время от времени с автора записывались данные в покое или при выполнении разных нагрузочных функциональных тестов в тех или иных исследовательских и/или демонстрационных целях. Эта часть исследований позволила проанализировать долговременную вариабельность параметров микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции у одного испытуемого на отрезке времени в 6 лет при случайной выборке момента времени измерения.

Вторая часть исследований была направлена на изучение кратковременного физиологического разброса показателей у одного испытуемого в течение 10 дней, ежедневно в одно и то же время (10 часов утра), чтобы исключить циркадные ритмы кровообращения. Исследования проводились на приборе ЛАКК-ОП. Датчик устанавливался на второй палец левой руки, и все показатели записывались с ладонной поверхности дистальной фаланги пальца. Записывались данные микроциркуляции в состоянии покоя (режим «фоновая запись» продолжительностью 6 минут), в режиме «дыхательная проба» (запись показателей при кратковременной задержке дыхания в течение 15 секунд, общее время теста 1 минута), а также окклюзионная проба с пережатием плечевой артерии (длительность окклюзии 3 минуты, продолжительность всего теста – 6 минут).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты исследований наглядно представлены в таблицах 1-2 и на рис. 1.

Таблица 1.

Статистические результаты по методам ЛДФ и ОТО при многократных повторяющихся измерениях на анализаторе ЛАКК-ОП в течение 10 дней

Локализация	Статистические параметры	Измеряемые параметры			Вычисляемые параметры, %	
		М, пф. ед.	S_tO_2 , %	V_t , %	ИДП	РКК
Второй палец левой руки	М	18,42	83,15	10,68	17,33	138,35
	σ	7,04	6,44	3,22	33,22	23,43
	$\delta=100(\sigma/M)$, %	38,21	7,75	30,15	191,73	16,94

Таблица 2.

Результаты разброса индивидуальных показателей по методам ЛДФ и ОТО за время 6 лет

Локализация	Статистические параметры	Измеряемые параметры			Вычисляемые параметры, %
		М, пф. ед.	S_tO_2 , %	V_r , %	РКК
Второй палец на правой руке	М	17,67	88,75	10,09	136,73
	σ	4,71	8,31	3,87	17,77
	$\delta=100(\sigma/M)$, %	26,69	9,36	38,35	12,99

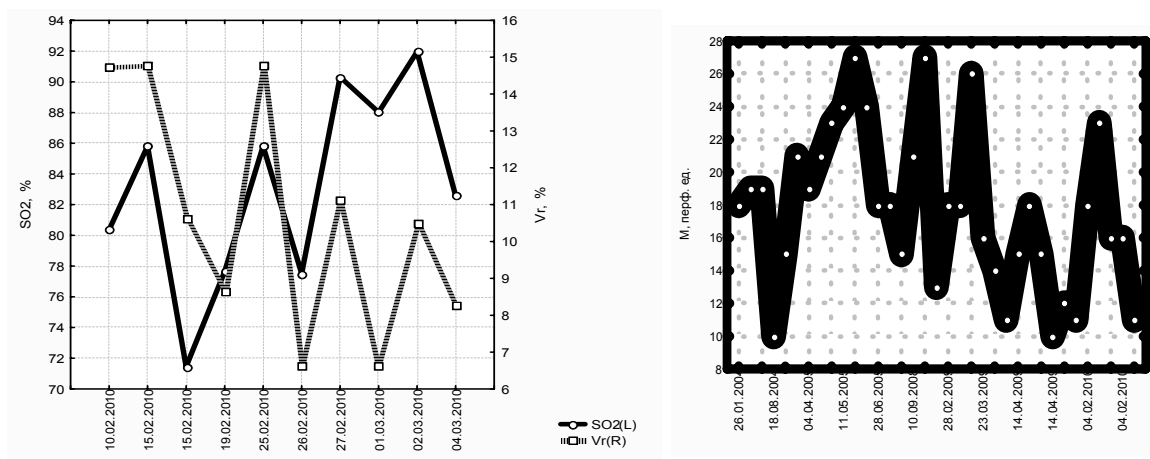


Рис. 1. Наглядный индивидуальный разброс данных S_tO_2 и V_r при многократно повторяющихся измерениях на анализаторе «ЛАКК-ОП» в течение 10 дней (слева) и индивидуальный разброс показателя средней перфузии (М) у испытуемого за время наблюдения 6 лет (справа).

Из представленных результатов можно видеть, что в наименьшей степени индивидуальной физиологической изменчивости подвержен показатель тканевой сатурации оксигемоглобина смешанной крови S_tO_2 . Его разброс в среднем не превышает $\pm 10\%$. В большей степени вариабельность зафиксирована для индекса дыхательной пробы (ИДП) в $\delta = 191\%$. Следует отметить, что такие показатели как М, S_tO_2 и V_r являются медико-биологическими параметрами, которые сразу регистрируются прибором, а индекс дыхательной пробы (ИДП) и резерв капиллярного кровотока (РКК) – это вычисляемые параметры по результатам нагрузочных проб. Данные параметры вычисляются после проведения проб, и, в связи с тем, что во время проведения проб могут возникать ошибки методического характера (не глубокий вдох, сдувание манжеты тонометра во время проведения пробы, медленное нагнетание воздуха в манжету и т.п.), которые носят случайный характер, в этих результатах может содержаться большая дополнительная погрешность измерений. Однако если методически проба выполняется корректно, то индивидуальный физиологический разброс результатов измерений с использованием проб оказывается в общем случае меньше разброса показателей М и V_r . Это можно видеть на примере окклюзионной пробы и параметра РКК. Т.е. метрологически более надежными и достоверными оказываются результаты окклюзионной пробы.

Выводы. Человек, как объект диагностики параметров микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции крови, является в общем случае динамически изменчивой системой с широким диапазоном физиологического разброса показателей в норме, измеряемых *in vivo* методами ЛДФ и ОТО. Относительный физиологический разброс результатов измерений в ЛДФ и ОТО находится в диапазоне не менее $\pm 30\%$ по уровню σ (СКО) от среднего измеренного значения каждого параметра. Если же принимать, как это обычно принято в измерениях в медицине, доверительную

вероятность безошибочного результата в 95%, т.е. оценивать результат по уровню 2σ , теоретический физиологический разброс возрастает до $\pm 60\%$, что может поставить под сомнение ряд результатов других авторов по дифференциальной диагностике норма/патология по критериям, различающимся между собой на меньшую величину. Выходом из такой ситуации сегодня, по мнению авторов, является такая диагностическая схема исследования, которая включает в себя обязательное измерение величин в симметричных точках тела, а также измерения изменений показателей в ответ на предъявление стимулов различной природы (физических, химических). Диагностические критерии по результатам функциональных нагрузочных проб на систему микроциркуляции крови, выполнение которых может быть методически строго нормировано и регламентировано, в частности по результатам окклюзионного теста, оказываются более метрологически надежными и достоверными в сравнениями с данными исследований параметров в фоновых (базовых) тестах без нагрузок.

Представленная работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 08-02-00769а.

Библиографический список.

1. Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // Сб. статей: Методология флоуметрии, 1999. стр.9-14.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.
3. Афанасьев А.И., Рогаткин Д.А., Сергиенко А.А., Шумский В.И. Методики и аппаратура неинвазивной оптической тканевой оксиметрии / В сб. «Голография: Фундаментальные исследования, инновационные проекты и нанотехнологии» // Материалы XXVI школы по когерентной оптике и голографии. /// Под. Ред. Малова А.Н. – Иркутск: Изд-во «Папирус», 2008. – 505-513с.
4. Чуян Е.Н. и др. Активные механизмы регуляции процессов микроциркуляции: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона // Физика живого, Т. 16, №1, 2008. С.82-90
5. Горенков Р.В., Рогаткин Д.А., Карпов В.Н. и др. Практическое руководство по применению прибора «Спектротест» в типовых задачах различных областей медицины (Пособие для врачей) / Под общей ред. д.м.н. Горенкова Р.В. – Москва-Фрязино: ФГУП НПП «Циклон-Тест», 2007. – 66с.
6. Лапаева Л.Г., Рогаткин Д.А., Быченков О.А. Разработка системы метрологического обеспечения неинвазивной медицинской спектрофотометрии: основные задачи и этапы. // В сб. «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии: Доклады 8-й межд. научн.-техн. конф. ФРЭМЭ-2008», Кн. 2. – Владимир: Собор, 2008. – стр. 83-86.
7. Сидоров В.В., Ронкин М.А., Максименко И.М. и др. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника, 2003, №12, С. 26 – 35.
8. Анализатор лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП. – М.: ООО «ЛАЗМА», 2010. С. 16.

Physiological deviation of individual blood microcirculation parameters as a source of errors in noninvasive medical spectrophotometry

D.S.MAKAROV, D.A.ROGATKIN

«MONIKI» named after M.F.Vladimirskiy email: rogatkin@monikiweb.ru

Physiological deviation of individual blood microcirculation parameters have been studied in laser Doppler flowmetry (LDF) and tissue reflectance oximetry (RTO). The long-term observations for 6 years as well as a short-term one within the 10 days were conducted in two healthy volunteers. It was found that the relative physiological deviations of results in LDF and RTO are located in the range of not less than $\pm 30\%$ of the average measured value for each parameter. Diagnostic criteria based on functional stress testing on blood microcirculation system, the implementation of which can be methodically regulated, in particular after the occlusion test, are more significant and metrological reliability in comparison with data without stress testing.