

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

*На правах рукописи*

**КУЛИКОВ**

**Дмитрий Александрович**

**НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ,  
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СИСТЕМНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ  
МИКРОСОСУДОВ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

**Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Палеев Филипп Николаевич**

**Москва – 2020 г.**

**Оглавление**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (обзор литературы)</b>	16
<b>1.1 Морфология и физиология системы микроциркуляции</b>	18
<b>1.2 Патогенез микрососудистой дисфункции при ССЗ и СД</b>	21
<b>1.3 Методы изучения микроциркуляции при заболеваниях внутренних органов</b>	25
<b>1.4. Современные неинвазивные методы оценки микроциркуляции кожи при заболеваниях внутренних органов</b>	29
<i>1.4.1 Капилляроскопия</i>	30
<i>1.4.2. Видеокапилляроскопия</i>	32
<i>1.4.3. Термография</i>	33
<i>1.4.4. Измерение транскутанного напряжения кислорода</i>	35
<i>1.4.5. Фотоплетизмография</i>	36
<i>1.4.6. Ортогональная поляризационная спектроскопия</i>	38
<i>1.4.7. Ближняя инфракрасная спектроскопия</i>	39
<i>1.4.8. Спектрофотометрия обратного рассеивания</i>	40
<i>1.4.9. Оптическая когерентная томография</i>	41
<i>1.4.10. Лазерная доплеровская флоуметрия</i>	42
<i>1.4.11. Лазерная доплеровская визуализация</i>	47
<i>1.4.12. Лазерная контрастная спекл-визуализация</i>	48
<i>1.4.13. Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия</i>	48
<b>1.5. Функциональные пробы</b>	52
<b>1.6. Изучение микроциркуляции при заболеваниях внутренних органов: текущее состояние и перспективы</b>	55
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	58
<b>2.1. Общий объем работы, дизайн исследований, критерии включения и не включения</b>	58
<b>2.2. Характеристика пациентов и условно здоровых добровольцев, включенных с исследованием</b>	62

<b>2.3. Общие методы обследования</b>	66
<b>2.4. Специальные методы обследования: оборудование и методика проведения исследования</b>	69
2.4.1. <i>Лазерная доплеровская флоуметрия</i>	69
2.4.2. <i>Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия</i>	74
<b>2.5. Методы статистического анализа</b>	80
<b>ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b>	82
<b>3.1. Метрологические и технологические аспекты применения метода ЛДФ</b>	82
<b>3.2. ЛДФ у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</b>	101
<b>3.3. ЛДФ у пациентов с сахарным диабетом</b>	109
<b>3.4. ЛДФ при прогнозировании серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий</b>	115
<b>3.5. Заключение по главе</b>	122
<b>ГЛАВА 4. НЕКОГЕРЕНТНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ФЛУКТУАЦИОННАЯ ФЛОУМЕТРИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ</b>	124
<b>4.1. Теоретические предпосылки дальнейшего развития ЛДФ (от ЛДФ к НОФФ)</b>	124
<b>4.2. Базовые показатели состояния микрососудов</b>	129
4.2.1. <i>Оценка регуляции тонуса сосудов</i>	129
4.2.2. <i>Оценка состояния сосудов</i>	133
<b>4.3. Показатели состояния микрососудов при нарушениях микроциркуляции</b>	135

<b>ГЛАВА 5. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ АППАРАТНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ</b>	150
<b>5.1. Стандартизация значений параметров</b>	150
<b>5.2. Определение референсных значений</b>	152
<b>5.3. Диагностический критерий тяжести поражения микроциркуляторного русла</b>	162
<b>5.4. Аппаратная реализация метода некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии</b>	171
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	178
<b>ВЫВОДЫ</b>	195
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	197
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	199
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	203

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Медицинское, социальное, экономическое бремя хронических заболеваний внутренних органов во всех уголках земного шара велико и имеет тенденцию к усилению. Так, почти у трети населения мира диагностировано два и более хронических заболевания; при этом частота встречаемости хронических заболеваний внутренних органов достигает почти 60% в развитых странах [93; 130; 186].

Важным звеном патогенеза таких социально-значимых заболеваний, как заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет, а также менее часто встречающихся хронических заболеваний внутренних органов (например, аутоиммунные заболевания, системные васкулиты, патологии дыхательной системы и др.) является нарушение работы микроциркуляторного русла, что ассоциировано с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, поражением органов мишеней (сердце, почки и др.), преждевременной смерти [66; 169; 175]. Под микроциркуляторным руслом понимают совокупность сосудов диаметром менее 100–150 мкм; под микроциркуляцией - процесс движения крови по сосудам малого диаметра, относящимся к микроциркуляторному руслу, которое составляет около 99% всех сосудов в теле взрослого человека [137]. К данным сосудам относят артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, лимфатические сосуды и артериовенозные шунты. Согласно «функциональному» определению, к микроциркуляторному руслу относятся все сосуды, склонные к вазоконстрикции в ответ на повышение системного АД [92].

Недостаток фундаментальных знаний и прикладных разработок в исследованиях функционирования сосудов мелкого диаметра, а также высокая распространенность заболеваний, связанных с нарушениями микроциркуляции, диктуют необходимость дальнейших изысканий этиологии и патогенеза этих заболеваний, механизмов вовлечения в патологический процесс микроциркуляции как мишени для терапии и профилактики возможных осложнений. Это позволит не только повысить качество жизни и выживаемость данных пациентов, но и снизить общие

издержки системы здравоохранения, связанные с оказанием им медицинской помощи [67; 104].

Установлено, что состояние кожной микроциркуляции ассоциировано с таковым в других органах и тканях и является интегральным индикатором состояния системной микроциркуляции, что дает возможность использовать кожу как модельный орган для оценки нарушений микроциркуляции при патологиях внутренних органов [12; 44; 137; 175; 195]. Кожные покровы и слизистые представляются самым доступным и предпочтительным органом для оценки состояния микроциркуляторного русла, в том числе и потому, что предоставляют исследователю возможность использования неинвазивных методов диагностики.

Известно множество неинвазивных технологий для оценки состояния микроциркуляторного русла кожи при патологиях внутренних органов. Ни один из них не нашел поистине широкого клинического применения ввиду различных причин: технических, метрологических, экономических и пр. Между тем, ограниченная клиническая информативность была продемонстрирована для таких методов как капилляроскопия и видеокапилляроскопия, термография, измерение транскутанного напряжения кислорода ( $T_{\text{ср}}\text{O}_2$ ) и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Кроме того, по мнению некоторых авторов фотоплетизмография, ортогональная спектральная поляризация, ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), спектрофотометрия отражения ткани и оптическая когерентная томография (ОКТ), которые применяются преимущественно в научных исследованиях, имеют перспективы клинического применения [137; 138; 195].

На сегодняшний день, вероятно, одним из наиболее изученных и применяемых методов для неинвазивной оценки системы кожной микроциркуляции является лазерная доплеровская флоуметрия. Однако стоит отметить, что наибольшую востребованность метод приобрел все же в научных, а не практико-ориентированных (клинических) работах. Для повышения информативности и воспроизводимости результатов ЛДФ сегодня часто используются функциональные тесты. В литературе описано использование фармакологических, постуральных, окклюзионных, температурных электростимуляционных, дыхательных проб [195].

Несмотря на активное развитие технологий оценки микроциркуляции при различных патологиях внутренних органов и большое количество исследований посвященных этой теме и опубликованных в последние 40 лет, изучение микроциркуляции преимущественно остается научным вопросом и не находит реального клинического приложения. В первую очередь это связано со сложностью объекта исследования – микроциркуляторного русла.

К общим недостаткам современных технологий стоит отнести высокую межиндивидуальную и индивидуальную вариабельность результатов, низкую чувствительность к ранним (субклиническим) изменениям микроциркуляции, получение неколичественных данных или относительных величин, техническая сложность приборов, длительность диагностики и калибровки, а также зачастую высокую стоимость и большие габариты. Кроме того, большинство приборов (и функциональных проб) не стандартизовано, отсутствуют единые руководства и алгоритмы сбора и пострегистрационной обработки данных [27; 137; 138].

Развитию научно-практического направления по мониторингу состояния микроциркуляторного русла может послужить разработка новых методов диагностики. Так, некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия является новым перспективным методом неинвазивной оценки кожной микроциркуляции (метод разработан сотрудниками лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Метод основан на близких лазерной доплеровской флоуметрии принципах, позволяет регистрировать параметры кожной микроциркуляции крови с использованием функциональных тестов и при этом лишен ряда ограничений, присущих лазерной доплеровской флоуметрии. При реализации некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии происходит зондирование биоткани световым лучом при помощи светодиодов, затем запись колебаний обратно рассеянного сигнала, ассоциированного с микрокровоотоком, в диапазоне частот от 0 до 20 Гц. В конечном итоге происходит автоматический расчет среднеквадратичного значения переменной составляющей сигнала, на основании специальной математической формулы [14; 119].

Разработка комплексных подходов, включающих использование новых методов, создание и стандартизацию информативных алгоритмов регистрации, обработки, анализа данных о состоянии системы микроциркуляции кожи, предоставит новые фундаментальные знания о работе микроциркуляторного русла, о патогенезе хронических заболеваний внутренних органов и их осложнений, о перспективах профилактики и повышения эффективности их лекарственной терапии. Эти результаты послужат основой для создания новых образцов оборудования и позволят решить проблему мониторинга состояния микрососудистого русла у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов.

Ограничения существующих методов оценки микроциркуляции, появление новых перспективных методов, а также сохраняющаяся значительная потребность во внедрении этих методов в клиническую практику определяет большую актуальность данной работы и стала основанием для ее проведения.

**Цель исследования** – разработка и патогенетическое обоснование использования новых подходов к оценке состояния микрососудистого русла у пациентов терапевтического профиля с применением неинвазивных технологий.

**Задачи исследования:**

1. Изучить возможности использования параметров микроциркуляции, отражающих состояние микрососудистого русла кожи, при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Исследовать диагностические возможности нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии в оценке микроциркуляторных нарушений.

3. Предложить новые диагностические подходы для комплексной оценки состояния кожной микроциркуляции у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском.

4. Разработать алгоритм диагностики микроциркуляторных нарушений на основании комплексной оценки состояния микрососудистого русла.

5. Определить перспективы использования разработанных алгоритма и диагностических подходов в научных исследованиях, при обследовании и лечении пациентов терапевтического профиля.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Изучению микроциркуляции при различных заболеваниях посвящены исследования многих научных групп. Помимо фундаментального значения, вопросы, поднимаемые в этих работах актуальны для клинической практики: нарушения в системе микрососудов, являются значимым звеном патогенеза инвалидирующих состояний в пульмонологии, кардиологии, диабетологии и др.

Всё большее внимание учёных уделяется именно кожной микроциркуляции: с одной стороны, кожная отражает состояние системной микроциркуляции, с другой – микрососуды, расположенные в покровных тканях, можно исследовать при помощи не повреждающих биологические объекты технологий. Неинвазивность, объективность, техническая и экономическая доступность определяют востребованность оптических методов для научных и практико-ориентированных исследований состояния сердечно-сосудистой системы. Однако на текущий момент нельзя говорить об их широком распространении в практической медицине.

Высокая физиологическая вариабельность объекта исследования (перенос крови по сосудам мелкого диаметра), отсутствие общепринятых подходов по регистрации параметров микроциркуляции, стандартизации физических принципов работы медицинских приборов, обработки и интерпретации данных - вот только часть сложностей, которые определяют сложность внедрения результатов многих научных исследований.

Представленная работа посвящена решению научной проблемы по обоснованию и внедрению новых подходов к изучению и оценке состояния микрососудистого русла на основе неинвазивных технологий.

## **Связь исследования с планом научных исследований, проводимых в институте**

Исследование проводилось в рамках НИР 2016-2020 гг. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по теме № 33 «Разработка лазерных неинвазивных и малоинвазивных диагностических технологий», НИР 2020-2024 гг.: по темам №34 «Развитие теоретических и практических основ новых инновационных методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии», №35 «Новые подходы к комплексной оценке параметров центральной и периферической гемодинамики в практике ведения пациентов с заболеваниями различной этиологии» на базе лаборатории медико-физических исследований (заведующий - д.т.н. Рогаткин Д.А.) отдела экспериментальных и клинических исследований, отделения кардиологии (заведующий к.м.н. - Шехян Г.Г.), отделения профпатологии и ВТЭ (заведующий д.м.н. - Терпигорев С.А.), отделения терапевтической эндокринологии (заведующий - д.м.н., профессор Древаль А.В.), кафедры терапии факультета усовершенствования врачей (заведующий - чл.-корр. РАН Палеев Ф.Н.).

### **Научная новизна исследования**

Проведено комплексное научное обоснование применения данных о состоянии кожной микроциркуляции крови, полученных с использованием неинвазивных технологий, в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов.

Впервые при проведении сравнительного проспективного исследования (дизайн «случай-контроль») показаны высокие чувствительность и специфичность нового метода неинвазивной оптической флукуационной флоуметрии при выявлении микроциркуляторных нарушений в коже.

Предложена теоретическая модель регуляции кожного кровотока. На основе модели и анализа современных подходов к изучению сердечно-сосудистой системы разработан прототип нового медицинского прибора для комплексной оценки

микроциркуляции у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов. В рамках клинической апробации прибора разработаны количественные критерии отнесения пациентов в группы риска по наличию/тяжести повреждения микроциркуляторного русла.

В новом оборудовании реализованы оригинальные алгоритмы регистрации параметров кожной микроциркуляции при проведении функциональных проб и обработки данных. Обоснованы фундаментальные и практико-ориентированные перспективы для развития неинвазивного мониторинга состояния микроциркуляции у пациентов терапевтического профиля. По результатам исследования получены патенты Российской Федерации на изобретение № 2547800, № 2637102, № 2677590.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучены патофизиологические феномены, характеризующие состояние кожной микроциркуляции крови при различных клинических ситуациях. Определены и формализованы условия для исследования кожной микроциркуляции методами оптической неинвазивной диагностики, перспективные для широкого применения в клинической практике. Предложены алгоритмы регистрации и интерпретации параметров микроциркуляции, включающие методику проведения (крепление датчиков, комбинация и последовательность функциональных тестов, длительность процедуры и тому подобное), способы пострегистрационной обработки первичных данных, соотнесения их с физиологическими значениями и результатами инструментальных исследований, применяемых в рутинной клинической практике.

Предложенные алгоритмы реализованы в новом оборудовании – прототипе медицинского прибора, позволяющем проводить комплексную оценку параметров центральной и периферической гемодинамики, в том числе с применением нового метода неинвазивной оптической флукуационной флоуметрии.

Таким образом, была теоретически обоснована и реализована в новом оборудовании и соответствующем программном сопровождении комплексная технология для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность нарушений микроциркуляции, сопровождающих большой спектр хронических заболеваний внутренних органов, оцененная при помощи лазерной доплеровской флоуметрии и некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии, позволяет косвенно судить о тяжести их течения.

2. Регистрация параметров микроциркуляции методом ЛДФ (в покое и в рамках проведения функциональных тестов) даёт возможность оценить состояние микроциркуляторного русла, однако технические и метрологические особенности реализации метода ЛДФ сдерживают его широкое клиническое применение.

3. Аппаратная реализация метода НОФФ, позволяющего неинвазивно оценивать кожную микроциркуляцию крови и лишенного ограничений, присущих существующим лазерным технологиям, в комбинации с осциллометрической тонометрией, тканевой оксиметрией и фотоплетизмографией, даёт возможность комплексной оценки состояния и регуляции системы микроциркуляции организма. Применение разработанной технологии комплексной неинвазивной оценки параметров макро- и микрогемодинамики информативно и целесообразно для объективного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов.

### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется адекватным цели и задачам дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов лабораторного и инструментального обследования и статистического анализ данных.

Результаты работы доложены на крупных профильных форумах и конференциях в России и за рубежом, в том числе:

- III Всероссийский научный форум «Наука будущего-наука молодых» (Россия, Нижний Новгород, 2017)
- 11-я международная конференция «Микроциркуляция и гемореология» (Россия, Ярославль, 2017)
- 12-я международная конференция «Микроциркуляция и гемореология» (Россия, Ярославль, 2019)
- VII Всероссийская с международным участием школа-конференция "Физиология и патология кровообращения" (Россия, Москва, 2020)
- I Всероссийский Конгресс «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» (Россия, Кемерово, 2020)
- XXVI Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы биомедицины – 2020" (Россия, Санкт-Петербург, 2020)
- XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Россия, Ярославль, 2020)
- Saratov Fall Meeting 2019 (Russian Federation, Saratov)
- ATTD - Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Италия, Милан, 2016)
- ATTD - Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Германия, Берлин, 2019)
- ATTD - Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (Испания, Мадрид, 2020).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность отделений кардиопульмонологии, профпатологии и ВТЭ, терапевтической эндокринологии, отдела хирургии сосудов и ИБС, лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В преподавательском процессе на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей используются учебно-методические пособия «Функциональная диагностика кожной микрогемодициркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с сахарным диабетом» (Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалёва Ю.А., Куликова П.А.) и «Требования к оптическим приборам для исследования кожной микроциркуляции крови у пациентов с сахарным диабетом» (Лапитан Д.Г., Куликов Д.А., Глазков А.А., Куликова П.А., Ковалёва Ю.А.).

Результаты исследований также внедрены в АО «Елатомский приборный завод» для разработки прототипов и опытных образцов медицинских изделий – приборов для неинвазивной оценки гемодинамики.

### **Личный вклад соискателя**

Определение цели, задач исследования проведены лично соискателем, разработка дизайна, интерпретация полученных результатов - при участии научного консультанта члена-корреспондента РАН Палева Ф.Н. Соискатель принимал непосредственное участие в обследовании пациентов и добровольцев на базе лаборатории медико-физических исследований и, имея сертификаты врача терапевта и эндокринолога, - в клинических подразделениях института, обработке данных и анализе результатов.

Печатные работы (публикации) подготовлены при ключевом участии соискателя. Выносимые на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации являются результатом изысканий соискателя.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 40 печатных работ, из них 1 глава в монографии, 13 публикаций в рецензируемых научных журналах, из них 8 – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 3 патента, 2 учебно-методических пособия.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 223 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 57 рисунками, содержит 33 таблицы; содержит 200 источников, из них 22 отечественных и 178 иностранных.

## **ГЛАВА 1. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (обзор литературы)**

По данным Najat с соавт., каждый третий человек во всем мире страдает двумя и более хроническими заболеваниями, причем ряд заболеваний имеет тенденцию к образованию кластеров, то есть к повышенной вероятности одновременной диагностики у одного пациента. По разным сообщениям частота хронических заболеваний внутренних органов (вариабельность данных вызвана отсутствием единого определения и таксономии хронических заболеваний) в популяции составляет: от 16% до 58% в Великобритании, 26% в США и 9,4% в городских Южно-Азиатских регионах [93]. Исследователи отмечают значительное повышение (в ряде случаев экспоненциального характера) издержек на диагностику и лечение таких пациентов [130]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США хронические заболевания - причина около 70% всех смертей среди американского населения и ответственны за 90% ежегодных расходов на здравоохранение. Наибольшее бремя для мировых систем здравоохранения представляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), хронические заболевания легких и онкологические патологии [52; 94].

Важно отметить, что ведущей причиной заболеваемости и смертности взрослого населения остаются ССЗ; по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году на их долю приходилось около 17,9 млн (31%) смертей во всем мире [192; 194]. Одним из самых значимых факторов риска развития ССЗ является СД; согласно статистике ВОЗ, глобальная заболеваемость СД увеличивается из года в год, что связано как с увеличением распространенности определенных факторов, влияющих на развитие заболевания (старение популяции, урбанизация, низкая физическая активность, погрешности в диете), так и с отсутствием симптомов гипергликемии на ранних стадиях болезни, что усложняет ее своевременную диагностику [56; 193]. Сообщается, что в 2017 году СД был диагностирован у более чем у 425 миллионов человек во всем мире. По некоторым оценкам число заболе-

ших СД возрастет до 629 миллионов человек к 2045 году [57]. Наиболее распространенной формой СД является СД 2 типа, на который приходится до 95% всех случаев диагностики заболевания [51; 129]. Согласно данным Национального исследования состояния здоровья и питания населения (NHANES, США), только в США проживает около 31 млн взрослых с СД, из которых у 7,6 млн заболевание не диагностировано [39]. Более 120 млн людей с СД, особенно в ресурс-ограниченных странах Юго-Восточной Азии и Африки, не знают о своем диагнозе ввиду отсутствия симптомов заболевания и низкой доступностью квалифицированной медицинской помощи [56]. По данным Института по оценке здоровья Университета Вашингтона, СД занимает седьмое место в структуре смертности лиц трудоспособного возраста во всем мире – по расчетам около 5,2 млн смертей ежегодно приходится на СД и его осложнения [88]. Согласно Morrish с соавт., до 52% смертей больных с СД 2 типа приходится на сердечно-сосудистые осложнения, которые напрямую связаны с вызванным СД поражением сосудов как крупного, так и мелкого калибра [133].

Немаловажным звеном патогенеза как ССЗ и СД, так и значительного количества менее распространенных в популяции хронических заболеваний внутренних органов (аутоиммунные заболевания, системные васкулиты, патологии дыхательной системы и проч.) являются процессы ремоделирования микрососудов, которые оказывают отрицательное влияние на структуру и функционирование микроциркуляторного русла (МЦР), а также на процесс движения крови по МЦР – микроциркуляцию (МЦК). Принципиальную роль в патогенезе данных состояний и их осложнений играет развитие синдрома эндотелиальной дисфункции, который проявляется иммунологическими нарушениями, изменением проницаемости микрососудов, нарушениями сосудистого тонуса с преобладанием вазоконстрикторных реакций и повышенным риском развития атеросклероза. На уровне целого организма формирование данного синдрома ассоциировано в первую очередь с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти (A. Daiber и др. 2017.). В ряде работ установлено, что нарушения микроциркуляции в капилляр-

ном русле связаны с повреждением органов-мишеней, о чем свидетельствует наличие ассоциации между заболеваниями миокарда и снижением плотности капилляров, а также существование взаимосвязи между гипертрофией левого желудочка и дисфункцией кожных микрососудов, независимо от уровня системного артериального давления [175; 169].

Mozaffarian с соавт. было подсчитано, что суммарные затраты на оказание помощи пациентам с ССЗ в 2011–2012 гг. в США составляли 316,6 трлн долларов США; кроме того, Nichols с соавт. ранее было показано, что затраты на пациентов с ССЗ и СД были более чем вдвое выше, чем на пациентов с СД, но без выявленных ССЗ (10 172 долл. США/пациент-лет против 4 402 долл. США/пациент-лет соответственно) [134; 140]. Таким образом, становится очевидной чрезмерная нагрузка на систему здравоохранения, вызванная высокой распространенностью заболеваний, связанных с нарушениями функционирования МЦР. Это диктует необходимость дальнейших исследований патогенеза данных заболеваний и механизмов вовлечения в патологический процесс микроциркуляции как мишени для терапии и профилактики возможных осложнений, что позволит не только повысить качество жизни и выживаемость данных пациентов, но и снизить общие издержки системы здравоохранения, связанные с оказанием помощи таким больным [67; 104].

### **1.1 Морфология и физиология системы микроциркуляции**

Микроциркуляция (МЦК) – это процесс движения крови по сосудам малого диаметра, относящимся к микроциркуляторному руслу. Под микроциркуляторным руслом (МЦР) подразумевается совокупность терминальных сосудов диаметром менее 100–150 мкм; к данным сосудам относятся артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, лимфатические сосуды и артериовенозные шунты. Согласно «функциональному» определению, к микроциркуляторному руслу относятся все сосуды, склонные к вазоконстрикции в ответ на повышение системного АД [92]. МЦР является конечным звеном сосудистого русла и ответственно за газообмен и обмен веществами между кровью и тканями; к иным функциям МЦР относятся защита от колебаний гидростатического давления в капиллярной сети и снижение

общего периферического сосудистого сопротивления [92]. МЦР составляет около 99% всех сосудов в теле взрослого человека и обеспечивает структурное и функциональное соединение артериальной и венозной кровеносной системы [138]. Необходимо отметить, что в покое лишь 20-30% капилляров активно участвуют в перфузии тканей [33; 167]. В состоянии гипоксии происходит быстрое вовлечение в процесс перфузии большого количества неактивных капилляров за счет расслабления прекапиллярных сфинктеров – это обеспечивает увеличение выраженности процессов газообмена и обмена веществом между сосудом и тканью [33].

Сосуды, входящие в состав МЦР, подобно остальным частям кровеносного русла, выстланы эндотелиоцитами, которые связаны между собой молекулами адгезии и щелевыми контактами, обеспечивающими обмен ионов между соседними клетками. Обмен веществом между кровью и тканями осуществляется за счет наличия в капиллярной стенке пор (фенестр), размер которых зависит от органа [164]. Помимо эндотелия, важным компонентом микрососудов, в частности, артериол, является гладкая мускулатура, ответственная за поддержание сосудистого тонуса и градиента давления между проксимальными и дистальными капиллярами, что помимо влияния на системное АД играет огромную роль в удовлетворении потребности тканей в кислороде и энергоисточниках [102;167; 171]. Вены, в свою очередь, играют важную роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных реакций, а также, вследствие высокой растяжимости стенки, обеспечивают запасание и, в случае необходимости, мобилизацию больших объемов крови [40; 116; 167].

Тонус микрососудов поддерживается на постоянном уровне за счет совокупности местных и системных механизмов регуляции. Локальная регуляция тонуса осуществляется за счет метаболических (вазоконстрикция в ответ на повреждение эндотелия, вазодилатация в ответ на действие метаболитов, оксида азота (NO) и эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора) и нейрогенных (прессорные аксональные рефлекссы, опосредованные воздействием катехоламинов на свои рецепторы, и релаксация, вызываемая веществом P, кальцитонин ген-связанным пептидом и иными белками, синтезируемыми аксонами симпатической автономной

нервной системы (САНС) факторов. Немаловажными локальными факторами регуляции тонуса сосудов являются также факторы ауторегуляции – напряжение сдвига, которое в зависимости от величины может по-разному влиять на тонус сосуда [9; 91; 103]. На системном уровне модуляция сосудистого тонуса может осуществляться нейрогенно через аксоны САНС (прессорный эффект катехоламинов и дилатирующий эффект нейропептидов и ацетилхолина) и гуморально (адреналин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), аргинин-вазопрессин, ионы кальция как вазоконстрикторы и брадикинин, гистамин, ионы кальция и магния как вазодилатационные факторы) [103].

Поскольку для оценки общего состояния МЦР часто используются исследования состояния кожной микроциркуляции, целесообразно рассмотреть особенности ее строения и физиологии. Кожное МЦР включает в себя два компонента – поверхностное капиллярное русло, находящееся в сосочковом слое кожи (400-500 мкм от поверхности кожи) и осуществляющее газообмен и обмен веществ и глубокое капиллярное русло (около 1.9 мм от поверхности кожи), основной функцией которого является терморегуляция; данные структуры соединены восходящими артериолами и нисходящими венулами, между которыми образуются артериовенозные шунты, позволяющие сбрасывать часть крови в венозное русло в обход капиллярной системы [138]. Особенностью артериовенозных шунтов является толстая мышечная оболочка, иннервируемая аксонами симпатической нервной системы; подобная регуляция шунтирования крови играет большую роль в терморегуляции организма [185]. По данным исследования Vinik с соавт., функционирование данных шунтов нарушается при СД, что имеет роль в патогенезе диабетических язв [179; 180]. Функциональное состояние кожной микроциркуляции зависит от температуры тела и окружающей среды, системного АД, особенностей питания, уровня стресса, использования никотина и ряда других ксенобиотиков, а также от физической активности пациента и его возраста [138].

Поражение кожного МЦР наблюдается при целом ряде системных патологий, среди которых – сепсис и глобальная гипоксия, реперфузионные повреждения,

нарушения свертываемости крови, СД, ССЗ и, в частности, АГ, хроническая болезнь почек, васкулиты и другие аутоиммунные нарушения и других заболеваниях [91]. Близость кожного МЦР к поверхности тела обуславливает возможность неинвазивной оценки его состояния, что позволяет делать выводы о состоянии микроциркуляции в целом; данные исследования включают в себя провокационные тесты с изменением позиции тела (оценка постурального веноартериального рефлекса, приводящего к вазоконстрикции), изменением температуры окружающей среды (оценка способности МЦР к вазоконстрикции и вазодилатации), а также тест на сжатие с манжетой (оценка постокклюзионной реактивной гиперемии). Кроме того, на практике получили распространение инструментальные неинвазивные исследования, к которым относятся капилляроскопия и видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, термография и чрескожное определение напряжения кислорода [12; 138].

## **1.2 Патогенез микрососудистой дисфункции при ССЗ и СД**

Было показано, что изменения МЦК могут являться как следствием, так и важным звеном патогенеза различных патологических состояний (в т.ч. и ССЗ, и СД). По данным многих авторов, существует взаимосвязь между нарушениями микроциркуляции и сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 1 и 2 типа, дислипидемию, ожирение и метаболический синдром [69; 74; 81; 86; 87; 107; 110; 145; 168; 175].

Основными факторами риска развития микроциркуляторной дисфункции являются разнообразные метаболические нарушения, оказывающие влияние на структуру эндотелия микрососудов (СД, ожирение, метаболический синдром, гиперлипидемия), АГ, курение сигарет, а также возраст больного. Данные состояния приводят к повышенной продукции активных форм кислорода в клетках эндотелия с последующим окислительным стрессом, снижению синтеза и биодоступности эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и повышению экспрессии генов белков адгезии, что в конечном итоге вызывает дисбаланс между вазодилатационными

и вазоконстрикторными факторами, а также запуск провоспалительных каскадов и способствует формированию состояния, известного под названием эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышенной склонностью к вазоспазму и повышенной вязкостью крови с тенденцией к гиперкоагуляции и формированию микротромбозов [146].

Патогенез микроциркуляторной дисфункции наиболее хорошо изучен у пациентов, страдающих микрососудистыми осложнениями сахарного диабета [36]. Li с соавт. в исследовании на крысах со стрептозоцин-индуцированным СД было показано, что системная гипергликемия приводит к увеличению внутриклеточной концентрации глюкозы в первую очередь за счет активации работы транспортера GLUT-1; повышенные внутриклеточные концентрации глюкозы влекут за собой чрезмерную активацию ряда путей метаболизма, в частности полиолового пути, при котором повышается вероятность развития окислительного стресса и гиперосмолярного состояния, что вкуче приводит к клеточной дисфункции [124; 196]. Кроме того, активации данного пути приводит к накоплению в клетке метилглиоксаля – высокоактивного побочного продукта гликолиза, который является прекурсором конечных продуктов гликирования, представляющих собой модифицированные белки с нарушенной функцией [158]. Рядом исследователей доказано также, что повышенная активность протекиназы С, которая наблюдается при персистирующей гипергликемии, может приводить к повышению сосудистой проницаемости, нарушению процессов ангиогенеза, деления и роста клеток, утолщению базальной мембраны эндотелия и экспансии внеклеточного матрикса [111; 183]. Sena с соавт. подчеркивают, что подобные изменения, происходящие в эндотелиальных клетках, способствуют запуску воспалительного ответа и процессов коагуляции, приводя к диффузной эндотелиальной дисфункции и, в конечном итоге, развитию микрососудистых диабетических осложнений [161].

В настоящее время очевидно, что микроциркуляторная дисфункция является немаловажным звеном патогенеза ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. МЦР осуществляет модуляцию коронарной перфузии за счет перераспределения кровотока в участки миокарда, требующие повышенного потребления

кислорода [146]. Дисфункция коронарного МЦР характеризуется повышением микрососудистого сопротивления, а также локальной или диффузной вазоконстрикцией при провокационном ацетилхолиновом тесте [114; 144]. У немалого числа больных с симптомами ИБС при проведении необходимых исследований не обнаруживается значимого (>50%) стеноза коронарных артерий [46; 97; 123]. Ключевым звеном патогенеза данного синдрома является диффузная эндотелиальная дисфункция, которая связана с нарушением процессов NO-зависимой вазодилатации и повышенной реактивностью микроциркуляторного русла в ответ на вазоконстрикторные стимулы [34; 38; 79]. Кроме того, немалую роль в развитии данного состояния играет повышенная активность САНС, РААС и нарушения лептин-зависимой модуляции активности САНС [108]. Ducnker с соавт. было показано, что нарушения микроциркуляции в коронарном русле обнаруживаются и при значимых стенозах крупных артерий (обнаруживаемых на ангиографии) – авторы предполагают, что данные нарушения играют роль в развитии осложнений ИБС [70]. Микроциркуляторная дисфункция также связана с возникновением феномена *no-reflow* у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), который заключается в субоптимальной реперфузии пораженных участков миокарда и дальнейшей гибели кардиомиоцитов после проведения чрескожного вмешательства и успешной реперфузии. Данный феномен вызван поражением эндотелия в рамках развития синдрома ишемии-реперфузии и может усугубляться системными сопутствующими заболеваниями (метаболический синдром, АГ, СД и дислипидемия) [49; 50; 109; 184]. Кроме того, все больше исследований указывают на возможную роль микроциркуляторной дисфункции в коронарном русле в развитии повторных приступов стенокардии и/или ИМ у пациентов после успешной реваскуляризации в связи с ОКС [98; 128]. Стоит отметить, что факторы риска развития ИБС также способны оказывать влияние на состояние микроциркуляции. Так, АГ усиливает преобладающую микроциркуляторную дисфункцию в коронарном русле за счет развития структурных и функциональных изменений, среди которых – ремоделирование резистентных сосудов и снижение плотности микрокапиллярных се-

тей (процесс, именуемый в англоязычной литературе rarefaction). Кроме того, схожие изменения в МЦР при АГ наблюдаются и в других органах-мишенях [177]. При дислипидемии, которая нередко наблюдается у пациентов с ИБС, наблюдается нарушение эндотелий-зависимой релаксации артериол, что связано с повышенным синтезом активных форм кислорода, окислением липопротеидов низкой плотности и, как следствие, снижением экспрессии гена NO-синтазы, а также низкой биодоступностью синтезируемого NO [96].

Развитие диффузной микроциркуляторной дисфункции является одним из ключевых звеньев патогенеза сепсиса. При сепсисе наблюдается генерализованная дисфункция эндотелия, деградация гликокаликса на поверхности эндотелиоцитов, нарушение реологии крови в МЦР (в первую очередь за счет снижения деформируемости эритроцитов), а также дисбаланс между уровнями вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов [122]. Одним из основных последствий микроциркуляторных нарушений при сепсисе является нарушенная экстракция кислорода тканями, что приводит к шунтированию кислорода в венозное русло, развитию глобальной гипоксии и полиорганной дисфункции [102]. Таким образом, становится очевидной существенная роль нарушений в работе МЦР при целом ряде системных патологий, широко распространенных в популяции. Это говорит о необходимости поиска методов ранней диагностики и лечения микроциркуляторных нарушений, что позволит предотвратить развитие осложнений, снизить смертность больных и повысить их качество жизни, а также уменьшить общие расходы на оказание медицинской помощи подобным пациентам. Стоит отметить, что раннее выявление заболеваний внутренних органов, в особенности сердечно-сосудистых патологий и СД, в субклинической фазе посредством неинвазивной оценки микроциркуляции даст возможность проводить своевременные профилактические и терапевтические мероприятия для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф [30]. Кроме того, оценка микроциркуляции может быть полезна для оценки долгосрочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых при хронических заболеваниях внутренних органов, что может быть полезно как в исследовательском контексте, так и в реальной клинической практике [175].

### **1.3 Методы изучения микроциркуляции при заболеваниях внутренних органов**

Существуют различные подходы к диагностике микроциркуляторных нарушений при хронических патологиях внутренних органов. Ряд подходов направлен на прямую визуализацию системной МЦК. В литературе упоминается, что первоначально для оценки системной микроциркуляции применялись инвазивные инструментальные методы, такие как коронарография. Тем не менее, прогресс технологий визуализации позволил диагностировать микроциркуляторные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях с использованием неинвазивных подходов, которые на данный момент варьируются от ультразвуковых методов, таких как стресс-эхокардиография и перфузионная сцинтиграфия миокарда (оба метода не применяются непосредственно для оценки кровотока в миокарде, а используются для выявления зон ишемии, которая при отсутствии обструктивных эпикардиальных поражений коронарных сосудов считается признаком микрососудистых нарушений) для более дорогих методов, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [175]. В последние десятилетия была признана прогностическая важность микрососудистой дисфункции миокарда, что стимулировало исследования данной проблемы. Между тем, до сих пор не представляется возможным непосредственно визуализировать структурные аномалии микрососудистого русла сердечной мышцы, которые могут быть оценены только косвенно через кровоток миокарда или резерв коронарного кровотока (CFR) [89; 175].

Важно подчеркнуть, что CFR, или отношение гиперемизированного кровотока миокарда (т.е. при пиковом стрессе) к кровотоку миокарда в покое, позволяет охарактеризовать всю гемодинамику коронарного кровообращения, от эпикардиальных артерий до микроциркуляторного русла, включая функцию эндотелия и гладких мышц сосудов [200]. Установлено, что снижение CFR является независимым предиктором смертности, в том числе у пациентов с неизмененными эпикардиальными коронарными артериями. CFR можно оценивать с помощью ПЭТ, но, поскольку этот метод является дорогостоящим и не доступен в большинстве учре-

ждений, недавно было предложено определять CFR с помощью сцинтиграфии миокарда (SPECT) с использованием твердотельных гамма-камер типа теллурид-кадмий-цинк (CZT), которые обеспечивают более высокую чувствительность и лучшее временное и пространственное разрешение [37]. Стоит отметить, что перечисленныеходы являются высокотехнологичными, сложными в освоении, крупногабаритными, дорогостоящими и зачастую используются лишь в специализированных медицинских учреждениях.

Другим направлением оценки нарушений МЦК при хронических заболеваниях внутренних органов является ранее выявление осложнений микроциркуляторной дисфункции. Так, в таблице 1.1 приведен перечень клинических методов, которые по данным рекомендаций европейского кардиологического сообщества (ECS), европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes) и российских рекомендаций ассоциации эндокринологов (РАЭ), рекомендуется применять для оценки состояния МЦК у пациентов с осложнениями СД [4; 23].

Таблица 1.1 Способы оценки микроциркуляции у пациентов с осложнениями СД, применяемые клинической практике

Область клинического применения	Способ оценки
Диагностика заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ТсрО<sub>2</sub> - транскутанное напряжение кислорода [23]</li> <li>2. Измерение перфузионного давления кожи [4; 23]</li> </ol>
Диагностика ретинопатии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Офтальмоскопия</li> <li>2. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) глазного дна</li> <li>3. Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки [4]</li> </ol>

Продолжение таблицы 1.1.	
	4. Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки [4; 23]
Диагностика нефропатии	Оценка состояния микроциркуляции в почках проводится по косвенным признакам: 1. Скорость клубочковой фильтрации 2. Микроальбуминурия [4; 23]

Необходимо принимать во внимание, что МЦК зависит от множества факторов, включающих реологические свойства крови, параметры центральной гемодинамики, состояние стенки сосудов, регуляцию сосудистого тонуса и др. В клинической практике эти параметры оцениваются способами, представленными в таблице 1.2 [4; 181; 182; 190].

Таблица 1.2. Способы оценки физиологических параметров, влияющих на микроциркуляцию, применяемые в клинической практике

Оцениваемый параметр	Способы оценки
1. Артериальное давление, 2. Пульсовое давление, 3. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) 4. Лодыжечное артериальное давление (ЛАД) 5. Пальце-плечевой индекс (ППИ)	Тонометрия с помощью различных методов: 1. Аускультативный 2. Осциллометрический 3. При помощи УЗ аппаратов (мини-доп/стационарные аппараты)

Продолжение таблицы 1.2.	
6. Разность артериального давления на плечевых артериях	В зависимости от индекса локализация измерения артериального давления меняется.
7. Скорость проведения пульсовой волны	Анализ скорости пульсовой волны Анализ формы пульсовой волны
8. Частота сердечных сокращений	1. Пальпация 2. Сфигмоманометрия 3. Пульсоксиметрия 4. Фотоплетизмография
9. Состояние стенки сосудов и кровотока в сосудах (с помощью визуализирующих методик)	1. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) 2. Рентгенография (в т.ч. ангиография) 3. КТ, МРТ (в т.ч. ангиография)
10. Возникновение болей в нижних конечностях при физической нагрузке	Тредмил-тест
11. Состояние нервной регуляции: а. Дистальная нейропатия б. Кардиальная автономная нейропатия	А) Исследование чувствительности: 1. Вибрационной – камертон/биотензиометр 2. Температурной – ТипТерм 3. Болевой – неврологическая игла 4. Тактильной – монофиламент 5. Проприоцептивной – неврологический осмотр Б) Оценка кардиальной автономной нейропатии 1. Оценка ЧСС в покое

Продолжение таблицы 1.2.	
	2. Оценка вариабельности сердечного ритма 3. Проба Вальсальвы
12. Состояние сердца	1. ЭКГ 2. ЭХО-КГ 3. КТ-ангиография и др.

Таким образом, в клинической практике оценка нарушений системной МЦК производится либо при помощи высокотехнологичных методов визуализации (недоступных в большинстве медицинских учреждений поликлинического звена), либо уже на этапе формирования осложнений, когда качество жизни пациента и прогноз его заболевания значительно ухудшены. Кроме того, отсутствует стандартизованная системы учета влияния на МЦК многообразных физиологических факторов. Перспективным решением обозначенных проблем является оценка кожной микроциркуляции (как интегрального маркера системной МЦК) при помощи объективных неинвазивных и количественных методов, позволяющих учитывать макро и микрогемодинамические факторы, воздействующие на МЦК.

#### **1.4. Современные неинвазивные методы оценки микроциркуляции кожи при заболеваниях внутренних органов**

Ряд экспертов отмечает, что кожные покровы представляются самым доступным и предпочтительным органом для оценки состояния микроциркуляторного русла [10; 13; 17; 18]. Установлено, что состояние кожной МЦК ассоциировано с таковым в других органах и тканях и является интегральным индикатором состоянием системной МЦК, что дает возможность использовать кожу как модельный орган для оценки нарушений МЦК при патологиях внутренних органов [12; 44; 138; 175; 195].

В настоящее время разработан целый ряд неинвазивных подходов для оценки состояния микроциркуляторного русла кожи при патологиях внутренних органов (Таблица 1.3). Между тем, клиническая применимость была продемонстрирована только для таких методов как капилляроскопия и видеокапилляроскопия, термография, измерение транскутанного напряжения кислорода ( $T_{\text{ср}}\text{O}_2$ ) и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Кроме того, по мнению некоторых авторов фотоплетизмография, ортогональная спектральная поляризация, ближняя инфракрасная спектроскопия (NIRS), спектрофотометрия отражения ткани и оптическая когерентная томография (ОКТ), которые применяются преимущественно в научных исследованиях, имеют перспективы клинического применения [11; 13; 22; 137; 138; 195].

#### *1.4.1 Капилляроскопия*

Известно, что капилляроскопия основана на неинвазивной оценке микроциркуляции крови в коже и слизистых оболочках *in vivo*. Она позволяет визуализировать капиллярные петли ногтевого ложа, обычно на пальцах рук (ногтевых валиках на пальцах II – V или III – V) и реже - на пальцах ног. Капилляры в ногтевом ложе расположены параллельно поверхности кожи, что позволяет проводить точную оценку их состояния. Между тем, в других областях кожи капиллярные петли перпендикулярны кожной поверхности, поэтому возможна визуализация только их верхушек [138].

Стоит отметить, что капилляроскопия позволяет проводить многократную оценку структуры и морфологии выбранного фрагмента микроциркуляторного русла. Данный метод визуализирует ногтевую пластинку, отражает степень проницаемости кожи, количество капиллярных петель, их размер, форму и расположение, кровоток по капиллярам, наличие петехий, деформацию капилляров и субкапиллярные венозные сплетения [65; 90; 136]. При традиционной капилляроскопии используется оптический микроскоп с боковым освещением, который, к примеру, позволяет разглядеть петехии при увеличении в 20–100 раз. Также, в научной и клинической практике применяются флюоресцентная капилляроскопия и видеокапилляроскопия [138].

Установлено, что у здорового человека капилляроскопическая картина ногтевых валиков одного и того же пальца существенно не меняются с течением времени. Таким образом, наличие повреждений, выявленных при капилляроскопии, может подтвердить наличие специфической патологии микроциркуляции. Обычно при проведении диагностики обнаруживаются следующие паттерны: гигантские капилляры, мегакапилляры, расширенные петли, извилистые капилляры и области с уменьшенным количеством и неоднородным расположением микрососудов [65; 142]. Результат капилляроскопии часто является ключом к постановке окончательного диагноза и ценным дополнением к серологическим тестам и клинической картине заболевания. Между тем, оценка капилляроскопических изображений требует от оператора большого опыта и длительного обучения. Кроме того, при анализе тех или иных паттернов необходимо принимать во внимание эффекты лекарственных препаратов, таких как  $\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, которые могут вызывать изменения тонуса микрососудов [65]. Кроме того, важным недостатком капилляроскопии, как метода, основанного на световой микроскопии, является невысокая глубина проникновения в ткани, что ограничивает визуализацию глубоких слоев кожи [72; 195].

Важно отметить, что в течение 3 недель перед началом диагностической процедуры пациенту рекомендуется избегать косметических процедур на пальцах рук и ног. Поскольку диаметр капилляров зависит от множества факторов, таких как температура, влажность, стресс или внешние стимулы, исследование следует проводить в спокойной обстановке, в тихой комнате при стабильной температуре  $>20^{\circ}\text{C}$ , обеспечивая адаптацию испытуемого к температуре помещения в течение около 15–20 мин. В ходе измерений пациенту следует поддерживать сидячее положение, а перед исследованием не рекомендуется пить кофе, чай и курить. Перед капилляроскопией ногтевой валик очищают и наносят иммерсионное масло, чтобы улучшить видимость капилляров и повысить прозрачность рогового слоя [64; 65; 90].

Кожные капилляры исследуются стереомикроскопом с точечным освещением. Изображения фиксируются и сохраняются с помощью цифровой камеры,

прикрепленной к капилляроскопу. Для изучения реактивности микроциркуляции кожи капилляроскопия проводится дважды, до и после стимула, такого как 30-минутная инфузия L-аргинина. Количественная оценка кожной микроциркуляции в области ногтевого ложа проводится в автономном режиме путем определения охвата и среднего расстояния между капиллярами в анализируемой области с помощью специального программного обеспечения [138].

В клинической практике капилляроскопия обычно используется для диагностики ревматических заболеваний, включая воспалительный артрит, системную красную волчанку и первичную и вторичную форму синдрома Рейно, который является основным показанием для проведения процедуры. Метод может также применяться при кожных заболеваниях, таких как розацеа [90].

Более того, капилляроскопия может быть полезной для оценки туберкулезных поражений и мониторинга результатов лечения, например, при псориазе. Стоит отметить, что капилляроскопия также применяется в сосудистой хирургии для оценки дисфункции капиллярного кровотока у пациентов с диабетической микроангиопатией, хронической венозной недостаточностью и ишемией нижних конечностей [136; 149; 154]. Обследование также используется для диагностики артериальной гипертензии, неврологических расстройств и оценки степени обморожения конечностей [29].

#### *1.4.2. Видеокапилляроскопия*

Данный подход, по сравнению с традиционной капилляроскопией, позволяет добиться лучшего разрешения изображений, а также дает возможность сохранять снимки и проводить их офлайн-анализ [83; 100]. Процедура подготовки пациента к видеокапилляроскопии аналогична таковой при обычной процедуре. Видеокапилляроскопическая диагностика может быть выполнена во многих точках человеческого тела. Тем не менее, из-за характерного расположения капиллярных петель ногтевое ложе является наиболее часто исследуемой областью. Как и традиционная капилляроскопия, видеокапилляроскопия позволяет исследовать динамику изменений микроциркуляции при различных патологических состояниях: ревматологических патологиях, дерматологических и неврологических заболеваниях, а также при

гипертонии и сахарном диабете. Данный метод также может применяться при оценке микроангиопатии у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями (включая ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит), которым угрожает преждевременное развитие склероза тканей. Кроме того, видеокапилляроскопию можно использовать для выявления молодых пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [83; 100; 138].

В исследовании Tibirica E. et al (2015) при помощи видеокапилляроскопии продемонстрировали, что у 30 пациентов с ранними проявлениями ишемической болезни сердца (ЕОСАД) отмечались признаки нарушения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции по сравнению с 30 здоровыми добровольцами: так, средняя плотность капилляров в покое у пациентов с ЕОСАД была значительно снижена по сравнению с контролем (контроль  $95 \pm 20$  и ЕОСАД  $80 \pm 18$  капилляров / мм<sup>2</sup>,  $P = 0,0040$ ). Во время пост-окклюзионной реактивной гиперемии (PORN) плотность капилляров также была заметно снижена у пациентов с ЕОСАД (контроль  $96 \pm 18$  и ЕОСАД  $71 \pm 20$  капилляров / мм<sup>2</sup>,  $P < 0,0001$ ). Кроме того, плотность капилляров у пациентов с ЕОСАД была значимо меньше в период PORN (ЕОСАД в покое  $80 \pm 19$  и ЕОСАД во время PORN  $71 \pm 20$  капилляров / мм<sup>2</sup>,  $P = 0,0073$ ) [174].

#### *1.4.3. Термография*

Термография позволяет неинвазивно регистрировать температуру кожных покровов и, таким образом, визуализировать тепловые потоки в системе микроциркуляции кожи. Известно, что аномальная температура тела может служить одним из проявлений заболеваний внутренних органов [118]. Проведение термографии не требует от врача-оператора большого технического опыта, метод относительно прост в использовании. Измерения производятся бесконтактно, при этом пациент не подвергается воздействию повреждающего излучения или инвазивным процедурам. Основными недостатками термографии являются возможность оценки тепловых потоков только в поверхностных слоях кожи и высокая стоимость оборудования, что ограничивает его широкое внедрение в клиническую практику [118; 138].

Термографическое исследование основано на регистрации инфракрасного излучения человеческого тела. Цифровые изображения эти сигналов (термограммы) дают информацию о распределении температурных зон на поверхности кожи и позволяют создать двухмерную термо-карту кожных покровов. Тем не менее, термография обеспечивает лишь косвенную оценку микроциркуляторного русла кожи [58; 138].

В ряде источников описано применение термографии как на доклиническом этапе, так и в клинической практике [61; 118; 159; 165]. Показано, что данный подход может обладать диагностической и прогностической ценностью у пациентов с сахарным диабетом. Так, Sivanandam et al. (2012) в своем исследовании, включавшем 30 пациентов с СД 2 типа и 30 здоровых добровольцев показали, что измерение температуры кожи позволяет установить диагноз сахарного диабета 2 типа раньше, чем при использовании стандартного параметра гликированного гемоглобина (HbA1c): в группе с СД HbA1c показал отрицательную корреляцию с температурой в каротидной зоне ( $r = -0,471$ ,  $p < 0,01$ ), при этом средняя температура кожи пациентов была ниже, чем у контрольной группы в именно в области колена ( $p = 0,002$ ), большеберцовой кости ( $p = 0,003$ ), лба ( $p = 0,014$ ) и ладоней ( $p = 0,019$ ). Область ладони показала наибольшую площадь под кривой  $0,711$  (95% ДИ:  $0,581-0,842$ ), при этом пороговое значение было установлено на уровне  $\leq 33,85^\circ\text{C}$ . Чувствительность и специфичность термографии в выявлении недиагностированного СД составили 90 и 56% соответственно с положительной прогностической значимостью 65%, отрицательной прогностической значимостью 85% и точностью 73% [165]. Другие авторы продемонстрировали применение термографического метода для диагностики ранней фазы диабетической нейропатии [35]. В пластической и реконструктивной хирургии термография используется для определения подходящего кожного трансплантата и в послеоперационном периоде - для контроля перфузии внутри трансплантата и раннего выявления признаков его отторжения кожного лоскута. Более того, в кардиохирургии это позволяет визуализировать ограниченные участки нарушения перфузии [105]. Сообщается, что термография помогает разграничить первичную и вторичную формы и оценить тяжесть болезни

Рейно [159]. Метод также применим при ревматоидном артрите, где рецидивирующие воспалительные процессы сопровождаются повышением температуры кожи над суставами. Инфракрасная визуализация позволяет проводить объективные и повторяющиеся измерения интенсивности и степени воспаления, а также оценивать эффективность терапии [138].

#### *1.4.4. Измерение транскутанного напряжения кислорода*

Измерение транскутанного напряжения кислорода (TspO<sub>2</sub> или TCОМ - transcutaneous oxygen measurement) – это технически простой неинвазивный метод, который начал применяться в научной и клинической практике с 1970 года. Он основан на оценке количества кислорода, который диффундирует из капилляров и субкапиллярного сплетения через эпидермис к электроду и, таким образом, предоставляет информацию о возможности организма доставлять кислород к тканям. Применение TCОМ подробно описано в литературе: метод использовался для скрининга сосудистых заболеваний, оценки процесса заживления ран, подтверждения эффективности реваскуляризационных вмешательств, определения уровня ампутации, прогнозирования приживаемости кожных трансплантатов, а также для определения показаний к гипербарической кислородной терапии [77; 78; 117; 132; 147]. Следует отметить, что TCОМ является относительно недорогим по сравнению с другими методами оценки микроциркуляции. Кроме того, процесс измерения несложен, не требует от исследователя большого опыта и практически лишен риска оператор-ассоциированных ошибок [138].

Известно, что TCОМ можно проводить в любом участке кожных покровов различных анатомических областей, но чаще всего измерения осуществляются на коже тыльной поверхности стопы. Диагностическая процедура не требует предварительной специальной подготовки пациента. Однако участок кожи, в зоне которого проводится TCОМ, следует заранее очистить, и он не должен содержать волос, признаков отека, видимых крупных поверхностных сосудов, поражений кожи и воспалительных элементов, а также участков гиперкератоза. Основным недостатком TCОМ является необходимость повторных калибровок, которые занимают много времени - около 15 минут перед соответствующим измерением [78]. Стоит

добавить, что скорость диффузии кислорода через кожу является крайне низкой при нормальной температуре тела. По некоторым данным, нагрев участка кожи вот 37°C до 45°C усиливает приток кислорода через дерму, что позволяет оценить его концентрацию в капиллярном русле [60]. Между тем, данные измерения могут быть неточными, так как зависят от температуры кожных покровов и окружающей среды. Для того, чтобы получить представление о кровоснабжении тканей, выявленные показатели транскутанного напряжения кислорода можно сравнивать с условной нормой [54].

Сообщается, что значения  $T_{\text{срO}_2}$  в диапазоне 50–70 мм рт. ст. считаются нормальными, показатели <40 мм. рт. ст. предполагают риск нарушений заживления ран, <30 мм. рт. ст. указывают на ишемию и высокую вероятность замедленной регенерации раневых дефектов, а <20 мм. рт. ст. - ассоциированы с плохим прогнозом при длительной госпитализации больных с синдромом диабетической стопы. Следует признать, что значения  $T_{\text{срO}_2}$  не отражают фактическое парциальное давление кислорода в зоне раны поскольку электроды расположены в областях, смежных к раневому дефекту. Однако экспериментальные данные позволяют предположить связь между получаемыми значениями  $T_{\text{срO}_2}$  и парциальным давлением кислорода в ране [78; 117]. Зависимость результата диагностики от анатомических зоны, местных особенностей кожи и ее реакции на повышение температуры являются дополнительными недостатками данного метода [195].

#### *1.4.5. Фотоплетизмография*

Фотоплетизмография (PPG) позволяет оценивать объемные изменения крови в периферическом русле микроциркуляции. PPG является относительно простым в освоении, неинвазивным, безболезненным и недорогим методом, который он не требует большого опыта от оператора [20; 25]. Важно отметить, то PPG допускает только точечную оценку микроциркуляции, и результат теста не приводится в абсолютных единицах. Устройство PPG включает в себя зонд, снабженный источником инфракрасного света, и набор оптических датчиков. Инфракрасный свет поглощается исследуемой тканью, при этом степень его абсорбции зависимости от

объема крови в исследуемом фрагменте кожи на момент исследования поглощается. В итоге количество отраженного света от биоткани будет соответствовать точечным изменениям объема крови. Таким образом, изменения в кровотоке могут являться отражением колебаний в интенсивности света. Фотоплетизмографические измерения осуществляются на коже пальцев рук и ног, при этом исследование должно проводиться в тихой комнате при температуре  $> 20^{\circ}\text{C}$ , что позволяет дождаться окончания сосудистого ответа, связанного с напряжением мышц и тепловой адаптацией [22; 137].

Сообщается, что PPG позволяет демонстрировать изменения в кровотоке в виде диаграммы точечных колебаний в объеме протекающей по микрососудам крови. Фотоплетизмографическая волна состоит из двух фаз: быстрой анакротической фазы и медленной катакротической фазы. Анакротическая фаза связана главным образом с систолой, а катакротическая - с диастолой и периферическими рефлексиями. Как правило, у испытуемых с неизменной эластичностью артерий удается зафиксировать дикротическую «насечку» в катакротической фазе [71]. Уменьшение микроциркуляции, обнаруженное в ходе PPG, может выражаться замедлении роста кривой, закруглении ее вершины и очень медленном ее снижении без дикротической насечки [112].

На сегодняшний день фотоплетизмография является наиболее часто применяемым в клинической и научной практике методом диагностики хронической венозной недостаточности. PPG позволяет оценить функционирование клапанов в поверхностных и глубоких венах путем измерения времени возвратного кровенаполнения. Фотоплетизмографическое исследование также может применяться для диагностики окклюзионных заболеваний периферических артерий. Allen и соавт. продемонстрировали клиническое значение фотоплетизмографической оценки пульса на пальцах обеих стоп в диагностике окклюзионной болезни периферических артерий нижних конечностей у 44 пациентов [24]. PPG может также использоваться в диагностике очаговой алопеции и помогает подтвердить сосудистую этиологию этого заболевания. В одной из работ у пациентов с очаговой алопецией

были продемонстрированы изменения фотоплетизмографической кривой, отражающие легкие нарушения кровотока у 63,5% больных и сильные искажения кровотока - у 36,5% [137].

#### *1.4.6. Ортогональная поляризационная спектроскопия*

Ортогональная поляризационная спектроскопия (OPS) является относительно новым методом оценки микроциркуляции без использования флюоресцентных красителей. По мнению ряда авторов, OPS имеет потенциально широкий спектр клинического применения с сильным акцентом на постановку точного диагноза, прогнозирование и подбор персонализированной терапии [53; 137]. Данный метод реализуется следующим образом: поляризованный свет с длиной волны 548 нм, который отражается от исследуемой ткани, захватывается камерой и используется для оптимальной визуализации микроциркуляции. Свет, рассеянный поверхностным слоем ткани, блокируется в процессе второй поляризации. Как следствие, только световой сигнал, возвращающийся из более глубоких слоев ткани, проходит вторую поляризацию, что позволяет улучшить видимость эритроцитов. Компьютерный анализ движения эритроцитов позволяет оценить перфузию, диаметр сосудов и плотность капилляров [53].

Важно отметить, что метод ортогональной поляризационной спектроскопии может применяться не только для изучения микроциркуляции в кожных микрососудах в реальном времени, но и для ее визуализации подслизистого слоя. OPS обычно проводится в подъязычной области или на коже у новорожденных. Кроме того, технология OPS позволяет исследовать ткани, покрытые тонким эпителиальным слоем, и внутренние органы во время хирургических операций [53]. Данный метод позволяет получать количественные данные, однако результаты OPS подвержены артефактам из-за движения органов и динамических изменений артериального давления. De Backer и соавт. при помощи OPS выявили значительные изменения микроциркуляции кожи у 50 пациентов с сепсисом и септическим шоком: у больных с тяжелым сепсисом были значимо снижены плотность всех сосудов (4,5 [4,2–5,2] против 5,4 [5,4–6,3] / мм у здоровых добровольцев,  $p < 0,01$ ) и доля перфузированных мелких ( $< 20$  мкм) сосудов (48 [33–61] против 90 [89–92]% у здоровых

добровольцев,  $p < 0,001$ ) [32]. Показано, что OPS обеспечивает более объективную визуализацию микроциркуляторного кровотока у пациентов в критическом состоянии по сравнению с методами видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии [31]. Известно, что ортогональная поляризационная спектроскопия также применяется при мониторинге пациентов с гиповолемией, а также в качестве эффективного неинвазивного метода оценки перфузии тканей у доношенных и недоношенных детей. Дальнейшее развитие OPS должно привести к более широкому клиническому применению этого метода, особенно в области хирургии (главным образом нейрохирургии и пластической хирургии), а также неонатологии, анестезиологии и дерматологии [137].

#### *1.4.7. Близняя инфракрасная спектроскопия*

Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) является специфической формой спектрофотометрии отражения. В NIRS используется инфракрасный свет с длиной волны 700–1000 нм, который легко проникает в мягкие ткани и впоследствии частично рассеивается и отчасти поглощается хромофорами, такими как гемоглобин, миоглобин и цитохром  $aa_3$ . В дальнейшем, на основании этих изменений исходного сигнала проводится оценка насыщения гемоглобина тканью кислородом (tHbO<sub>2</sub>) [113].

Следует отметить, что метод NIRS может быть использован для оценки микроциркуляции различных органов, но основным он применим для измерения кровотока в тканях мозга и мышечной ткани. Преимуществами этого метода являются относительная простота освоения использования и короткое время обследования. Стоит добавить, что устройства, реализующие спектроскопию ближнего инфракрасного диапазона, предназначенные для клинической диагностики, в настоящее время доступны, просты в эксплуатации. Между тем, NIRS не позволяет проводить измерения абсолютных значений tHbO<sub>2</sub>. Кроме того, разрешение сигнала является низким, а точная глубина проникновения света в мягкие ткани неизвестна. Первоначально этот метод использовался в клинике для постоянного мониторинга насыщения гемоглобина кислородом в тканях мозга во время эндартерэктомии сонных артерий [113; 137].

Важно отметить, что NIRS в также считается ценным инструментом для оценки микроциркуляции поверхностных тканей, включая кожу. Так, на данный момент NIRS используется главным образом у пациентов в критическом состоянии для контроля снабжения кислородом скелетных мышц в отделениях интенсивной терапии. Lima и коллеги в своем проспективном обсервационном исследовании, включавшем 73 критически больных пациентов в реанимации, установили, что мониторинг микроциркуляции кожи при помощи NIRS в может выявлять ранние признаки гипоперфузии. Между тем, прогностическая ценность метода не была подтверждена [125; 126]. Hartwig и соавт. в экспериментальном исследовании на 12 здоровых добровольцах успешно применили NIRS для оценки микроциркуляции и продемонстрировали перспективы клинического использования данного подхода в сочетании с применением окклюзионного сосудистого теста [95]. NIRS, подобно лазерной доплеровской флоуметрии и измерению транскутанного напряжения кислорода может применяться для количественной характеристики микроциркуляторных изменений у пациентов с диабетической стопой, что может помочь клиницисту в принятии терапевтических решений [60; 191].

#### *1.4.8. Спектрофотометрия обратного рассеивания*

Спектрофотометрия обратного рассеивания/оптическая тканевая оксиметрия (TRS) основана на детекции рассеянного света в спектрах определенной длины волны для насыщенного кислородом гемоглобина при двух пиках 542 нм и 577 нм и деоксигенированного гемоглобина при пике 556 нм. Этот метод позволяет оценить насыщение гемоглобина кислородом и концентрацию гемоглобина в капиллярах, что отражает состояние микроциркуляции кожи в режиме реального времени [113]. Следует упомянуть, что оптические измерения могут проводиться на поверхности любого органа, при этом наиболее диагностически обоснованными и удобными являются кожа и слизистая оболочка желудка. К основным преимуществам метода относятся быстрота проведения исследования, выражение результатов в абсолютных единицах и возможность выполнять многократные измерения являются. Между тем, TRS имеет ряд ограничений: получаемые данные меняются

в зависимости от наличия в ткани других хромофоров (помимо гемоглобина) - меланина или цитохромов [113]. Кроме того, ошибочные результаты измерения кровенаполнения и оксигенации при помощи TRS могут наблюдаться у лиц со значительной пигментацией кожи, так как меланин, содержащийся в эпидермисе, уменьшает количество рассеянного света и имеет характерный спектр поглощения, имеющий широкую межиндивидуальную вариабельность [75]. Таким образом, TRS в настоящее время применяется в клинической практике преимущественно для характеристики процесса заживления раневых дефектов кожи [137].

#### *1.4.9. Оптическая когерентная томография*

На настоящий момент оптическая когерентная томография (ОКТ) является активно развивающейся техникой визуализации, которая все шире используется в медицинской диагностике. Данный метод базируется на явлении интерферометрии света с тканями. Более того, при реализации ОКТ используются источники света особой когерентности и спектра значительной спектральной ширины. Применяемый свет имеет интенсивность ниже нескольких милливатт. Таким образом, ОКТ-исследование полностью неинвазивно и может безопасно использоваться для многократной оптической диагностики в различных анатомических зонах. Описанный метод по своим принципам аналогичен ультразвуковому, при этом в его основе лежит свет вместо звука [82]. Важнейшим преимуществом ОКТ является высокая разрешающая способность 10–20 мкм, позволяющая получать изображения, сопоставимые с по уровню визуализации патоморфологическим исследованием. Другие преимущества метода включают в себя возможность быстрого обучения персонала работе с устройством, отображение в режиме реального времени и возможность непрерывной регистрации данных. Стоит добавить, что проведение ОКТ не требует предварительной подготовки пациента. Между тем, ОКТ наиболее эффективна для оценки оптически прозрачных тканей. Диагностический зонд покрывает относительно небольшую зону биоткани и ограничивается отображением только 1–2 мм в ее поверхности, при этом глубина проникновения в ткань составляет 2 мм [85; 137; 138].

Начиная с 1991 года, ОКТ завоевала свое место в офтальмологии, и в настоящее время является клиническим стандартом диагностики многих заболеваний в этой области. Так, ОКТ считается самым современным методом визуализации при заболеваниях сетчатки и переднего сегмента глаза. Непрерывное технологическое совершенствование системы ОКТ и растущий спрос на неинвазивную визуализацию позволяет находить свое применение этой методике и в других направлениях медицины. На сегодняшний день у пациентов с диабетической ретинопатией ОКТ используется в качестве объективного метода контроля макулярного отека до и после начала терапии, а также для оценки состояния стекловидного тела [85; 163]. В интервенционной кардиологии его применяют в диагностике ишемической болезни сердца. В дерматологии ОКТ используется для оценки степени повреждения тканей, для визуализации патологических высыпаний и новообразований, таких как ангиомы, и для точной характеристики структуры и глубины рубцовых дефектов и морщин. В ряде публикаций было рассмотрено использование ОКТ для оценки патологических изменений в коже, индуцированных ультрафиолетовым излучением. Метод позволяет количественно характеризовать увеличение толщины эпидермиса, дермальный отек и степень вазодилатации [84].

В одной из работ сравнение результатов оптической когерентной томографии с корреляционным картированием (смОКТ), выполненной на коже предплечья здоровых добровольцев и больных псориазом, продемонстрировало характерные микроциркуляторные нарушения, возникающие на фоне псориаза [137].

#### *1.4.10. Лазерная доплеровская флоуметрия*

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) представляет оптический метод, основанный на воздействии света на движущиеся эритроциты в ограниченном объеме ткани и позволяющий проводить непрерывное неинвазивное измерение параметров микроциркуляции в реальном времени [7; 8; 150; 199]. Теоретически данное исследование может быть выполнено на поверхности практически любого органа, однако чаще всего его ЛДФ проводят на поверхности кожи, а также на слизистой оболочке желудка или рта. В последние годы применению ЛДФ в научной и кли-

нической практике были посвящены многие публикации [7; 13; 68]. Подобный интерес связан с преимуществами ЛДФ, такими как простота освоения и использования метода оператором и возможность быстро проводить необходимые измерения [10; 16; 18]. С другой стороны, самым большим недостатком ЛДФ является его чувствительность к нестабильным условиям проведения исследования. Кроме того, может при ЛДФ могут быть зарегистрированы параметры микроциркуляции только небольшого объема ткани, а значения перфузии не выражаются в абсолютных единицах [1; 11; 16; 138; 170].

В устройствах ЛДФ используется гелий-неоновый лазер мощностью 2 мВт, формирующий монохроматический лазерный луч в узком инфракрасном диапазоне, который по оптоволоконному зонду передается к поверхности ткани, проникает и распространяется в исследуемой зоне ткани на глубину около 1 мм. В анализируемой биоткани некоторая часть изначального сигнала поглощается, другая - отражается от статичных молекул (белков, кератина, меланина, гемоглобина) без изменения его частоты, тогда как остальная часть излучения отражается от движущихся эритроцитов с нарушением частоты из-за эффекта Доплера (создавая доплеровский сдвиг частоты) [13; 18; 64; 135]. Рассеянный свет в ткани захватывается с помощью оптического волокна, передается в фотодетектор прибора, преобразуется в электронный сигнал и анализируется как параметр «перфузия» [179; 180]. Интенсивность получаемого сигнала прямо пропорциональна количеству и скорости эритроцитов в исследуемой области. В итоге отраженный свет анализируется с помощью системы фотодетектирования, которая генерирует напряжение, прямо пропорциональное скорости и количеству движущихся клеток в крови зоне исследования [63; 155]. Основным ограничением технологии лазерного счетчика является невозможность измерять абсолютные значения перфузии (в мл/мин). Устройство регистрирует кровоснабжение в тестируемой области ткани в перфузионных единицах (PU) или в милливольтгах (1 PU = 10 мВ). Большинство авторов представляют результаты ЛДФ в виде кожной сосудистой проводимости (cutaneous vascular

conductance - CVC), рассчитываемой как отношение перфузии к среднему артериальному давлению (мВ/мм.рт.ст.). Такой подход учитывает возможные различия и изменения артериального давления у конкретного пациента [62].

Базовым подходом при характеристике микроциркуляторного русла при помощи ЛДФ считается запись базовой перфузии [121]. Уровень перфузии регистрируется устройством в режиме «реального времени», затем строится график временной зависимости перфузии – ЛДФ-грамма. В ходе стандартного анализа ЛДФ-грамм рассчитываются средние значения, среднеквадратические отклонения и коэффициент вариации перфузии за интересующий отрезок времени [150].

Следует подчеркнуть, что результаты ЛДФ чувствительны к изменениям внешних условий исследования и внутренним факторам обследуемого. Так, базовая перфузия (кровотока в состоянии покоя) характеризуется большим индивидуальным разбросом и зависит от многих параметров: пола, возраста, этнических различий, времени суток или года, приёма пищи, кофеин-содержащих напитков, активности и психоэмоционального состояния, поэтому изолированная оценка данного параметра не является информативной [5; 15; 16; 106; 150; 173]. Эта проблема может быть устранена путем проведения функциональных тестов: ортостатического, температурного, окклюзионного, локального ионофореза, фармакологических проб и других подходов [188; 195]. Так, Roustit et al. подтвердили воспроизводимость постокклюзивной реактивной гиперемии и локальной термической гиперемии, оцененных с использованием ЛДФ и функциональных тестов, на подушечке пальца у 14 добровольцев-европейцев [155].

Установлено, что локальное нагревание кожных покровов индуцирует вазодилатацию, достигающую максимального уровня при увеличении местной температуры до 41-45°C в течение 20-40 минут [176]. Данный механизм расширения сосудов был описан в ряде публикаций. Известно, что ноцицептивные сенсорные нейроны являются первичными афферентными нервными клетками, вызывающими большинство болевых реакций [143]. В волосистой коже эти сенсорные нейроны активируются нагреванием более 41°C или другими раздражителями (вещество P, CGRP и аденозин) [180]. Кроме того, в коже с волосатым покровом

(например, на дорсальной поверхности руки) действует сосудорасширяющий механизм, зависящий от ноцицептивных С-волокон, на долю которого при нагревании приходится 75% способности к вазодилатации. Сообщается, что при нагревании кожи происходит начальный вазодилатационный ответ, который достигает пика в течение нескольких минут, затем следует кратковременное снижение, а далее вторичный рост до достижения плато [131]. В алгоритмах исследований с тепловой пробой в течение 5 минут, регистрируется в основном начальный пик роста микроциркуляции. В работе Minson С.Т. и коллег было установлено, что на величину этого пика влияют состояние аксон-рефлекса (при блокировке его путем нанесения анестетика реакция на нагрев снижается) и эндотелия (при ингибировании NO-синтазы уменьшается локальная тепловая гиперемия). Между тем, реакция на нагрев не зависла от симпатической иннервации [131]. Если заблокировать NO-синтазу и аксон-рефлекс, повышение микроциркуляции сохраняется, но в меньшем размере, что связано с другими неизвестными пока факторами. Таким образом, измерение кровотока методом ЛДФ может оказаться ценным инструментом в выявлении людей, подверженных риску развития СД, резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний [3; 11; 12].

Важно отметить, что лазерная доплеровская флоуметрия, показала клиническую применимость для оценки микроциркуляции в эндокринологии, ревматологии, дерматологии и хирургии [2; 19; 42; 68; 138]. Так, ЛДФ помогает оценить тяжесть ожогов и помогает принять решение об оптимальной терапии [148]. В ряде работ этот метод также использовался для оценки темпов заживления раневых дефектов, в том числе послеоперационных ран в ортопедической хирургии и хронических язв [127; 152]. Стоит отметить, что ЛДФ также применялась при диагностике ревматологических заболеваний, таких как феномен Рейно и системная склеродермия [153]. В исследовании Waszczykowska A. et al. (2014) была проанализирована применимость ЛДФ в оценке показателей микроциркуляции кожи дистальной части верхней конечности у 27 пациентов с системной склеродермией. В контрольную вошли 27 здоровых людей, сопоставимые по возрасту и полу. Всем испытуемым проводили ЛДФ в состоянии покоя, а также функциональные тесты -

тест реактивной гиперемии (RHT) и тест термальной стимуляции (TST). Авторы не показали каких-либо различий в базальной перфузии кожи в покое между испытуемой группой и контролем, в то время как результаты теста реактивной гиперемии выявили значительно более низкие значения перфузии во время надувания манжеты у пациентов с системным склерозом, по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, в основной группе при вторичной гиперемии после сдувания манжеты наблюдалось более низкое значение перфузии. Сравнительный анализ микроциркуляторных изменений в коже во время теста с термостимуляцией выявил значительно меньшее изменение величины перфузии и более длительное время возврата к ее исходному уровню у больных системной склеродермией по сравнению с контрольной группой [187]. Сообщается, что при ревматоидном артрите результаты ЛДФ коррелировали с выраженностью болевого синдрома и тяжестью синовита, подтвержденных ультразвуковым исследованием. ЛДФ также может применяться для оценки степени тяжести псориаза и его реакции на лечение. Существуют работы, посвященные использованию ЛДФ для оценки микроциркуляции у пациентов с диабетом 1 и 2 типа и его осложнениями. Применение ЛДФ особенно актуально в этих группах больных, потому что изменения микроциркуляции можно выявить до микроангиопатических поражений и разработать индивидуализированный план профилактических и терапевтических мероприятий [3; 12; 21]. Некоторые авторы также применяли ЛДФ для оценки микроциркуляции у пациентов с сепсисом, гипертонией, сердечно-сосудистыми патологиями и хронической венозной недостаточностью [2; 6; 19; 73; 86; 138; 197].

ЛДФ также применялся в исследованиях по оценке ультрафиолет-индуцированных изменений в тонусе микрососудов кожи. Frödin T. С коллективом в своей работе показали, что степень выраженность УФ-индуцированной эритемы, оцененная визуально, коррелирует с увеличением кровотока в сосудах кожи, зарегистрированным при помощи ЛДФ [80]. Andersen P. H. И соавт. при помощи ЛДФ продемонстрировали максимальное увеличение кровотока через 8 часов и 24 часа после в зависимости от дозы УФ-облучения [28].

#### *1.4.11. Лазерная доплеровская визуализация*

Лазерная доплеровская визуализация (ЛДВ) — это бесконтактный метод исследования микроциркуляции, являющийся развитием технологии ЛДФ и позволяющий проводить картирование перфузии кожного кровотока. Разработка ЛДВ позволила улучшить метод за счет возможности анализа большего участка кожи, неинвазивности исследования, высокой точности и прогностической информативности. ЛДВ основана на том же принципе, что и ЛДФ, но может использоваться для сканирования тканей различных размеров, а не только для измерения одной точки. Так, ЛДВ позволяет проводить бесконтактное наблюдение за микроциркуляторным руслом на площади 100 см<sup>2</sup>, с глубиной зондируемого слоя до 2 мм, одномоментной видеозаписью исследования и возможностью измерений сразу в нескольких близлежащих точках. Прибор ЛДВ состоит из неон-гелиевого лазера, сканера, оптической детекторной системы и компьютера [59]. Его можно использовать для мониторинга и получения картины кровотока в течение нескольких минут. Устройство способно сформировать цветовой профиль перфузии определенной области, при этом темно-синий цвет обозначает область перфузии с самым низким кровотоком, а красный — с самым высоким [101].

Shin и коллеги (2016) провели систематический обзор литературы и мета-анализ эффективности ЛДВ в оценке глубины ожогов кожи. В первичный обзор вошла 321 публикация, из которых было отобрано 10 статей. Авторы обнаружили, что объединенная чувствительность и специфичность ЛДИ при оценке глубины ожоговых поражений во всех зарегистрированных исследованиях и подгруппах были одинаково высокими [162]. Ряд авторов, используя ЛДВ, обнаружили положительную связь между уровнем дермальной микроперфузии и УФ-облучением кожи [26; 55].

Следует учитывать, что ЛДВ имеет ряд существенных ограничений. Так, запись одного изображения при помощи ЛДВ с высоким уровнем визуализации ассоциировано с большими затратами времени (может занимать несколько минут), что не позволяет записывать состояние МЦК в реальном времени [63]. Кроме того,

большая подверженность результатов метода артефактам движения и необходимость оставлять исследуемую зону кожи открытой для оптической диагностики значительно ограничивает возможность применения функциональных тестов [156].

#### *1.4.12. Лазерная контрастная спекл-визуализация*

Лазерная контрастная спекл-визуализация (LSCI - Laser Speckle Contrast Imaging) также является вариантом эволюции метода ЛДФ [43; 47]. В своей работе Souza E. G. et al. (2014), применив LSCI у 30 пациентов с EOCAD, продемонстрировали, что эндотелий-зависимая вазодилатационная реакция кожного МЦР снижалась у пациентов с EOCAD по сравнению таковой у здоровых людей. Кроме того, ответ микрососудов, связанный с дилатацией гладких мышц сосудов, у этих больных был также снижен, параллельно со значительным увеличением толщины интимо-медиального слоя сонной артерии [166]. В другом исследовании при помощи LSCI было показано, что системная эндотелиальная функция микрососудов аналогичным образом нарушена у пациентов с ишемической болезнью сердца или хронической болезнью Шагаса [45]. Кроме того, ряд авторов адаптировал метод LSCI для неинвазивной оценки МЦК кожи полового члена: было показано, что LSCI можно использовать для оценки влияния ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на МЦК полового члена у пациентов с артериальной гипертензией и эректильной дисфункцией [178].

#### *1.4.13. Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия*

Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия (НОФФ) является новым перспективным методом неинвазивной оценки кожной МЦК, основанным на принципах ЛДФ. При реализации НОФФ происходит зондирование биоткани световым лучом при помощи специализированных светодиодов, затем запись колебаний обратно рассеянного сигнала, ассоциированного с кровотоком МЦР (капиллярах, артериолах, метартериолах, венах), в диапазоне частот от 0 до 20 Гц. В конечном итоге происходит автоматический расчет среднеквадратичного значения переменной составляющей сигнала, на основании специальной математической формулы [14; 119]. Важно отметить, что НОФФ позволяет регистрировать ам-

плитудные модуляции оптических сигналов, возникающие из-за минимальных сокращений миоцитов, изменения уровня кровенаполнения ткани и насыщения крови кислородом [18]. Следует подчеркнуть, что НОФФ обладает следующими преимуществами по сравнению с ЛДФ: на точность метода не влияет внешнее освещение (которое часто воздействует на измерения при использовании других оптических методов), НОФФ не регистрирует артефакты, вызванные движениями человека или датчика, что расширяет перспективы применения функциональных проб. Кроме того, метод позволяет проводить более точную калибровку [14; 17; 18; 119].

Резюмируя, стоит отметить, что оценка МЦК в коже является наиболее оптимальным решением, т.к. данный орган наиболее удобен для проведения неинвазивной диагностики и местное состояние микроциркуляторного русла отражает состояние системной МЦК. На сегодняшний день существует обширный арсенал методов неинвазивной диагностики кожной МЦК, однако большинство из этих подходов редко применяются в клинической практике и не позволяют получать количественные данные в режиме реального времени. Наиболее изученным и близким к рутинному клиническому применению методом оценки кожной МЦК является ЛДФ. Данный метод характеризуется возможностью количественной оценки состояния микроциркуляторного русла в реальном времени, относительно низкой стоимостью (в сравнении с подобными технологиями ЛДВ и LSCI) [63; 156]. Между тем, ЛДФ обладает ощутимыми ограничениями: результаты измерений представляются в виде интегрального параметра («перфузия»), а не в виде абсолютных значений, при этом получаемые данные обладают выраженной вариабельностью из-за влияния внутренних факторов пациента и внешней среды. Отчасти данные недостатки метода могут быть преодолены в ходе разработки новых приборов и усовершенствования технологии ЛДФ (например, развитие технологии с использованием НОФФ). В перспективе, для эффективной оценки МЦК при патологиях внутренних органов необходимо разрабатывать подходы, учитывающие сложную физиологическую регуляцию тонуса микроциркуляторного русла и влияние на МЦК как макро-, так и микрогемодинамических факторов. Например, ЛДФ может

применяться в сочетании с разнообразными функциональными тестами для проверки выраженности различных механизмов, регулирующих МЦР и снижения вариабельности получаемых результатов [195]. Кроме того, актуально использование комплекса неинвазивных методов, реализованных в едином приборе и позволяющих параллельно учитывать и корректировать разные факторы, влияющие на МЦК.

В таблице 1.3 приведена сводная информация о методах для неинвазивного изучения кожной микроциркуляции.

Таблица 1.3. Неинвазивные методы оценки кожной микроциркуляции

Метод	Принцип измерения	Измеряемые параметры	Оцениваемые ткани	Преимущества	Недостатки
Капилляроскопия	При помощи линз производится анализ морфологии капилляров и микроциркуляции в области ногтя	Визуализация микроциркуляции, в основном, в зоне ногтевого ложа, в режиме реального времени	Ногтевые валики рук и ног	Оценка в реальном времени	Трудность освоения метода, невысокая глубина проникновения
Видеокапилляроскопия	Оценка капиллярных петель с использованием специальной движущейся головки, снабженной источником света и камерой, которая передает изображение на монитор компьютера	Визуализация МЦК, в основном, в зоне ногтевого ложа, оценка морфологии и функции	Любая анатомическая область (+слизистые оболочки)	Увеличение до 200×, оценка в реальном времени	Трудоемкий компьютерный анализ структуры микрососудов и архивирование. Исследование затруднено в коже с большим количеством пигмента
ЛДФ	Монохроматический узкополосный свет в диапазоне от красного до инфракрасного	Интегральный параметр «перфузия», учитывающий скорость потока эритроцитов и их количество	Поверхность любого органа, главным образом кожа и слизистая оболочки ЖКТ	Простота эксплуатации, короткое время измерения	Свет проникает только на глубину 1–1,5 мм, пигментация вызывает изменение глубины проникновения исходного и отраженного лучей; не позволяет получить данные в абсолютных величинах

Термография	Корреляция температуры тела и микроциркуляторного кровотока	Температурное картирование	Любая анатомическая область и орган (например, поверхность кожи, сердца)	Позволяет быстро выявить признаки синдрома Рейно, зоны ишемии	Относительно невысокая точность: взаимосвязь температуры тела и кровотока не является прямой
TspO2/TCOM	Полярнографический метод/электрод нагревается до 45 ° С, чтобы вызвать локальную гиперемию	Локальное напряжение кислорода, диффундирующего из кожи через капилляры, отражает уровень местного метаболизма	Кожа	Простота изменений, низкая стоимость и отсутствие зависимости от ошибок оператора.	Длительная настройка и калибровка прибора
Фотоплетизмография	Измерение небольших вариаций интенсивности отраженного инфракрасного света, связанных с изменениями перфузии тканей	Изменения объема крови	Кожа конечностей	Простота изменений, низкая стоимость, сильный сигнал с хорошей визуализацией, компактность прибора	Чувствителен к артефактам движения, небольшая глубина исследования
Ортогональная поляризационная спектроскопия	Оценка МЦК за счет зондирования ткани поляризованным светом 548 нм.	Диаметр кровеносных сосудов, скорость кровотока, плотность капилляров.	Подъязычная область, кожа (у новорожденных), поверхность внутренних органов, зона хирургического вмешательства.	Короткое время измерения, оценка различных характеристик локального кровотока	Глубина проникновения всего 1 мм, высокая длительность исследования, полуколичественная оценка, не позволяет получить данные в реальном времени
NIRS	Инфракрасный свет (700–1000 нм) поглощается хромофорами, такими как НЬ, миоглобин, цитохром аа3	Оксигенация гемоглобина	Поверхность внутренних органов (особенно мозга). Кожа .	Простота в использовании, короткое время исследования	Неизвестная глубина проникновения сигнала, не измеряет абсолютные значения

Спектрофотометрия обратного рассеивания	Регистрация отраженного света определенной длины (оксигенированный Hb - 542 нм и 577 нм, деоксигенированный Hb - 556 нм)	Насыщение кислородом гемоглобина, концентрация гемоглобина в капиллярах	Поверхность внутренних органов, кожи и слизистой оболочки желудка.	Простота в использовании, получение данных в абсолютных величинах, возможность многократных измерений за короткое время.	Спектры длин волн меняются в зависимости от содержания других тканевых хромофоров (меланин, цитохромы)
ОКТ	Использует явление интерферометрии света с тканями.	Измерение толщины слоя: например, эпидермиса, верхних слоев дермы, нервного волокна.	Поверхность внутренних органов, кожи и слизистой оболочке	Высокое разрешение 10–20 мкм, что позволяет получать изображения, сопоставимые с гистопатологией, простота использования визуализация в режиме реального времени и возможность непрерывной регистрации, не требует предварительной подготовки пациента.	Подходит для оптически прозрачных тканей, покрывает относительно небольшую поверхность и ограничивается визуализацией только на глубину 1–2 мм от поверхности ткани.

### 1.5. Функциональные пробы

Одним из перспективных способов повышения информативности и воспроизводимости результатов ЛДФ и получения новых данных является применение функциональных тестов. В литературе описано использование фармакологических, постуральных, окклюзионных, температурных, электростимуляционных, дыхательных проб [195].

Известно, что пробы с фармакологическими агентами выражаются в местном или системном применении специальных вазоактивных препаратов, таких как нитропруссид натрия, ацетилхолин, брадикинин, метахолин, субстанция Р, а также агонисты адренорецепторов [139; 156; 160]. Зачастую фармакологические тесты

проводятся с использованием ионофореза. Более того, в ряде случаев для блокировки импульсов в кожных нервных волокнах прибегают к топическому нанесению анестетиков, например лидокаина или прилокаина [115]. Между тем, невзирая на то, что фармакологические пробы активно применяются в научных работах, они до сих пор не включены в диагностические гайдлайны и не вошли в клиническую диагностику. Следует упомянуть, что на результаты проведения проб с фармакологическими агентами могут воздействовать факторы, влияющие на эффективность ионофореза: кислотность раствора и концентрация вещества, свойства растворителя, продолжительность процедуры, толщина кожи в зоне исследования, ее электрическое сопротивление, плотность расположения потовых и сальных желез, степень активности, а также некоторые другие условия [76; 151; 157].

В большинство литературных источников посвящено применению ЛДФ в сочетании с тепловой и окклюзионной пробой, которые, по мнению многих авторов, являются удобными и несложными в реализации [157; 195]. Одной из наиболее применимых проб при оценке кожной МЦК является тест с локальной тепловой гиперемией. Согласно разным алгоритмам, продолжительность местного нагрева может находиться в диапазоне от 3 до 120 минут и более, а финальная температура варьируется от 35 до 45°C [157]. В зоне кожи, подвергаемой нагреву, формируется реакция вазодилатации, или локальная тепловая гиперемия (LTH). Следует отметить, что у здоровых добровольцев LTH состоит из двух фаз: начального пика гиперемии и фазы плато [63]. Установлено, что начальный пик вызван, главным образом нервной регуляцией кровотока, а фаза плато - эндотелиальными механизмами, реализующимися через оксид азота (NO) и эндотелий-зависимый фактор релаксации (EDHF) [48]. При изменении алгоритмов нагрева участие каждого из этих медиаторов меняется: так, при быстром нагревании вклад NO увеличивается [58]. Стоит добавить, что механизм развития LTH зависит от зоны оценки: установлено, что на коже с волосатым покровом в реализации реакции расширения сосудов в ответ на нагрев выше 39°C более выраженное влияние имеют ноцицептивные немие-

линизированные С-волокна. С другой стороны, на кожных покровах без волос аксональный рефлекс вызван не ноцицептивными волокнами, а сенсорными афферентными путями [179; 180].

Среди данных, полученных при применении температурной пробы, обычно анализируются перфузия в период стартового пика и в фазе плато, а также площадь под кривой (AUC). Важно отметить, что данный функциональный тест является крайне перспективным инструментом для оценки регуляции МЦК при заболевании внутренних органов т.к известно, что вклад местных и нейрональных стимулов в механизм развития ЛТН во многом зависит от характеристик нагрева и финальной температуры. Между тем, данные факторы также осложняют сравнительный анализ результатов различных научных работ в связи с существованием разнообразных алгоритмов реализации этого теста [195].

Ключевая идея окклюзионного теста выражается в оценке феномена пост-окклюзионной реактивной гиперемии (PORH), который представляет собой расширение сосудов, индуцированное кратковременной блокировкой кровотока в конечности путем создания механической окклюзии. Было установлено, что PORH обусловлена действием различных стимулов и медиаторов: так, отчасти феномен PORH определяется аксональным рефлекторным ответом и активацией сенсорных нервов [120]. К местным медиаторам, участвующим в создании PORH, относятся механически-активируемые ВК-каналы, отвечающие за миогенный ответ, оксид азота (NO), простагландины (в особенности, PGI<sub>2</sub>) и эндотелий-зависящий фактор релаксации (EDHF) [41]. Важно отметить, что для дальнейшего изучения механизма развития окклюзионной пробы и участия в нем описанных факторов необходимо продолжение исследований [156].

В научной литературе сообщается, что окклюзионный тест осуществляется за счет временного пережатия кровотока (при увеличении давления в манжетке сфигмоманометра до значений выше систолических) на верхней или нижней конечности с дальнейшей оценкой постокклюзионной реактивной гиперемии. По разным данным, продолжительность окклюзии может составлять от 30 секунд до 5 минут. Кроме того, нагнетаемое давление в манжете может находиться в диапазоне

от значения на 20-40 мм рт.ст., превышающего систолическое давление испытуемого, до фиксированных значений в 300 мм рт.ст. [141; 156; 189].

Для анализа полученных результатов применяются разные стратегии обработки данных – характеристика пиковой перфузии, базальной перфузии, сравнение относительных и абсолютных различий между базальной и пиковой перфузией, расчет площади под кривой (AUC) [168; 172; 198]. Следует отметить, что несмотря на обилие исследований с использованием данного теста, сравнительный анализ их результатов затруднен из-за нестандартизованности условий проведения пробы: выраженность и продолжительность окклюзии, а также стратегии анализа результатов демонстрируют широкую вариабельность от работы к работе [195].

Наиболее информативным подходом является комбинация различных воздействий на сосуды для создания более полной картины функционального состояния системы микроциркуляции.

### **1.6. Изучение микроциркуляции при заболеваниях внутренних органов: текущее состояние и перспективы**

В последние десятилетия важность оценки состояния микроциркуляторного русла стала очевидной благодаря данным, полученным в ходе исследований патофизиологии и стратификации рисков хронических заболеваний внутренних органов, особенно, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. В этом контексте кожная МЦК считается доступным и репрезентативным сосудистым руслом для изучения системной микрососудистой реактивности [99]. Действительно, имеются убедительные данные о связи между состоянием МЦР кожи и микроциркуляторной функцией в сосудистом русле различных органов [175].

Несмотря на активное развитие технологий оценки МЦК при различных патологиях внутренних органов и большое количество исследований посвященных этой теме и опубликованных в последние 40 лет, изучение МЦК преимущественно остается научным вопросом и не находит реального клинического приложения. В первую очередь это связано со сложностью объекта исследования – микроциркуляторного русла, которое характеризуется многогранной структурой, комплексной

физиологической регуляцией, и подвержено влиянию разнообразных местных и системных факторов, включающих состояние стенки сосуда (например, эластичность), тонус микрососудов и механизмы его регуляции (локальные эндотелиальные нейрогенные и миогенные механизмы), центральную гемодинамику (АД, ЧСС, SaO<sub>2</sub>), реологию крови, состояние окружающих тканей, а также системный гормональный контроль. Учитывая многофакторность и сложную организацию МЦК, большинство сегодняшних исследований в этой области сконцентрированы на оценке исходов микрососудистой дисфункции, а не на выявлении ранних изменений МЦК и прогнозировании исходов заболеваний и осложнений [27; 91; 138; 195].

С другой стороны, неинвазивные методы, доступные для оценки МЦК, обладают рядом ограничений, требуют дальнейшей разработки и слабо внедрены в клиническую практику. К общим недостаткам современных технологий стоит отнести высокую межиндивидуальную и индивидуальную вариабельность результатов, низкую чувствительность к ранним (субклиническим) изменениям МЦК, получение неколичественных данных или относительных величин, техническая сложность приборов, длительность диагностики и калибровки, а также зачастую высокую стоимость и большие габариты. Кроме того, большинство приборов (и функциональных проб) не стандартизовано, отсутствуют единые руководства и алгоритмы сбора и пострегистрационной обработки данных [27; 137; 138].

Между тем, несмотря на вышеуказанные трудности, необходимо дальнейшее изучение состояния МЦК при заболеваниях внутренних органов, при этом важно учесть недостатки уже существующих технологий. Так, применяемые методы должны позволять исследователю получать данные о МЦК неинвазивно и в количественном виде. Актуально использование комплекса методов, реализованных в рамках единого прибора, а также создание алгоритма регистрации и обработки данных, который будет учитывать индивидуальные микро- и макрогемодинамические факторы. В перспективе новый метод может бы использован в клинической практике для ранней (до клинической манифестации) диагностики сосудистых ослож-

нений ССЗ и СД, оценки и стратификации риска развития осложнений, прогнозирования индивидуальных исходов пациента, динамического наблюдения и изучения эффективности проводимой терапии.

Стоит подчеркнуть, что для внедрения новой технологии в рутинную медицинскую практику необходимо проведение крупномасштабных клинических исследований с участием сотен/тысяч пациентов с хроническими патологиями внутренних органов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 18 октября 2016 года). Уточнённые протоколы отдельных фрагментов исследования были одобрены Независимым комитетом по этике: протокол № 11 от 12 декабря 2017 года; протокол № 11 от 13 декабря 2018 года, протокол № 2 от 13 февраля 2020 года.

Исследование проводилось в рамках государственного задания ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по разделу «Наука» за 2016-2020 гг. и 2020-2024 гг., отдельные фрагменты - при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации «Реактивность кожной микроциркуляции крови у пациентов с заболеваниями, повышающими риск сердечно-сосудистых событий» (руководитель Куликов Д.А.) и гранта Правительства Московской области в сферах науки, технологий, техники и инноваций №72/09-17 «Разработка и апробация макета неинвазивной диагностической системы нового поколения для функциональной диагностики системы микроциркуляции крови» (руководитель Куликов Д.А.).

### **2.1. Общий объем работы, дизайн исследований, критерии включения и не включения**

Работа представляет несколько исследований, проведенных поэтапно. На первом этапе мы изучили диагностические возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии. По дизайну исследование представляет собой проспективное поперечное исследование «случай-контроль».

В ходе выполнения первого этапа работ нами было показано, что метод ЛДФ обладает рядом недостатков и ограничений возможности его широкого клинического применения. Это побудило нас к оценке перспектив клинического использования и апробации на разных группах больных новым методом оценки нарушений

микроциркуляции - некогерентной оптической флукуационной флоуметрии, которая была проведена в рамках следующего этапа. Исследование с использованием некогерентной оптической флукуационной флоуметрии можно также охарактеризовать как проспективное поперечное исследование «случай-контроль».

Далее был разработан прибор, который позволил в полной мере раскрыть потенциал метода НОФФ. На четвертом этапе была проведена клиническая апробация прибора.

Всего в исследование было включено 559 лиц, из них: 142 здоровых добровольца и 417 пациентов с заболеваниями, для которых характерно нарушение микроциркуляции.

В исследование по оценке информативности ЛДФ было включено 513 лиц: 126 условно здоровых добровольцев и 387 пациентов. Критерии включения в первый этап исследования:

**Общие:**

1. Информированное согласие на участие в исследовании

**Группа 1 (условно здоровые добровольцы):**

1. Возраст более 18 лет.
2. Отсутствие нарушений углеводного обмена (анамнез, гликированный гемоглобин, гликемия).
3. Отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, обструктивные заболевания лёгких и др.).
4. СКФ более 60 мл/мин /1,73м<sup>2</sup>.
5. Индекс массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>.
6. Нормохолестеринемия.

**Группа 2 (пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или сахарным диабетом):**

1. Возраст более 18 лет.

2. Установленный диагноз СД 2 типа и/или заболеваниями сердечно-сосудистой системы (одно или более: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность).

Во второй этап исследования (оценка информативности НОФФ) было включено 56 лиц: 16 условно-здоровых добровольцев и 40 пациентов с сахарным диабетом. Лица, включенные в этот этап, были разделены на три группы в соответствии с критериями включения/исключения.

Критерии включения в исследование:

**Общие:**

1. Информированное согласие на участие в исследовании

**Группа 1 (условно здоровые добровольцы):**

1. Возраст от 18 до 44 лет (молодой возраст по критериям ВОЗ).
2. Отсутствие нарушений углеводного обмена (анамнез, гликированный гемоглобин, гликемия).
3. Отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, обструктивные заболевания лёгких и др.).
4. СКФ более 60 мл/мин /1,73м<sup>2</sup>.
5. Индекс массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>.
6. Нормохолестеринемия (ЛПНП в рамках референсных значений)

**Группа 2 (пациенты с «умеренным» течением сахарного диабета):**

1. Возраст от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст по критериям ВОЗ)
2. Установленный диагноз СД 2 типа
3. Наличие периферической нейропатии (автономная нейропатия – критерий исключения).
4. Отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе (инфаркт, инсульт, коронарная/каротидная реваскуляризация).
5. Отсутствие синдрома диабетической стопы.

**Группа 3 (пациенты с «тяжелым» течением сахарного диабета):**

1. Возраст от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст по критериям ВОЗ).

2. Установленный диагноз СД 2 типа.
3. Наличие синдрома диабетической стопы.
4. Наличие нейропатии (автономная нейропатия не является критерием исключения).

**Критерии не включения в исследование были общими для обоих этапов:**

1. Диагностированные злокачественные новообразования за последние 5 лет.
2. Диагностированные системные аутоиммунные заболевания.
3. Тяжелые нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия).
4. Наличие острых вирусных инфекций – ОРВИ, грипп и т.д.
5. Лихорадка любого генеза.
6. Обострение сопутствующих хронических заболеваний.
7. Заболевания крови – тромбоцитопения, анемия (гемоглобин менее 90 г/л).
8. Заболевания кожи, препятствующие выполнению исследования.
9. Тромбозы сосудов в настоящий момент/в анамнезе или высокий риск тромбозов.
10. Беременность.
11. Хроническая болезнь почек 5 стадии (СКФ < 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по MDRD и СКD-EPI).
12. Регулярный прием стероидных, нестероидных противовоспалительных препаратов, заместительная гормональная терапии, противозачаточных средств (КОК, ЧПОК). Для 2 и 3 группы терапия антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и др.) не является противопоказанием согласно данной редакции протокола.
13. Состояния, не позволяющие пациенту самостоятельно добраться до места исследования и пройти исследование - декомпенсированные хронические заболевания, тяжёлое состояние, психические заболевания и т.п.

14. Пациент не согласен с тем, что он должен отказаться от курения минимум за 3 часа перед: оценкой ЛПИ, оценкой перфузии новым методом НОФФ, оценкой транскутанного напряжения кислорода.

15. Заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

**Для условно здоровых добровольцев был определен дополнительный критерия невключения:**

1. Регулярный приём антигипертензивных препаратов, статинов (прием препаратов из групп бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторов, статинов, гипотензивных препаратов центрального действия).

## **2.2. Характеристика пациентов и условно здоровых добровольцев, включенных с исследование.**

На первом этапе исследования мы оценили информативность ЛДФ. Для этого было сформировано две выборки: 126 условно здоровых добровольцев и 387 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или сахарным диабетом.

Из 126 условно-здоровых добровольцев было 89 женщин (70,6%) и 37 мужчин (29,4%). Медиана возраста составила 27 лет, Q1-Q3: 24; 37 лет, от 20 до 68. Добровольцы, включенные в этот этап исследования, не имели тяжелых хронических заболеваний, острых заболеваний. Для исключения ишемической болезни сердца, и хронической сердечной недостаточности проводился опрос на предмет наличия характерных болей в области сердца, одышки при физической активности, регистрация электрокардиограммы. Диагностика отсутствия артериальной гипертензии осуществлялась анамнестически (отсутствие эпизодов повышения артериального давления). Кроме этого, у всех добровольцев данной группы проводилось определение глюкозы крови натощак.

Во второй группе патология сердечно-сосудистой системы была выявлена нами у 55,6% пациентов (215 из 387): у 55,3 – артериальная гипертензия (214 из

387), у 32,6% – ИБС (126 из 387), у 27,9% – ХСН (108 из 387). Среди этих пациентов было 245 женщин (63,3%) и 142 мужчины (36,7%). Медиана возраста составила 56 лет, Q1-Q3: 41; 63 лет, от 19 до 78.

У всех пациентов диагноз сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности ставили на основании актуальных клинических рекомендаций, размещенных на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации [cr.rosminzdrav.ru].

Артериальную гипертензию (АГ) определяли, как синдром повышения систолического АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст.

Степень повышения артериального давления определяли в соответствии с таблицей 2.1.

Таблица 2.1. Классификация степеней повышения АД

Степень АГ	Систолическое АД (мм рт. ст.)		Диастолическое АД (мм рт. ст.)
1-я степень	140–159	и/или	90–99
2-я степень	160–179	и/или	100–109
3-я степень	>180	и/или	>110

Первую стадию гипертонической болезни (ГБ) диагностировали при отсутствии поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний. Вторую стадию ГБ диагностировали при наличии бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с ГБ и/или ХБП С3 (СКФ 30–59 мл/мин), и/или СД без поражения органов-мишеней при отсутствии ассоциированных клинических состояний. Третью стадию ГБ диагностировали при наличии ассоциированных клинических состояний, в том числе ХБП С4–С5 стадии, и/или СД с поражением органов-мишеней.

Сердечно-сосудистый риск определяли в соответствии со следующими критериями:

- низкий риск:
  - SCORE < 1%;
- умеренный:
  - молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и факторов риска,
  - SCORE  $\geq 1\%$  и < 5%;
- высокий:
  - холестерин > 8 ммоль/л и/или липопротеиды низкой плотности > 4,9 ммоль/л и/или АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст.,
  - семейная гиперхолестеринемия без факторов риска,
  - СД без поражения органов-мишеней, СД  $\geq 10$  лет или с факторами риска,
  - умеренная хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>),
  - SCORE  $\geq 5\%$  и < 10%,
  - гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) > 25-49%);
- очень высокий:
  - документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый острый коронарный синдром, стабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе, другие операции на артериях, инсульт / транзиторная ишемическая атака, поражения периферических артерий,

- атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание по данным обследований – значимая атеросклеротическая бляшка (стеноз >50%),
- СД + поражение органов-мишеней,  $\geq 3$  фактора риска, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет,
- выраженная хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>),
- SCORE $\geq$ 10%,
- семейная гиперхолестеринемия в сочетании с атеросклеротическим сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска;
- Экстремальный
  - сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией или два сердечно-сосудистых события (осложнения) в течение 2-х лет у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень липопротеидов низкой плотности  $\leq 1,5$  ммоль/л.

Все добровольцы и пациенты, включенные в данный этап исследование, были обследованы на аппарате ЛАКК-02 (ООО НПП “ЛАЗМА”). Параметры, оцененные в ходе ЛДФ, дополненной тепловой и окклюзионной пробами, представлены в разделе 2.4.

На втором этапе исследования мы оценили информативность метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии. В этот этап исследования было включено 56 лиц, которые в соответствии с критериями, представленными в разделе 2.1, были распределены в одну из двух групп. Помимо того, была сформирована группа условно здоровых добровольцев.

Среди 16 условно-здоровых добровольцев было 62,5% женщин (10) и 37,5% мужчин (6). Медиана возраста составила 26 лет [Q1-Q3: 22,75; 32,25] (от 21 до 44). В группе пациентов с «умеренной» тяжестью течения сахарного диабета было 14 пациентов, из них: 85,7% женщин (12) и 14,3% мужчин (2). Медиана возраста составила 57 лет [Q1-Q3: 46,25; 63] (от 37 до 71). В группе пациентов с «тяжелым» течением сахарного диабета было 16 пациентов, из них: 37,5% женщин (6) и 62,5% мужчин (10). Медиана возраста составила 64,5 лет [Q1-Q3: 58,25; 70,75] (от 55 до 73).

Все добровольцы и пациенты, включенные в данный этап исследования, были обследованы на разработанных совместно с индустриальным партнером - Акционерное общество «Елатомский приборный завод» - прототипах нового медицинского прибора - «Прибор для оценки микроциркуляции крови».

### 2.3. Общие методы обследования

Поскольку исследование было проведено в несколько последовательных этапов, протокол обследования включенных в него лиц несколько различался. Программа обследования пациентов для первого этапа исследования представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Программа обследования пациентов и условно здоровых добровольцев при оценке информативности ЛДФ

Оцениваемый параметр	Этапы
Сбор анамнеза и анализ медицинской документации	«Скрининг»
Физическое обследование – измерение ЧСС, АД, ОТ (окружности талии), ИМТ	«Скрининг»
ЭКГ	«Скрининг»

Продолжение таблицы 2.2.	
Определение креатинина в крови	«Скрининг»
ЭХО-КГ	«Скрининг»
Определение уровня гликированного гемоглобина	«Скрининг»
Определение уровня глюкозы	«Скрининг»
Определение липидного спектра крови (НПВП+ЛПНП)	«Скрининг»
Осмотр офтальмолога (выявление и оценка стадии диабетической ретинопатии);	«Скрининг»
Осмотр невролога (оценка вибрационной, температурной, болевой чувствительности, выявление нейропатии)	«Скрининг»
Общий анализ мочи	«Скрининг»
Измерение параметров ЛДФ	«Основной»

Программа обследования пациентов для второго этапа исследования представлен в таблице 2.3. Обследование было реализовано в несколько этапов:

1. Прескрининг – информированное согласие, сбор анамнеза, физикальное обследование

2. Скрининг – оценка результатов консультаций специалистов, лабораторного и инструментального исследования, принятие решения о включении обследуемого в основную фазу исследования

3. Основная фаза

Программа обследования при оценке информативности НОФФ представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Программа обследования пациентов и условно здоровых добровольцев при оценке информативности НОФФ

Оцениваемый параметр	Этапы
Сбор анамнеза и анализ медицинской документации	«Прескрининг»
Физическое обследование – измерение ЧСС, АД, ОТ (окружности талии), ИМТ	«Прескрининг»
Госпитализация на 3 дня	«Скрининг»
Общий анализ крови	«Скрининг»
ЭКГ	«Скрининг»
Определение креатинина в крови	«Скрининг»
УЗДС/УЗДГ артерий нижних конечностей	«Скрининг» для групп 1,2; для группы 3 - "Основной"
Определение уровня гликированного гемоглобина	«Скрининг» для группы 1, для группы 2 и 3 «Основное»
Определение уровня глюкозы	«Скрининг» для группы 1, для группы 2 и 3 «Основное»
Определение липидного спектра крови (НПВП+ЛПНП)	«Скрининг» для группы 1, для группы 2 и 3 «Основное»
Осмотр офтальмолога (выявление и оценка стадии диабетической ретинопатии);	«Скрининг» для групп 1,2; для группы 3 – «Основное»
Осмотр невролога (оценка вибрационной, температурной, болевой чувствительности, выявление нейропатии)	«Скрининг» для групп 1,2; для группы 3 – «Основной»

Оценка лодыжечно-плечевого индекса	«Основной»
Продолжение таблицы 2.3.	
Определение липидного спектра крови (общий холестерин + ТГ)	«Основной»
Определение общего билирубина в крови	«Основной»
Определение мочевой кислоты в крови	«Основной»
Общий анализ мочи	«Основной»
Определение уровня экскреции альбумина с мочой в разовой порции, уровня креатинина мочи и расчёт соотношения альбумин мочи/креатинин мочи	«Основной»
Измерение транскутанного напряжения кислорода + осмотр сосудистого хирурга	«Основной»
Исследование периферической гемодинамики прототипом прибора	«Основной»

## **2.4. Специальные методы обследования: оборудование и методика проведения исследования**

### *2.4.1. Лазерная доплеровская флоуметрия.*

Измерение кожной микроциркуляции на первом этапе исследования проводилось путем лазерной доплеровской флоуметрии с помощью прибора ЛАКК-02 (комплекс ЛАКК-02, ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Российская Федерация), показанного на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Прибор ЛАКК-02 (ООО НПП “ЛАЗМА”, РФ)

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) — это метод, который позволяет проводить неинвазивную регистрации микроциркуляции в реальном времени. Для этого используется гелий-неоновый лазер мощностью 2 мВт с монохроматическим лазерным лучом в узком инфракрасном диапазоне, который проникает и распространяется в исследуемой ткани на глубину около 1 мм. В тестируемой ткани некоторые лучи поглощаются, другие отражаются от неподвижных структур без изменения частоты, тогда как остальные отражаются от движущихся эритроцитов с измененной частотой из-за эффекта Доплера. Интенсивность сигнала прямо пропорциональна количеству и скорости эритроцитов в исследуемой области. Микроциркуляцию выражали в перфузионных единицах в соответствии с принципами ЛДФ.

Для определения реактивности кожной микроциркуляции использовали локальную тепловую гиперемия – расширение сосудов в ответ на нагрев участка кожи до определенной температуры. Для проведения локальной тепловой гиперемии использовали датчик с контролем температуры с длиной стороны 20 мм, который имеет 4 нагревательных элемента и центральное отверстие для лазерного зонда (рисунок.2.2: Б, В). Его фиксировали к коже лейкопластырем. Регуляция температуры осуществлялась посредством управляющей программы, созданной в среде LabView (National Instruments, USA) с персонального компьютера. Измерения проводились в положении сидя. 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  $\approx 2,27 \text{ см}^2$ .

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  $\approx 10 \text{ см}$  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) (рисунок 2.2: А). Температура поддерживалась на уровне  $32^\circ\text{C}$  в течение 2 мин (базовая перфузия), а затем ее повышали до  $42^\circ\text{C}$  со скоростью  $0,6^\circ\text{C}/\text{с}$  и поддерживали на этом уровне в течение 5 мин. Все это время происходила запись кожной микроциркуляции.

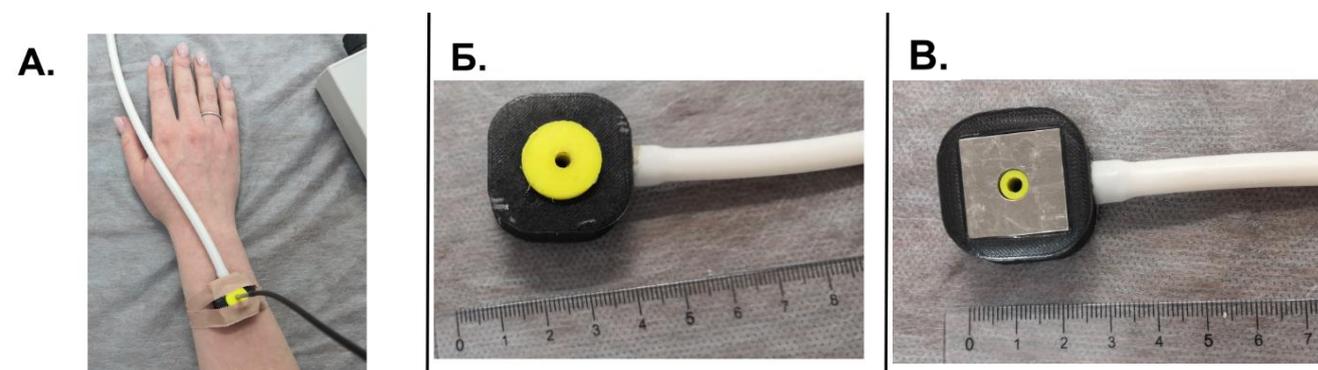


Рисунок 2.2. Нагревательный датчик и оптическое волокно для измерения методом лазерной доплеровской флоуметрии. А – расположение датчика на руке; В, Д – нагревательный датчик.

Регистрацию микроциркуляции проводили в ходе выполнения окклюзионно-тепловой пробы. Первые 2 минуты проводилась регистрация базовой микроциркуляции, температура датчика нагрева в этот период составляла  $32,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  для всех обследуемых (1 интервал 0–120 секунд). После чего на 120-й секунде включали нагрев датчика до температуры  $42 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  (скорость нагрева 2 градуса в секунду, время нагрева с  $32,2$  до  $42\text{ }^{\circ}\text{C}$  составляло  $\sim 5$  секунд) (2 и 3 интервалы 120–420 секунд), через 5 минут после включения нагрева пережимали магистральные сосуды на обследуемой руке на 2 минуты путем надувания манжеты тонометра на 50 мм рт. ст. выше систолического АД пациента (4 и 5 интервалы 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 (6 и 7 интервалы 540–720 секунд). Схема обследования, соотнесенная с примером измерения, представлена на рисунке 2.3.

На интервалах 1, 3, 7 выбирался репрезентативный участок кривой микроциркуляции длительностью не менее 30 секунд, для 3 и 7 интервалов – участок, отражающий максимальную перфузию; для каждого проанализированного участка вычисляли среднее значение перфузии, стандартное отклонение и коэффициент вариации, также через 120, 180 и 240 секунд после включения нагрева вычисляли площадь под графиком (AUC) и наклон линии регрессии (НЛР).

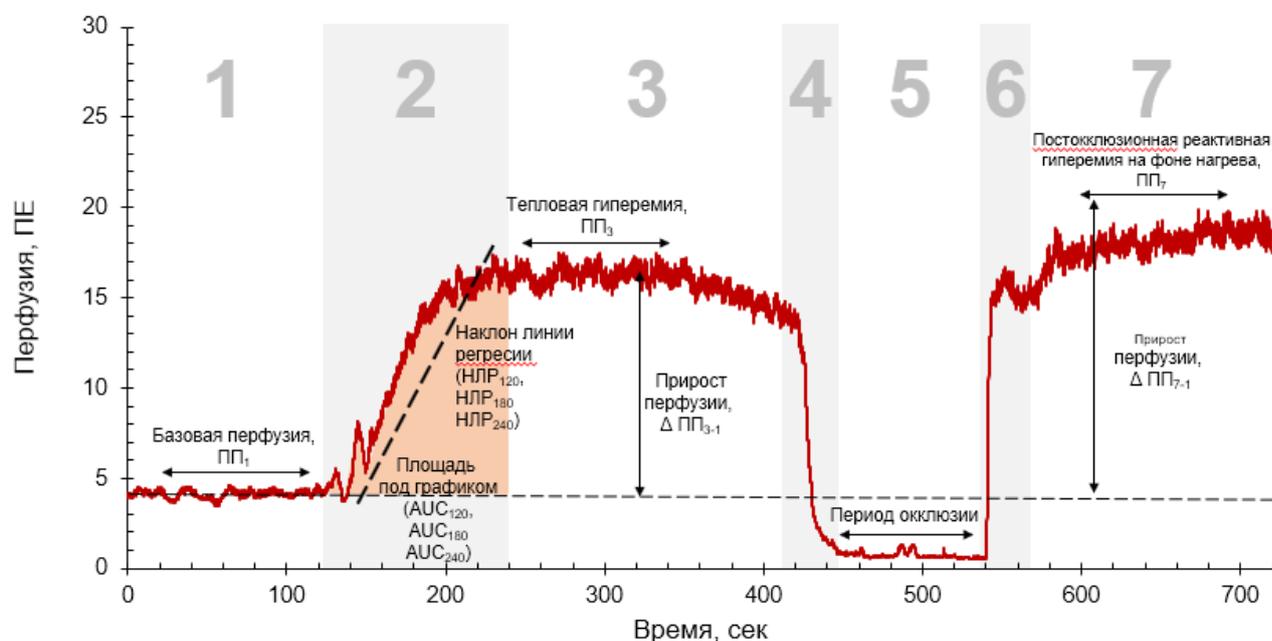


Рисунок 2.3. Схема проведения ЛДФ с тепловой и окклюзионной пробами, где:  $ПП_1$  – базовый уровень перфузии,  $ПП_3$  – уровень теплой перфузии (тепловая гиперемия),  $ПП_7$  – постокклюзионный уровень перфузии,  $CO_1$  – стандартное отклонение базового уровня перфузии,  $CO_3$  – стандартное отклонение уровня теплой перфузии,  $CO_7$  – стандартное отклонение постокклюзионного уровня перфузии,  $KB_1$  – коэффициент вариации базового уровня перфузии,  $KB_3$  – коэффициент вариации уровня теплой перфузии,  $KB_7$  – коэффициент вариации постокклюзионного уровня перфузии,  $НЛР_{120}$  – наклон уровня регрессии через 120 секунд нагрева,  $НЛР_{180}$  – наклон уровня регрессии через 180 секунд нагрева,  $НЛР_{240}$  – наклон уровня регрессии через 240 секунд нагрева,  $AUC_{120}$  – площадь под кривой перфузии через 120 секунд нагрева,  $AUC_{180}$  – площадь под кривой перфузии 180 секунд нагрева,  $AUC_{240}$  – площадь под кривой перфузии 240 секунд нагрева,  $\Delta ПП_{3-1}$  – абсолютный прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и базовой перфузии,  $\Delta ПП_{7-1}$  – абсолютный прирост перфузии между этапами постокклюзионной перфузии и базовой перфузии,  $\Delta ПП_{7-3}$  – абсолютный прирост перфузии между этапами постокклюзионной перфузии и тепловой гиперемии.

#### *2.4.2. Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия.*

Измерения показателей НОФФ проведены нами на оригинальном прототипе прибора с функциями контроля гемодинамических показателей в коже конечностей, который предназначен для оценки состояния центральной и периферической гемодинамики.

Составные части прибора приведены на рисунке 2.4. Тонومتر реализует стандартный осциллометрический метод измерения артериального давления (систолического и диастолического) с помощью плечевой манжеты (D), а также неинвазивные методы фотоплетизмографии, оптической тканевой оксиметрии и оптической флуктуационной флоуметрии для оценки параметров периферической гемодинамики с помощью выносных оптических датчиков (B и C), в том числе с использованием окклюзионного (на руке) и теплового (на ноге) нагрузочных функциональных тестов, реализуемых в автоматическом режиме. Рабочей программой прибора является программа «Вазотест 2.0».

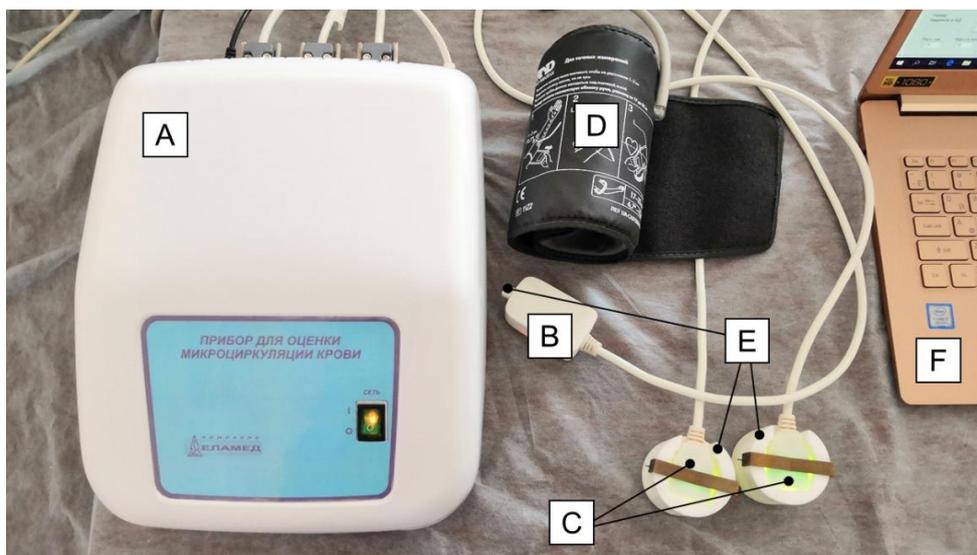


Рисунок 2.4. Фотография прибора с обозначением элементов. А - основной электронный блок; В - пальцевой оптический датчик для измерения перфузии, скорости пульсовой волны, индекса формы пульсовой волны, сатурации и кровенаполнения в пальце руки; С - два выносных оптических датчика для измерения перфузии, скорости пульсовой волны, индекса формы пульсовой волны и для проведения тепловой пробы на ноге; D - плечевая манжета для измерения артериального давления и создания окклюзии; E - калибровочные меры уровня белого; F - управляющий компьютер с программным обеспечением.

Прибор регистрирует следующие показатели:

- ПАД – пульсовое артериальное давление. Измеряется в мм рт. ст. Рассчитывается автоматически, как разность между систолическим (САД) и диастолическим артериальным давлением (ДАД).
- ИФПВ – индекс формы пульсовой волны. Безразмерный нестандартный параметр. Рассчитывается автоматически по фотоплетизмограмме, как на руке (ИФПВ1, датчик №1), так и на ноге (ИФПВ3, датчик №3), как отношение интервала времени спада волны  $\Delta t_2$  к интервалу времени подъема  $\Delta t_1$  на усредненной фотоплетизмограмме.

- ИСПВ – индекс скорости пульсовой волны. Параметр измеряется как на руке (ИСПВ1, датчик №1), так и на ноге (ИСПВ3, датчик №3) по скорости прохождения импульса пульсовой волны от плеча до подушечки пальца руки (ноги). Увеличение этого параметра, согласно известным данным по физиологии кровообращения, связано с увеличением артериального давления, увеличением жёсткости сосудистой стенки и повышенным сосудистым тонусом.
- ЧСС – средняя частота сердечных сокращений за базовый период записи.
- БУПр 1, БУПн 2, БУПн 3 – показатели базовой перфузии в перфузионных единицах с пальцевого оптического датчика (В) – БУПр 1, и с выносных оптических датчиков для ноги (С) – БУПн 2 и БУПн 3. Эти показатели отражают базовое кровоснабжение кожи и тонус микрососудов в покое до проведения функциональных воздействий – окклюзионного для пальцевого датчика (В) и теплового для выносных датчиков (С).
- StO<sub>2</sub> база – базовый уровень тканевой сатурации оксигемоглобина в процентах, измеренный в покое до проведения функциональной пробы на руке.
- StO<sub>2</sub> окклюзия – минимальный уровень тканевой сатурации в пальце руки в процентах, наблюдаемый в конце выполнения 2-минутной окклюзионной пробы. Разница StO<sub>2</sub> база и StO<sub>2</sub> окклюзия позволяет оценить потребление кислорода в коже пальца руки при острой ишемии.
- ПУПр 1 – постокклюзионный уровень перфузии крови в коже руки. Показатель в сравнении с БУПр 1 отражает резерв кровотока и потенциал эндотелиального механизма вазодилатации по величине постокклюзионной реактивной гиперемии. Снижение этого показателя может быть связано с нарушениями функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.
- ТУПн 2, ТУПн 3 – пост-тепловой уровень перфузии на ноге. Показатель отражает уровень перфузии сразу по завершении быстрой 2-минутной локальной тепловой пробы. В формировании такой тепловой гиперемии участвуют нервные и эндотелиальные микроциркуляторные механизмы. Её снижение свидетельствует о нарушениях нервной регуляции микрогемодинамики.

Для получения объективных данных проведение измерений должно сопровождаться обязательной предварительной подготовкой пациента:

- обследуемому рекомендуется воздержаться от приёма кофеин-содержащих напитков (кофе, энергетики, крепкий чай и др.), курения за 3 часа перед исследованием;

- рекомендуется 15-минутный период спокойной адаптации пациента к условиям помещения, в котором проводятся измерения (сидя на стуле или в горизонтальном положении на кровати/кушетке), особенно если пациент приходит с улицы, после физических упражнений, после длительного подъема по лестнице и т.д.

После соединения прибора с компьютером, запуска программного обеспечения и включения прибора в сеть, прибор должен быть прогрет в течение времени не менее 15 минут (должны работать излучатели). Перед проведением измерений каждого нового пациента прибор обязательно калибруется. Пациент располагается в горизонтальном положении на кровати/кушетке. Руки вытянуты вдоль тела. Закрепляются датчики и выбранная манжета прибора нужного размера на левой стороне тела – рисунок 2.5.



Рисунок 2.5. Пример крепления датчика на руке.

Датчики на ногу крепятся с помощью лейкопластыря: на тыльной поверхности стопы в области первого межпальцевого промежутка крепится датчик №2, а на подушечке большого пальца на ноге - датчик №3 (рисунок 2.6).

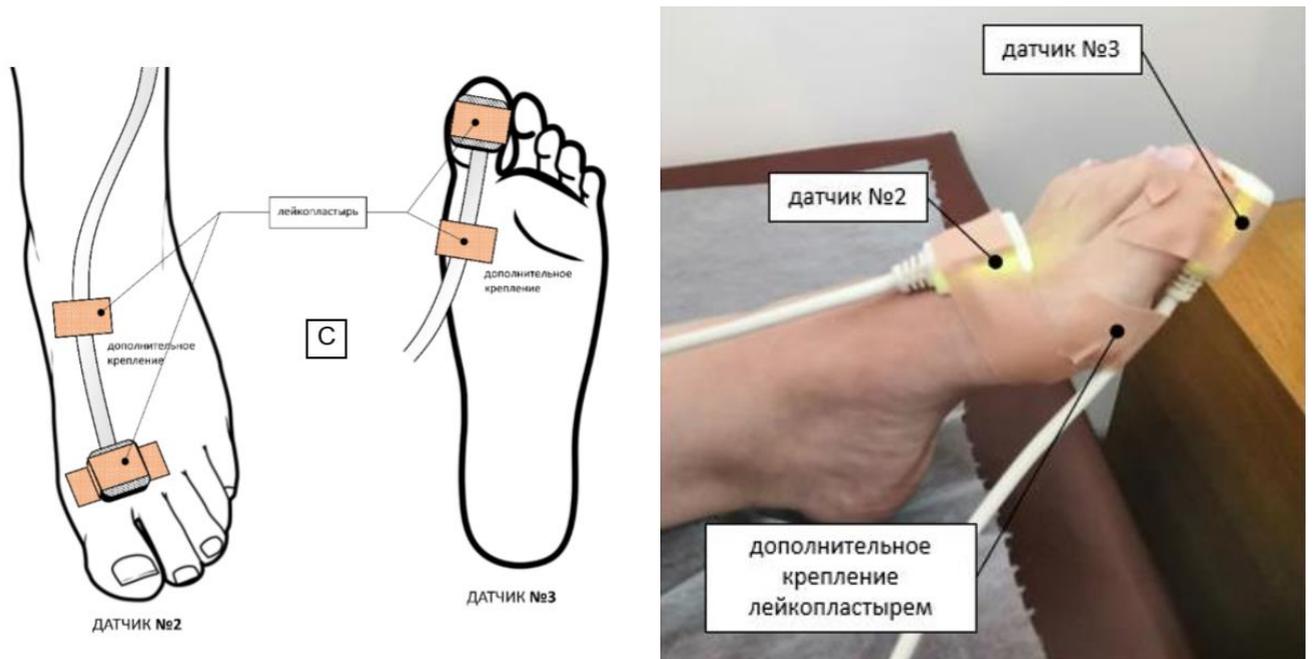


Рисунок 2.6. Пример крепления датчика на ноге.

Общая схема исследования при помощи разработанного прибора представлена на рисунке 2.7.

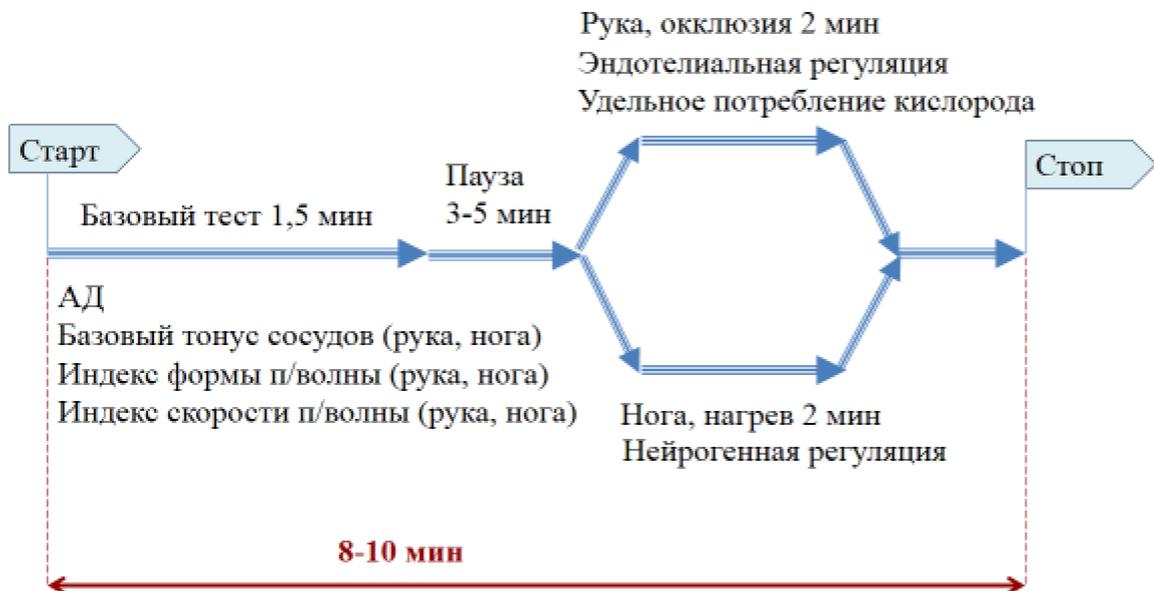


Рисунок 2.7. Схема исследования при помощи разработанного прибора.

Измерения с датчиков регистрируются прибором и результаты измерения передаются в компьютер (рисунок 2.8). В результате исследования формируется ито-

говая диагностическая карта пациента, позволяющая оценить состояние микроциркуляторного русла, а также его регуляторные механизмы (рисунок 2.9).

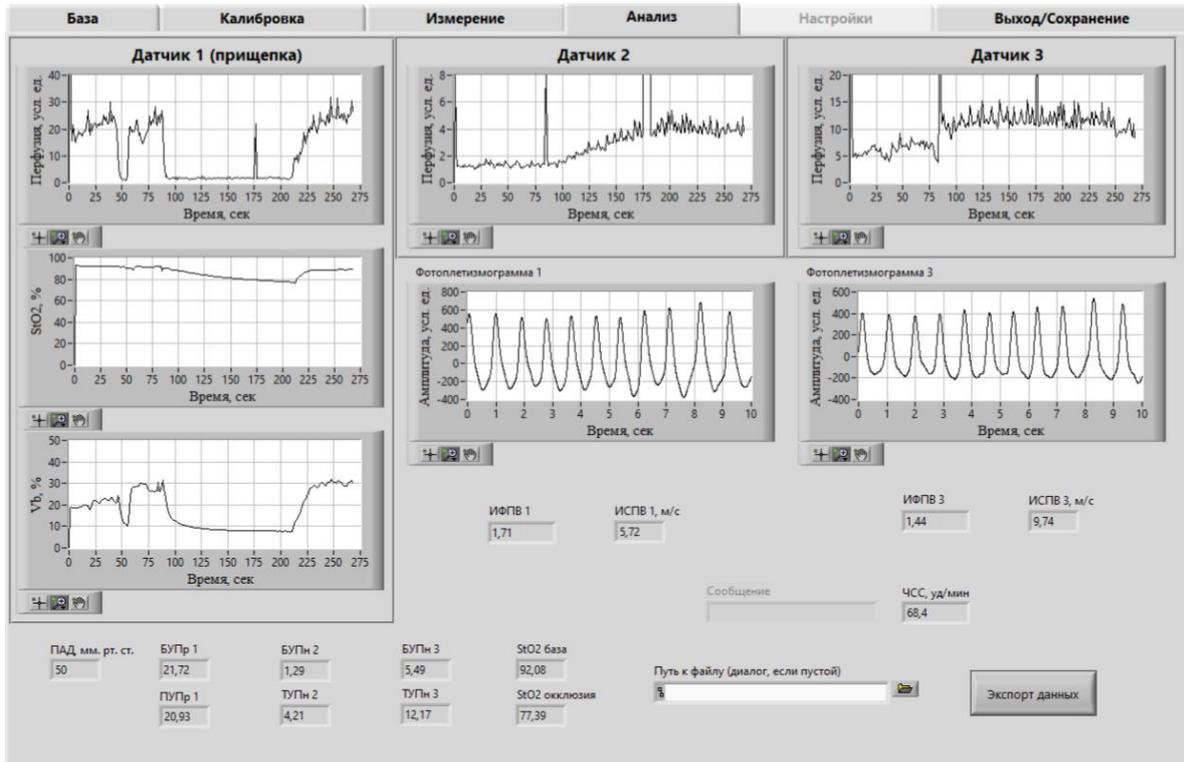


Рисунок 2.8. Пример работы программы – регистрация показаний датчиков.

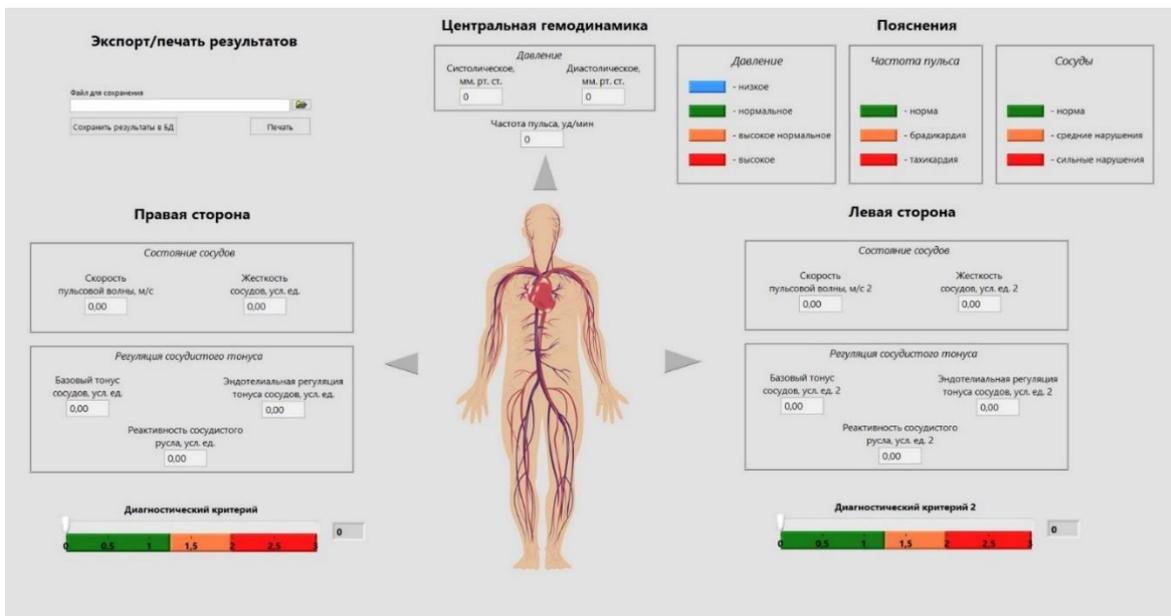


Рисунок 2.9. Пример итоговой диагностической карты пациента.

## 2.5. Методы статистического анализа

Проверку соответствия распределения выборок нормальному проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. При описании количественных признаков, имеющих условно нормальное распределение, в качестве меры центральной тенденции использовали среднее, в качестве меры изменчивости – стандартное отклонение. При описании референсных значений для среднего или медианы дополнительно рассчитывались 95% доверенные интервалы. При описании количественных данных, распределение которых было отлично от нормального, использовали медианы, первый и третий квартиль. При описании качественных признаков приводили частоты и доли, выраженные в процентах.

Для попарного межгруппового сравнения выборок, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий с учетом равенности дисперсий: t-критерий Стьюдента или t-критерий Уэлча. Для попарного межгруппового сравнения выборок, имеющих распределение, отличное от нормального использовали критерий Манн-Уитни. Для оценки динамики в связанных выборках использовали критерий Вилкоксона.

При сравнении трех несвязанных выборок в качестве омнибусного теста использовали непараметрический метод Краскела-Уолиса, поскольку допущения классического дисперсионного анализа были нарушены. Попарные апостериорные сравнения проводили с коррекцией уровня значимости по методу false discovery rate (процедура Benjamani, Krieger and Yekutieli).

При сравнении динамики показателей применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа с повторными измерениями – анализ Фридмана. Для апостериорных попарных сравнений применяли критерий Вилкоксона с FDR поправкой на множественные сравнения.

Оценку связи количественных признаков исследовали при помощи критерия корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95% доверительный интервал и p-значение. Коррекцию уровня значимости проводили при помощи метода false discovery rate.

Для оценки информативности количественных показателей ЛДФ и НОФФ строили ROC кривую. В качестве количественной оценки качества классификатора использовали площадь под ROC кривой, для которой также рассчитывали 95% доверительный интервал. Для практического использования полученных оценок важно определить пороговое значение количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность. Пороговое значение было выбрано при помощи вычисления индекса Юдена (Youden's J statistic, Youden's index). Значение параметра с максимальным индексом Юдена выбирали в качестве порогового. Для этой точки в качестве оценок скрининговой эффективности рассчитывали чувствительность и специфичность, в качестве меры сопряженности – отношение шансов (odds ratio, OR) и отношение правдоподобия для положительного результата теста (likelihood ratio, LR). Для указанных оценок рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Расчеты проводили в программе GraphPad Prizm v.8. Оценивали двухсторонний уровень значимости, значения  $p\text{-value} < 0,05$  считали статистически значимыми.

### **ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Нередко заболевания внутренних органов сопровождаются нарушениями микроциркуляции. Причем выраженность этих нарушений может коррелировать с риском сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что развитие таких широко распространенных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, ассоциировано с поражением микроциркуляторного звена кровообращения. При этом нарушения микроциркуляции с технической точки зрения наиболее удобно изучать при оценке кожного кровотока. Перспективным для этой цели является метод ЛДФ. Однако он не нашел широкого клинического применения, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью измерений, метрологическими и технологическими аспектами проведения исследований. Мы посвятили свое исследование изучению особенностей применения метода ЛДФ при АГ и сахарном диабете, с целью увеличения информативности этого метода в клинической практике.

#### **3.1. Метрологические и технологические аспекты применения метода ЛДФ**

Метод был апробирован нами на 126 условно здоровых добровольцах.

Мы приведем различные характеристики дополненной ЛДФ с применением тепловой и окклюзионной проб в качестве референсных. Динамика всех показателей в большинстве случаев была однотипна с некоторыми особенностями. Изменение показателя перфузии представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Оценка перфузии и вариации показателя перфузии в ходе ЛДФ, дополненной тепловой и окклюзионной пробами, у здоровых добровольцев

Параметр	N	Медиана [Q1; Q3]	95%ДИ меди- аны	Минимум; миксимум
Показатель перфузии <sub>1</sub> (ПП <sub>1</sub> ) – базовая перфузия	123	3,62 [2,75; 5,54]	3,25; 4,35	0,7; 11,7
Показатель перфузии <sub>3</sub> (ПП <sub>3</sub> ) – тепловая гиперемия	122	22,35 [19,15; 25,13]	20,6; 23,1	8,78; 43,53
Показатель перфузии <sub>7</sub> (ПП <sub>7</sub> ) – постокклюзионная тепловая гиперемия	106	25,3 [22,28; 27,69]	24,1; 25,97	10,8; 48,2
Стандартное отклонение ПП <sub>1</sub> (СО <sub>1</sub> )	123	0,45 [0,29; 0,61]	0,4; 0,51	0,15; 1,83
Стандартное отклонение ПП <sub>3</sub> (СО <sub>3</sub> )	122	0,69 [0,5775; 0,87]	0,65; 0,74	0,33; 2,15
Стандартное отклонение ПП <sub>7</sub> (СО <sub>7</sub> )	106	0,685 [0,59; 0,8625]	0,65; 0,76	0,39; 1,85
Коэффициент вариации ПП <sub>1</sub> (КВ <sub>1</sub> )	123	12 [8,4; 17,7]	10,8; 13,8	2,3; 38,2
Коэффициент вариации ПП <sub>3</sub> (КВ <sub>3</sub> )	122	3,2 [2,6; 4,1]	2,9; 3,5	1,7; 9,5
Коэффициент вариации ПП <sub>7</sub> (КВ <sub>7</sub> )	106	2,8 [2,3; 3,425]	2,6; 3	1,8; 7,9

Мы отметили существенные изменения в динамике всех показателей: показателя перфузии, а также его стандартного отклонения и коэффициента вариации ( $p < 0,0001$ ). В ходе апостериорных сравнений мы установили, что в ходе тепловой пробы отмечается статистически значимое увеличение показателя перфузии ( $p < 0,0001$ ), которое сопровождалось увеличением стандартного отклонения и коэффициента вариации перфузии (СО,  $p < 0,0001$  и КВ,  $p < 0,0001$  соответственно) для всех трех сравнений.

После периода окклюзии мы отметили небольшое, но статистически значимое увеличение показателя перфузии ( $p < 0,0001$ ). При этом коэффициент вариации статистически значимо уменьшился ( $p = 0,0126$ ), а стандартное отклонение изменилось статистически незначимо ( $p = 0,9999$ ). По сравнению с этапом базовой перфузии (до тепловой пробы) показатель перфузии был статистически значимо больше, а его стандартное отклонение и коэффициент вариации – меньше значения этих показателей на этапе постокклюзионной гиперемии ( $p < 0,0001$  во всех случаях).

При оценке различий показателя прироста перфузии между этапами ЛДФ мы выявили статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ). При этом, как следует из таблицы 3.2, наибольший прирост перфузии отмечен в результате тепловой пробы. В результате окклюзионной пробы показатель перфузии в большинстве случаев (93,3%, 98 из 105 пациентов) несколько увеличивался, о чем косвенно свидетельствует положительное значение медианы этого показателя. Прирост перфузии, достигнутый в результате окклюзионной, пробы был небольшим, значительно меньшим, чем прирост перфузии, достигнутый в результате тепловой пробы ( $p < 0,0001$ ). Прирост перфузии, достигнутый в результате совокупного действия тепловой и окклюзионной проб, был несколько больше, чем прирост перфузии, достигнутый в результате тепловой пробы ( $p < 0,0001$ ).

Потенциально, информативностью может обладать показатель относительного изменения прироста перфузии. При анализе динамики этого показателя, мы получили результаты, повторяющие результаты анализа динамики абсолютного значения прироста перфузии.

Таблица 3.2. Оценка прироста абсолютного и относительного значения перфузии ЛДФ, дополненной тепловой и окклюзионной пробами, у условно здоровых добровольцев

Параметр	N	Медиана [Q1-Q3]	95%ДИ медианы	Минимум, максимум
Прирост перфузии <sub>3-1</sub>	122	17,73 [14,47; 20,82]	16,54; 18,77	6,59; 39,46
Прирост перфузии <sub>7-3</sub>	105	2,77 [1,63; 4,265]	19,98; 22,07	-4,06; 15,89
Прирост перфузии <sub>7-1</sub>	106	20,66 [17,71; 23,68]	2,07; 3,33	8,67; 44,13
Относительный прирост перфузии <sub>3-1</sub>	122	484,7 [300,2; 634,3]	429,1; 537,6	113,4; 2681
Относительный прирост перфузии <sub>7-3</sub>	106	548,4 [351,3; 781,9]	469,4; 617,4	116,4; 2969
Относительный прирост перфузии <sub>7-1</sub>	105	11,68 [6,36; 20,85]	9,34; 15,75	-27,3; 107,7

Интегральные показатели темпа прироста перфузии, а также достигнутого ее значения позволяют детально проанализировать динамику перфузии в ходе тепловой пробы – таблица 3.3. При анализе динамики наклона линии регрессии, а также площади под линией перфузии мы отметили статистически значимые различия ( $p < 0,0001$  в обоих случаях). Наклон линии регрессии показателя перфузии значимо уменьшался, а площадь под кривой перфузии – значимо увеличивалась для сравнений через 180 / 240 минут, 180 / 240 и 120 / 240 минут для обоих показателей ( $p < 0,0001$ ) во всех случаях. Относительно линейное изменение этих показателей, косвенно отражающих темп прироста и достигнутую величину показателя перфузии, свидетельствует в пользу того, что достигнутая величина показателя перфузии в ходе тепловой пробы остается относительно стабильной.

Таблица 3.3. Оценка динамики показателей наклон линии регрессии и площади под кривой перфузии в ходе ЛДФ, дополненной тепловой и окклюзионной пробами, у условно здоровых добровольцев

Параметр	N	Медиана [Q1-Q3]	95%ДИ медианы	Минимум, максимум
Наклон линии регрессии <sub>120</sub>	122	17,73 [14,47; 20,82]	16,54; 18,77	6,59; 39,46
Наклон линии регрессии <sub>180</sub>	105	2,77 [1,63; 4,265]	19,98; 22,07	-4,06; 15,89
Наклон линии регрессии <sub>240</sub>	106	20,66 [17,71; 23,68]	2,07; 3,33	8,67; 44,13
Площадь под кривой перфузии <sub>120</sub>	122	484,7 [300,2; 634,3]	429,1; 537,6	113,4; 2681
Площадь под кривой перфузии <sub>180</sub>	106	548,4 [351,3; 781,9]	469,4; 617,4	116,4; 2969
Площадь под кривой перфузии <sub>240</sub>	105	11,68 [6,36; 20,85]	9,34; 15,75	-27,3; 107,7

Как показал омнибусный тест (анализ Фридмана), динамика показателя сосудистой проводимости (отношение показателя перфузии к среднему артериальному давлению) и его прироста (отношение разности показателя перфузии на двух этапах к среднему артериальному давлению) также была статистически значима ( $p < 0,0001$  во обоих случаях) – таблица 3.4.

В ходе апостериорных сравнений мы установили, что на этапе тепловой гиперемии происходит значимое увеличение сосудистой проводимости по отношению к базовой перфузии ( $p < 0,0001$ ). После окклюзионной пробы сосудистая проводимость также статистически значимо увеличивается по сравнению с этапом тепловой перфузии ( $p < 0,0001$ ). При этом прирост показателя сосудистой проводимости, достигнутом в результате окклюзионной пробы, был существенно меньше по

сравнению с приростом сосудистой проводимости, достигнутом в результате тепловой пробы ( $p < 0,0001$ ). Сравнение показателя сосудистой проводимости на этапе базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии также показало статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.4. Оценка показателя сосудистой проводимости и прироста сосудистой проводимости в ходе ЛДФ, дополненной тепловой и окклюзионной пробами, у условно здоровых добровольцев

Параметр	N	Медиана [Q1-Q3]	95%ДИ медианы	Минимум, максимум
Сосудистая проводимость M1	89	0,0317 [0,0249; 0,0526]	0,0289; 0,0414	0,0063; 0,0975
Сосудистая проводимость M3	89	0,1936 [0,1685; 0,2304]	0,1792; 0,2114	0,0856; 0,3564
Сосудистая проводимость M7	89	0,2223 [0,1934; 0,254]	0,2092; 0,2318	0,09; 0,4019
Прирост сосудистой проводимости M3-1	89	0,1555 [0,1271; 0,1898]	0,1438; 0,1661	0,07036; 0,3221
Прирост сосудистой проводимости M7-3	89	0,0226 [0,0134; 0,0379]	0,0177; 0,0284	-0,0369; 0,077
Прирост сосудистой проводимости M7-1	89	0,1822 [0,1455; 0,2182]	0,1695; 0,1941	0,0726; 0,3631

Поскольку все показатели ЛДФ-граммы тем или иным образом, связаны между собой, можно ожидать сильных корреляций между ними. Большинство показателей были связаны между собой сильными, статистически значимыми связями (с учетом поправки на множественные сравнения FDR) – таблицы 3.5, 3.6 и 3.7. В то же время, нами были обнаружены некоторые особенности. Так, например, показатель базовой перфузии (ПП<sub>1</sub>) был статистически значимо связан только с

тепловой гиперемией (ПП<sub>3</sub>), постокклюзионной гиперемией (ПП<sub>7</sub>), а также показателями сосудистой проводимости (Пров<sub>1</sub>, Пров<sub>3</sub>, Пров<sub>7</sub>) и приростом этого показателя ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>,  $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>), но приростом абсолютного значения показателя перфузии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>,  $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>) не наклоном регрессионной кривой ЛДФ-граммы (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>) и площадью под кривой ЛДФ-граммы (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>240</sub>). При этом показатель базовой перфузии (ПП<sub>1</sub>) связан с наклоном линии регрессии ЛДФ-граммы (AUC<sub>240</sub>) статистически значимой отрицательной связью.

Прирост показателя перфузии, достигнутой в результате окклюзионной пробы после тепловой пробы ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>), был статистически значимо связан только с показателями постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>), показателем перфузии, достигнутой в результате окклюзионной пробы по сравнению с базовой перфузией ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>), сосудистой проводимостью после окклюзионной пробы (Пров<sub>7</sub>) и приростом сосудистой проводимости, достигнутым после окклюзионной пробы ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub> и  $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>).

Таблица 3.5. Связь показателя перфузии и прироста перфузии с основными показателями ЛДФ. Критерий корреляции Спирмана.

Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value с коррекцией на множественные сравнения (FDR)

	ПП <sub>1</sub>	ПП <sub>3</sub>	ПП <sub>7</sub>	$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>
ПП <sub>3</sub>	0,443 [0,288; 0,576] p<0,0001					
ПП <sub>7</sub>	0,335 [0,154; 0,494] p=0,0004	0,835 [0,766; 0,885] p<0,0001				
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	-0,002 [-0,179; 0,176] p=0,9858	0,861 [0,807; 0,901] p<0,0001	0,73 [0,626; 0,809] p<0,0001			
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	-0,108 [-0,294; 0,085] p=0,2727	-0,114 [-0,299; 0,079] p=0,2469	0,357 [0,177; 0,513] p=0,0002	-0,067 [-0,255; 0,126] p=0,4976		
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	-0,099 [-0,285; 0,093] p=0,3115	0,667 [0,546; 0,762] p<0,0001	0,861 [0,801; 0,903] p<0,0001	0,822 [0,748; 0,876] p<0,0001	0,411 [0,239; 0,559] p<0,0001	
НЛР <sub>120</sub>	-0,075 [-0,249; 0,103] p=0,4075	0,614 [0,49; 0,714] p<0,0001	0,526 [0,372; 0,651] p<0,0001	0,762 [0,676; 0,828] p<0,0001	0,052 [-0,141; 0,242] p=0,5949	0,646 [0,52; 0,745] p<0,0001
НЛР <sub>180</sub>	-0,169 [-0,342; 0,016] p=0,0727	0,558 [0,416; 0,673] p<0,0001	0,469 [0,301; 0,608] p<0,0001	0,726 [0,626; 0,803] p<0,0001	0,004 [-0,193; 0,2] p=0,9699	0,597 [0,455; 0,71] p<0,0001
НЛР <sub>240</sub>	-0,206 [-0,376; -0,023] p=0,0277	0,538 [0,393; 0,658] p<0,0001	0,469 [0,301; 0,609] p<0,0001	0,712 [0,607; 0,792] p<0,0001	0,048 [-0,149; 0,242] p=0,6328	0,619 [0,482; 0,726] p<0,0001

Продолжение таблицы 3.5.						
AUC <sub>120</sub>	0,07 [-0,109; 0,244] p=0,4439	0,791 [0,714; 0,849] p<0,0001	0,69 [0,575; 0,778] p<0,0001	0,884 [0,838; 0,917] p<0,0001	-0,028 [-0,219; 0,164] p=0,7755	0,742 [0,643; 0,817] p<0,0001
AUC <sub>180</sub>	0,02 [-0,164; 0,204] p=0,8292	0,83 [0,762; 0,88] p<0,0001	0,698 [0,582; 0,786] p<0,0001	0,946 [0,922; 0,962] p<0,0001	-0,077 [-0,269; 0,121] p=0,4462	0,766 [0,672; 0,837] p<0,0001
AUC <sub>240</sub>	0,01 [-0,175; 0,193] p=0,9187	0,846 [0,784; 0,891] p<0,0001	0,722 [0,613; 0,804] p<0,0001	0,967 [0,952; 0,977] p<0,0001	-0,056 [-0,249; 0,142] p=0,5828	0,797 [0,712; 0,858] p<0,0001
Пров <sub>1</sub>	0,98 [0,969; 0,987] p<0,0001	0,443 [0,258; 0,596] p<0,0001	0,354 [0,157; 0,523] p=0,0007	-0,064 [-0,269; 0,146] p=0,5511	-0,099 [-0,301; 0,111] p=0,3543	-0,13 [-0,329; 0,081] p=0,2258
Пров <sub>3</sub>	0,302 [0,1; 0,48] p=0,004	0,883 [0,827; 0,922] p<0,0001	0,754 [0,648; 0,832] p<0,0001	0,785 [0,689; 0,853] p<0,0001	-0,104 [-0,306; 0,106] p=0,3314	0,64 [0,499; 0,749] p<0,0001
Пров <sub>7</sub>	0,229 [0,022; 0,417] p=0,0309	0,791 [0,697; 0,858] p<0,0001	0,85 [0,779; 0,899] p<0,0001	0,733 [0,619; 0,816] p<0,0001	0,24 [0,033; 0,427] p=0,0237	0,76 [0,656; 0,836] p<0,0001
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,98 [0,969; 0,987] p<0,0001	0,737 [0,625; 0,82] p<0,0001	0,657 [0,519; 0,761] p<0,0001	0,927 [0,891; 0,951] p<0,0001	-0,048 [-0,254; 0,162] p=0,6566	0,794 [0,701; 0,86] p<0,0001
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,302 [0,1; 0,48] p=0,004	-0,082 [-0,285; 0,129] p=0,4459	0,358 [0,161; 0,527] p=0,0006	0 [-0,208; 0,209] p=0,998	0,987 [0,98; 0,992] p<0,0001	0,429 [0,242; 0,585] p<0,0001
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,229 [0,022; 0,417] p=0,0309	0,625 [0,479; 0,737] p<0,0001	0,732 [0,618; 0,816] p<0,0001	0,827 [0,747; 0,883] p<0,0001	0,317 [0,116; 0,493] p=0,0025	0,904 [0,858; 0,936] p<0,0001

При анализе связи наклона линии регрессии ЛДФ-граммы и площади под кривой ЛДФ-граммы с основными показателями ЛДФ, большинство показателей также были связаны статистически значимыми положительными связями. Однако показатель сосудистой проводимости на этапе базовой перфузии (Пров<sub>1</sub>) не имел статистической значимой связи с наклоном линии регрессии через 120 секунд тепловой пробы (НЛР<sub>120</sub>), а через 180 и 240 секунд – имел отрицательная статистически значимую связь с соответствующими показателями (НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>) – таблица 3.6. Связь Пров<sub>1</sub> с площадью по кривой ЛДФ была статистически незначима (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>180</sub>, AUC<sub>240</sub>). Прирост сосудистой проводимости между тепловой и окклюзионной пробами (Δ Пров<sub>7-3</sub>) не имел статистически значимой связи с наклоном линии регрессии ЛДФ-граммы (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>) и площадью под кривой ЛДФ-граммы (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>180</sub>, AUC<sub>240</sub>).

Таблица 3.6. Связь наклона линии регрессии ЛДФ-граммы и площади под кривой ЛДФ-граммы с основными показателями ЛДФ. Критерий корреляции Спирмана. Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value с коррекцией на множественные сравнения (FDR)

	НЛР <sub>120</sub>	НЛР <sub>180</sub>	НЛР <sub>240</sub>	AUC <sub>120</sub>	AUC <sub>180</sub>	AUC <sub>240</sub>
НЛР <sub>180</sub>	0,894 [0,849; 0,925] p<0,0001					
НЛР <sub>240</sub>	0,743 [0,648; 0,815] p<0,0001	0,912 [0,875; 0,939] p<0,0001				
AUC <sub>120</sub>	0,582 [0,452; 0,688] p<0,0001	0,45 [0,29; 0,586] p<0,0001	0,409 [0,243; 0,551] p<0,0001			
AUC <sub>180</sub>	0,691 [0,581; 0,776] p<0,0001	0,594 [0,46; 0,701] p<0,0001	0,541 [0,396; 0,659] p<0,0001	0,975 [0,964; 0,983] p<0,0001		
AUC <sub>240</sub>	0,702 [0,595; 0,784] p<0,0001	0,632 [0,507; 0,731] p<0,0001	0,614 [0,485; 0,717] p<0,0001	0,955 [0,935; 0,969] p<0,0001	0,991 [0,987; 0,994] p<0,0001	
Пров <sub>1</sub>	-0,177 [-0,372; 0,033] p=0,0971	-0,253 [-0,441; -0,043] p=0,019	-0,282 [-0,466; -0,075] p=0,0085	0,033 [-0,177; 0,239] p=0,7613	-0,011 [-0,223; 0,201] p=0,9182	-0,026 [-0,237; 0,187] p=0,8117
Пров <sub>3</sub>	0,522 [0,352; 0,659] p<0,0001	0,43 [0,24; 0,588] p<0,0001	0,395 [0,2; 0,56] p=0,0002	0,755 [0,649; 0,832] p<0,0001	0,786 [0,689; 0,856] p<0,0001	0,789 [0,693; 0,858] p<0,0001
Пров <sub>7</sub>	0,518 [0,348; 0,656] p<0,0001	0,424 [0,233; 0,584] p<0,0001	0,392 [0,197; 0,558] p=0,0002	0,707 [0,585; 0,798] p<0,0001	0,724 [0,605; 0,812] p<0,0001	0,736 [0,622; 0,82] p<0,0001
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,688 [0,56; 0,784] p<0,0001	0,613 [0,461; 0,73] p<0,0001	0,593 [0,436; 0,715] p<0,0001	0,841 [0,766; 0,893] p<0,0001	0,899 [0,849; 0,933] p<0,0001	0,91 [0,865; 0,941] p<0,0001
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,107 [-0,103; 0,309] p=0,3161	0,076 [-0,138; 0,283] p=0,4889	0,11 [-0,104; 0,315] p=0,3116	0,008 [-0,201; 0,216] p=0,941	-0,035 [-0,245; 0,178] p=0,7508	-0,002 [-0,214; 0,21] p=0,9825
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,658 [0,521; 0,762] p<0,0001	0,585 [0,426; 0,709] p<0,0001	0,578 [0,418; 0,704] p<0,0001	0,749 [0,64; 0,828] p<0,0001	0,781 [0,682; 0,852] p<0,0001	0,805 [0,716; 0,869] p<0,0001

Показатель базовая сосудистая проводимость (Пров<sub>1</sub>) имел положительную статистически значимую связь с сосудистой проводимостью на этапе тепловой гиперемии (Пров<sub>3</sub>) и постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>), но не приростом сосудистой проводимости ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>,  $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>) – таблица 3.7. В свою очередь, прирост сосудистой проводимости между тепловой и окклюзионной пробами ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>) имел статистически значимую положительную связь столько с показателем сосудистой проводимости после окклюзии (Пров<sub>7</sub>).

Таблица 3.7. Связь показателей сосудистой проводимости и ее прироста между этапами. Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value с коррекцией на множественные сравнения (FDR)

	Пров <sub>1</sub>	Пров <sub>3</sub>	Пров <sub>7</sub>	$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>
Пров <sub>3</sub>	0,405 [0,215; 0,566] p<0,0001				
Пров <sub>7</sub>	0,341 [0,143; 0,513] p=0,0011	0,921 [0,882; 0,948] p<0,0001			
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	-0,04 [-0,246; 0,17] p=0,71	0,866 [0,803; 0,91] p<0,0001	0,824 [0,743; 0,881] p<0,0001		
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	-0,1 [-0,302; 0,11] p=0,3493	-0,047 [-0,253; 0,163] p=0,6623	0,304 [0,102; 0,482] p=0,0038	0,013 [-0,195; 0,221] p=0,9014	
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	-0,079 [-0,283; 0,131] p=0,4604	0,769 [0,668; 0,842] p<0,0001	0,881 [0,824; 0,92] p<0,0001	0,906 [0,86; 0,937] p<0,0001	0,382 [0,189; 0,547] p=0,0002

На результаты ЛДФ может влиять ряд признаков. Мы оценили связь показателей ЛДФ с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), средним АД и курением – таблица 3.8. Медиана возраста у условно здоровых добровольцев в нашем исследовании составила 27 лет [Q1-Q3 24; 40], от 20 до 68 лет; медиана ИМТ – 22,2 [Q1-Q3 19,7; 25,65], от 16,4 до 34,7; медиана среднего АД – 110 мм рт.ст. [Q1-Q3 105; 120], от 90 до 130 мм рт.ст.

Возраст имеет слабую, но статистически значимую положительную связь с базовой перфузией (ПП<sub>1</sub>) и сосудистой проводимостью на этом этапе (Пров<sub>1</sub>), а также отрицательную – с суммарным приростом сосудистой проводимости ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>). Среднее АД имело слабую отрицательную статистически значимую связь только с показателем наклона линии регрессии через 240 секунд нагрева (НЛР<sub>240</sub>). Самым важным фактором, который потенциально может влиять на параметры ЛДФ у условно здоровых добровольцев – ИМТ. Этот показатель имел статистически значимую положительную связь с показателем базовой сосудистой проводимости (Пров<sub>1</sub>) и отрицательную – с суммарным (достигнутым в результате тепловой и окклюзионной проб) приростом абсолютного значения перфузии ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>), наклоном линии регрессии (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>), площадью под кривой ЛДФ

через 180 и 240 секунд ( $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$ ), а также – показателями приростом сосудистой проводимости, достигнутом в результате тепловой пробы ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>) и суммарным ее приростом ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>).

Таблица 3.8. Связь показателей ЛДФ с возрастом, ИМТ и средним АД.

Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value

	Возраст	ИМТ	Среднее АД
ПП <sub>1</sub>	0,297 [0,122; 0,455], p=0,0008	0,466 [0,287; 0,613], p<0,0001	0,044 [-0,177; 0,26], p=0,6915
ПП <sub>3</sub>	0,134 [-0,051; 0,309], p=0,1427	-0,014 [-0,221; 0,194], p=0,8908	-0,086 [-0,301; 0,137], p=0,4356
ПП <sub>7</sub>	0,038 [-0,159; 0,233], p=0,696	-0,043 [-0,263; 0,18], p=0,6971	0,102 [-0,137; 0,329], p=0,3889
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	-0,032 [-0,213; 0,152], p=0,7288	-0,251 [-0,435; -0,046], p=0,0143	-0,127 [-0,339; 0,096], p=0,248
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	-0,095 [-0,287; 0,104], p=0,3325	0,03 [-0,195; 0,251], p=0,7911	0,122 [-0,118; 0,349], p=0,3033
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	-0,154 [-0,34; 0,043], p=0,114	-0,291 [-0,482; -0,074], p=0,0075	0,021 [-0,215; 0,255], p=0,8566
НЛР <sub>120</sub>	-0,006 [-0,188; 0,176], p=0,9439	-0,287 [-0,466; -0,086], p=0,0046	0,021 [-0,388; 0,037], p=0,0915
НЛР <sub>180</sub>	-0,036 [-0,223; 0,155], p=0,7062	-0,374 [-0,542; -0,177], p=0,0002	-0,184 [-0,406; 0,021], p=0,067
НЛР <sub>240</sub>	-0,045 [-0,232; 0,146], p=0,6349	-0,388 [-0,553; -0,193], p=0,0001	-0,202 [-0,426; -0,003], p=0,041
$AUC_{120}$	0,024 [-0,159; 0,206], p=0,7904	-0,12 [-0,318; 0,088], p=0,2442	-0,225 [-0,244; 0,194], p=0,8105
$AUC_{180}$	0,012 [-0,178; 0,201], p=0,8992	-0,247 [-0,435; -0,039], p=0,0175	-0,026 [-0,278; 0,164], p=0,5885
$AUC_{240}$	0,028 [-0,162; 0,216], p=0,7685	-0,266 [-0,452; -0,059], p=0,0103	-0,06 [-0,294; 0,147], p=0,4877
Пров <sub>1</sub>	0,345 [0,142; 0,521], p=0,0009	0,414 [0,2; 0,591], p=0,0002	-0,077 [-0,233; 0,261], p=0,9065
Пров <sub>3</sub>	0,031 [-0,184; 0,244], p=0,7702	-0,132 [-0,354; 0,105], p=0,2606	-0,205 [-0,43; 0,044], p=0,0958
Пров <sub>7</sub>	-0,026 [-0,239; 0,19], p=0,811	-0,155 [-0,375; 0,081], p=0,1838	-0,182 [-0,41; 0,069], p=0,1417
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	-0,14 [-0,344; 0,077], p=0,1923	-0,374 [-0,559; -0,154], p=0,001	-0,226 [-0,448; 0,023], p=0,0666
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	-0,138 [-0,342; 0,079], p=0,1968	-0,038 [-0,27; 0,197], p=0,7433	0,024 [-0,224; 0,27], p=0,8457
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	-0,212 [-0,407; 0,003], p=0,0466	-0,377 [-0,561; -0,157], p=0,0009	-0,192 [-0,42; 0,057], p=0,1187

Между возрастом, ИМТ и средним АД также были выявлены статистически значимые связи. Так, увеличение возраста статистически связано с увеличением

ИМТ ( $\rho=0,361$  [95%ДИ 0,168; 0,527],  $p=0,0003$ ), но не имело статистически значимой связи со средним АД ( $\rho= -0,172$  [95%ДИ -0,376; 0,047],  $p=0,112$ ). Вместе с тем, по мере увеличения ИМТ закономерно ожидать и увеличение среднего АД ( $\rho= 0,287$  [95%ДИ 0,069; 0,478],  $p=0,009$ ). Принимая во внимание эти обстоятельства, а также данные, представленные в таблице 3.8, мы склонны считать ИМТ наиболее важным параметром (из анализируемых нами в данном исследовании), оказывающим влияние на показатели ЛДФ.

Поскольку при курении происходит спазм периферических микрососудов, нам представляется важным оценить связь курения и показателей ЛДФ – таблица 3.9. Информация о курении была доступна у 59 добровольцев. При этом 66,1% (39) из них не курят и не курили, 16,9% (10) – курят сейчас, 16,9% (10) – курили в прошлом, а затем бросили (медиана продолжительности периода без курения в этой подгруппе составила 5 лет [Q1-Q3 2,25; 10], от 1,5 до 13 лет).

Таблица 3.9. Связь показателей ЛДФ с курением. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Отрицание курения	Курение	Курение в прошлом	p
ПП <sub>1</sub>	3,39 [2,575; 4,975]	3,835 [2,375; 6,63]	4,56 [3,918; 6,733]	0,2639
ПП <sub>3</sub>	21,1 [18,14; 25,4]	22,45 [14,95; 28,38]	23,2 [17,68; 28,96]	0,8558
ПП <sub>7</sub>	25,35 [20,63; 29,45]	23,9 [14,19; 27,58]	25,6 [23,2; 28,74]	0,558
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	17,43 [14,29; 21,89]	17,44 [12,66; 21,74]	16,64 [14,45; 22,81]	0,9079
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	2,57 [1,78; 4,413]	1,18 [-3,845; 3,91]	2,38 [0,915; 5,59]	0,2868
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	20,98 [17,38; 24,9]	17,66 [12,27; 20,92]	20,41 [17,33; 23,18]	0,2952
НЛР <sub>120</sub>	1,32 [1,105; 1,535]	1,4 [1,18; 1,79]	1,275 [1,1; 1,575]	0,8465
НЛР <sub>180</sub>	0,715 [0,6325; 0,905]	0,93 [0,725; 1,16]	0,72 [0,52; 0,86]	0,2367
НЛР <sub>240</sub>	0,45 [0,37; 0,58]	0,57 [0,495; 0,68]	0,38 [0,32; 0,435]	0,0218
AUC <sub>120</sub>	1531 [1228; 1946]	1237 [866,4; 2014]	1558 [1261; 2328]	0,418
AUC <sub>180</sub>	2497 [2062; 3260]	2275 [1598; 3121]	2599 [2137; 3701]	0,5221
AUC <sub>240</sub>	3512 [2911; 4605]	3183 [2323; 4402]	3549 [2997; 4977]	0,6839

Продолжение таблицы 3.9.				
Пров <sub>1</sub>	0,0319 [0,0251; 0,0471]	0,026 [0,0172; 0,0593]	0,0434 [0,0286; 0,064]	0,5609
Пров <sub>3</sub>	0,1834 [0,1686; 0,2571]	0,1423 [0,1212; 0,2548]	0,2098 [0,1302; 0,272]	0,6043
Пров <sub>7</sub>	0,221 [0,194; 0,2817]	0,1709 [0,1078; 0,2435]	0,2268 [0,1792; 0,2613]	0,3486
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,1553 [0,1383; 0,2174]	0,1163 [0,104; 0,1956]	0,1495 [0,1067; 0,2086]	0,4951
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,0219 [0,0152; 0,0321]	0,0065 [-0,0348; 0,0211]	0,0175 [0,0086; 0,048]	0,108
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,1841 [0,1633; 0,2356]	0,1449 [0,0906; 0,1842]	0,1652 [0,1437; 0,2045]	0,1504

Как следует из таблицы 3.9, в целом, показатели ЛДФ не имели статистически значимой связи с курением за исключением показателя наклона регрессионной кривой ЛДФ через 240 секунд нагрева (НЛР<sub>240</sub>). При попарных сравнениях мы отметили статистически значимые различия только между подгруппами добровольцев, которые курят сейчас с курили в прошлом (скорректированное на множественные сравнения  $p=0,0176$ ).

Мы оценили влияние курения непосредственно до проведения ЛДФ – таблица 3.10. Курение менее чем за два часа до исследования способствует уменьшению базовой перфузии (ПП<sub>1</sub>) и увеличению прироста перфузии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>), достигнутого в результате тепловой пробы.

Таблица 3.10. Связь показателей ЛДФ с курением за два часа до исследования. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Курение за 2 часа и менее	Курение за 3 и более часов	p
ПП <sub>1</sub>	2,47 [2,005; 3,835]	6,41 [5,26; 6,968]	0,0173
ПП <sub>3</sub>	15,1 [14,13; 31,43]	25,3 [19,28; 28,38]	0,2222
ПП <sub>7</sub>	12,5 [10,8; 14,19]	26,85 [22,63; 28,56]	0,0714
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	600,5 [512,8; 756,9]	289,8 [249,3; 406,2]	0,0079
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	-10,9 [-27,3; 5,5]	16,65 [-3,015; 22,29]	0,1905
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	526,9 [414,8; 639,1]	311,1 [295,8; 394,7]	0,1429
НЛР <sub>120</sub>	1,26 [1,11; 1,925]	1,58 [1,358; 1,79]	0,4286
НЛР <sub>180</sub>	0,895 [0,6575; 1,328]	0,965 [0,8075; 1,095]	0,8

Продолжение таблицы 3.10.			
НЛР <sub>240</sub>	0,56 [0,43; 0,885]	0,565 [0,45; 0,665]	>0,9999
AUC <sub>120</sub>	895 [748,8; 2605]	1261 [1211; 1685]	0,5368
AUC <sub>180</sub>	1598 [1499; 4413]	2282 [2209; 2914]	0,2571
AUC <sub>240</sub>	2323 [2243; 6297]	3262 [3082; 4141]	0,2571
Пров <sub>1</sub>	0,0172 [0,017; 0,0174]	0,052 [0,0316; 0,0612]	0,1333
Пров <sub>3</sub>	0,1212 [0,119; 0,1233]	0,1998 [0,1525; 0,2741]	0,1333
Пров <sub>7</sub>	0,1078 [0,09; 0,1256]	0,2217 [0,1816; 0,2503]	0,1333
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,104 [0,102; 0,1059]	0,1478 [0,1209; 0,2129]	0,1333
Δ Пров <sub>7-3</sub>	-0,0134 [-0,0333; 0,0066]	0,0211 [-0,0238; 0,03]	0,5333
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,0906 [0,0726; 0,1086]	0,1697 [0,15; 0,1892]	0,1333

Потенциально основным фактором, влияющим на показатели ЛДФ, является поражение микроциркуляторного русла при различных заболеваниях. Наиболее социально-значимыми являются заболевания сердечно-сосудистой системы, а также сахарный диабет. Мы привели сравнительный анализ показателей ЛДФ у пациентов с этими заболеваниями в сопоставлении с показателями ЛДФ у относительно здоровых добровольцев – таблица 3.11. К заболеваниям сердечно-сосудистой системы мы отнесли артериальную гипертензию, ИБС и ХСН.

Таблица 3.11. Различия показателей ЛДФ у условно здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Здоровые добровольцы	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Сахарный диабет	Заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с сахарным диабетом	p
ПП <sub>1</sub>	3,62 [2,75; 5,54]	4,53 [3,083; 8,208]	3,91 [2,463; 5,34]	3,9 [2,715; 5,81]	0,0435
ПП <sub>3</sub>	22,35 [19,15; 25,13]	20,55 [15,98; 23,9]	16,35 [12,53; 19,42]	16,05 [12,56; 20,5]	<0,0001

Продолжение таблицы 3.11.					
ПП <sub>7</sub>	25,3 [22,28; 27,69]	22,44 [16,6; 26,98]	18,26 [14,97; 21,57]	16,09 [12,87; 19,83]	<0,0001
Δ ПП <sub>3-1</sub>	17,73 [14,47; 20,82]	13,87 [11,52; 17,38]	11,97 [9,3; 15,15]	11,49 [8,643; 15,64]	<0,0001
Δ ПП <sub>7-3</sub>	2,77 [1,63; 4,265]	2,1 [0,4; 4,63]	2,32 [0,81; 3,6]	1,845 [0,38; 3,203]	0,0160
Δ ПП <sub>7-1</sub>	20,66 [17,71; 23,68]	15,1 [17,72; 23,65]	14 [10,95; 17,53]	12,05 [9,125; 15,21]	<0,0001
НЛР <sub>120</sub>	1,32 [1,17; 1,54]	0,485 [0,2175; 0,8525]	0,56 [0,32; 0,69]	0,425 [0,2625; 0,7425]	<0,0001
НЛР <sub>180</sub>	0,73 [0,6275; 0,935]	0,35 [0,2075; 0,5725]	0,35 [0,1625; 0,5575]	0,37 [0,205; 0,5325]	<0,0001
НЛР <sub>240</sub>	0,46 [0,37; 0,58]	0,245 [0,1475; 0,41]	0,245 [0,1275; 0,3775]	0,23 [0,15; 0,35]	<0,0001
AUC <sub>120</sub>	1500 [1244; 1799]	581,7 [304,7; 849,1]	481,4 [268,1; 664]	430,2 [253,9; 611,1]	<0,0001
AUC <sub>180</sub>	2497 [2156; 3029]	1058 [615,7; 1547]	856,3 [509; 1263]	791,3 [537; 1333]	<0,0001
AUC <sub>240</sub>	3538 [3023; 4251]	1565 [962,6; 2235]	1279 [634,4; 1715]	1209 [799,9; 2087]	<0,0001
Пров <sub>1</sub>	0,032 [0,025; 0,053]	0,03 [0,02; 0,058]	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,04]	0,0719
Пров <sub>3</sub>	0,194 [0,169; 0,23]	0,16 [0,12; 0,188]	0,135 [0,1; 0,17]	0,12 [0,1; 0,16]	<0,0001
Пров <sub>7</sub>	0,222 [0,193; 0,254]	0,17 [0,13; 0,22]	0,15 [0,12; 0,19]	0,12 [0,103; 0,158]	<0,0001
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,156 [0,127; 0,19]	0,11 [0,083; 0,14]	0,1 [0,07; 0,13]	0,09 [0,07; 0,13]	<0,0001
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,023 [0,013; 0,038]	0,02 [0; 0,035]	0,02 [0,01; 0,03]	0,015 [0; 0,02]	0,0085
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,182 [0,146; 0,218]	0,13 [0,09; 0,17]	0,12 [0,09; 0,15]	0,09 [0,07; 0,12]	<0,0001

Как следует из таблицы 3.11, при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета или их сочетания приводит к существенному изменению почти всех показателей ЛДФ, что подтверждается статистически значимыми различиями между группами. Мы не отметили статистически значимых различий при омнибусном тесте (анализ Краскела-Уоллиса) только для показателя базовой сосудистой проводимости (Пров<sub>1</sub>). При этом базовой перфузии (ПП<sub>1</sub>) находились близко к пороговому уровню статистической значимости, но тем не менее, были статистически значимы.

При апостериорных попарных сравнениях с FDR коррекцией уровня значимости мы установили, что пациенты с ССЗ отличались от относительно здоровых добровольцев по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии

(ПП<sub>3</sub>,  $p=0,0061$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p=0,0012$ ), прироста перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>180</sub>, AUC<sub>240</sub>,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub>,  $p<0,0001$  в обоих случаях), а также – прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ) и базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ). Мы не отметили статистически значимых различий у пациентов с ССЗ и относительно здоровых добровольцев по следующим показателям: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>,  $p=0,619$ ), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>,  $p=0,2371$ ) и приростом сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>,  $p=0,2704$ ).

Пациенты с сахарным диабетом имели статистически значимые различия с относительно здоровыми добровольцами по следующим показателям ЛДФ: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>180</sub>, AUC<sub>240</sub>,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub>,  $p<0,0001$  в обоих случаях), а также – прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ) и базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ). Мы не от-

метили статистически значимых различий у пациентов с ССЗ и относительно здоровых добровольцев по следующим показателям: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>,  $p=0,6276$ ), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП7-3,  $p=0,1236$ ) и приростом сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров7-3,  $p=0,1931$ ).

При сравнении показателей ЛДФ у пациентов с ССЗ и сахарным диабетом мы получили статистически значимые различия по следующим показателям: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>,  $p=0,0256$ ), перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p=0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $p=0,0009$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП7-1,  $p=0,0447$ ), сосудистой проводимости на этапе тепловой гиперемии (Пров<sub>3</sub>,  $p=0,0008$ ) и сосудистой проводимости на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>,  $p=0,0395$ ). Мы не отметили статистически значимых различий между пациентами с ССЗ и сахарным диабетом по следующим показателям: прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП7-3,  $p=0,7497$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p=0,3278$ ,  $p=0,3188$  и  $p=0,4342$  соответственно), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева (AUC<sub>120</sub>, AUC<sub>180</sub>, AUC<sub>240</sub>,  $p=0,1431$ ,  $p=0,273$  и  $p=0,2616$  соответственно).

Наиболее неблагоприятным с точки зрения тяжести поражения микроциркуляторного русла может быть сочетание ССЗ и сахарного диабета. Это косвенно подтверждается тем фактом, что такие пациенты имели различия практически по всем показателям ЛДФ с относительно здоровыми добровольцами. Так, мы отметили статистически значимые различия по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами тепло-

вой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>,  $p=0,0076$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева ( $AUC_{120}$ ,  $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$ ,  $p<0,0001$  во всех трех случаях), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub>,  $p<0,0001$  в обоих случаях), а также – прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>,  $p=0,0029$ ) и базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>,  $p<0,0001$ ). Мы не отметили статистически значимых различий у пациентов с сочетанием ССЗ и сахарного диабета и относительно здоровых добровольцев по следующим показателям: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>,  $p=0,632$ ).

Пациенты с сочетанием ССЗ и сахарного диабета по некоторым параметрам ЛДФ отличались от пациентов с ССЗ. Так, мы отметили статистически значимые различия по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p<0,0001$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>,  $p=0,0011$ ), сосудистая проводимости на этапе тепловой гиперемии (Пров<sub>3</sub>,  $p=0,0004$ ), сосудистая проводимости на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>,  $p=0,0001$ ), а также – прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $p=0,0381$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-1</sub>,  $p=0,0003$ ). Мы не отметили статистически значимых различий у пациентов с сочетанием ССЗ и сахарного диабета и ССЗ по следующим показателям: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>,  $p=0,0738$ ), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>,  $p=0,232$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub>,  $p=0,1758$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>,

НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p=0,2937$ ,  $p=0,3188$ ,  $p=0,3817$  соответственно), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева ( $AUC_{120}$ ,  $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$ ,  $p=0,1053$ ,  $p=0,2997$ ,  $p=0,3095$  соответственно), прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>,  $p=0,0847$ ).

Пациенты с сочетанием сахарного диабета и ССЗ имели отличия от пациентов в сахарным диабетом по следующим признакам: перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП7,  $p=0,0106$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП7-1,  $p=0,0497$ ), сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров7,  $p=0,0072$ ), а также – прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров7-3,  $p=0,0289$ ) и базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров7-1,  $p=0,0152$ ). Мы не отметили статистически значимых различий у пациентов с сочетанием ССЗ и сахарного диабета и пациентов с сахарным диабетом по следующим показателям: базовая перфузия (ПП1,  $p=0,4556$ ), перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП3,  $p<0,0001$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП3-1,  $p=0,17$ ), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП7-3,  $p=0,1903$ ), наклон линии регрессии через 120, 180 и 240 секунд нагрева (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>,  $p=0,4555$ ,  $p=0,4418$ ,  $p=0,4342$  соответственно), площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева ( $AUC_{120}$ ,  $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$ ,  $p=0,4646$ ,  $p=0,3538$ ,  $p=0,3355$  соответственно), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии (Пров3,  $p=0,1052$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров3-1,  $p=0,2855$ ).

В рамках данного подэтапа была продемонстрирована принципиальная возможность метода использования ЛДФ при выявлении изменений в функционировании системы микрососудов кожи при обследовании конкретного пациента. Апробированы алгоритмы проведения измерений, в том числе с применением функциональных проб. Отобраны наиболее перспективные критерии для оценки микроциркуляции, показана их информативность при изучении влияния на кожную микроциркуляцию возраста, индекса массы тела, вредных привычек (курение),

наличия заболеваний (ишемическая болезни сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет). Разработка методологии проведения измерений и выявления критериев, наиболее чувствительных к изменению условий функционирования микрососудистого русла, позволила перейти к более детальному изучению применимости ЛДФ при различных нозологиях.

### 3.2. ЛДФ у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Всего патология сердечно-сосудистой системы была вывалена нами у 55,6% пациентов (215 из 387): у 55,3 – артериальная гипертензия (214 из 387), у 32,6% – ИБС (126 из 387), у 27,9% – ХСН (108 из 387).

Наиболее часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеванием была артериальная гипертензия. Одной из характеристик данного заболевания является степень повышения АД. Мы проанализировали различия ЛДФ у пациентов с артериальной гипертензией различной степени, согласно актуальным рекомендациям (таблица 3.12). Выявили статистически значимые различия в значениях следующих показателей: перфузия на этапе тепловой гиперемии ( $ПП_3$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и темповой гиперемии ( $\Delta ПП_{3-1}$ ), сосудистая проводимость на этапах базовой перфузии, тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $Пров_1$ ,  $Пров_3$ ,  $Пров_7$  соответственно), а также прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta Пров_{3-1}$ ). По остальным параметрам ЛДФ статистически значимых различий получено не было.

Таблица 3.12. Различия показателей ЛДФ у пациентов с артериальной гипертензией различной степени. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Степень артериальной гипертензии			p
	1	2	3	
$ПП_1$	4,34 [3,203; 6,935]	4 [2,92; 6,12]	3,655 [2,47; 5,735]	0,0965
$ПП_3$	20,57 [13,72; 24,7]	18,04 [12,46; 23,3]	16,23 [12,43; 19,69]	0,0233
$ПП_7$	18,66 [15,34; 24,71]	18,97 [15,85; 24,85]	17,19 [13,94; 20,54]	0,1748

Продолжение таблицы 3.12.				
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	14,29 [10,24; 17,59]	12 [8,36; 15,75]	11,15 [8,87; 14,46]	0,0409
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	2,135 [1,505; 2,818]	2,1 [0,53; 3,845]	1,97 [0,22; 3,87]	0,9487
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	345,8 [248,4; 591,5]	298,9 [180,8; 525,7]	311,8 [209,9; 545,2]	0,7793
НЛР <sub>120</sub>	0,56 [0,175; 0,865]	0,58 [0,295; 0,79]	0,43 [0,2275; 0,72]	0,4451
НЛР <sub>180</sub>	0,42 [0,18; 0,58]	0,385 [0,2575; 0,6075]	0,34 [0,18; 0,54]	0,5526
НЛР <sub>240</sub>	0,24 [0,19; 0,41]	0,28 [0,15; 0,4275]	0,24 [0,13; 0,36]	0,3924
AUC <sub>120</sub>	483,1 [252,8; 797,1]	487,6 [281,1; 766]	448,9 [262,7; 727,1]	0,6611
AUC <sub>180</sub>	845,2 [596,7; 1389]	966,5 [584,8; 1483]	848 [532,5; 1424]	0,8726
AUC <sub>240</sub>	1237 [678,3; 2063]	1455 [877,5; 2042]	1254 [735,4; 2108]	0,8297
Пров <sub>1</sub>	0,04 [0,03; 0,06]	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,04]	0,0034
Пров <sub>3</sub>	0,18 [0,135; 0,198]	0,14 [0,1; 0,18]	0,12 [0,09; 0,15]	0,0002
Пров <sub>7</sub>	0,17 [0,13; 0,225]	0,14 [0,13; 0,2]	0,12 [0,1; 0,165]	0,0032
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,13 [0,103; 0,15]	0,1 [0,07; 0,12]	0,08 [0,07; 0,12]	0,0020
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,01; 0,02]	0,02 [0; 0,03]	0,02 [0; 0,03]	0,8621
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,12 [0,1; 0,165]	0,11 [0,08; 0,14]	0,09 [0,07; 0,13]	0,0703

В ходе апостериорных попарных сравнений, мы установили, что пациенты с первой степенью артериальной гипертензии имели отличия от пациентов со второй степенью по следующим показателям ЛДФ: сосудистая проводимость на этапе тепловой перфузии (Пров<sub>3</sub>,  $p=0,0052$ ) и прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>,  $p=0,0058$ ). Мы не отметили статистически значимых различий по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p=0,1168$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии (ПП<sub>3-1</sub>,  $p=0,0745$ ), сосудистая проводимость на этапе базовой перфузии (Пров<sub>1</sub>, 0,0884), сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>, 0,0853).

Пациенты с первой степенью артериальной гипертензии имели отличия от пациентов с третьей стадией по следующим показателям ЛДФ: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p=0,0175$ ), прирост перфузии между этапами базовой

перфузии и тепловой гиперемии ( $ПП_{3-1}$ ,  $p=0,0024$ ), сосудистая проводимость на этапе базовой перфузии ( $Пров_1$ ,  $0,0033$ ), сосудистая проводимость на этапе тепловой перфузии ( $Пров_3$ ,  $p<0,0001$ ), сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии ( $Пров_7$ ,  $0,0028$ ) и прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta Пров_{3-1}$ ,  $p=0,0004$ ). Мы отметили статистические значимые различия при попарных сравнениях всех показателей ЛДФ, по которым были выявлены значимые различия в ходе омнибусного теста.

Пациенты со второй степенью артериальной гипертензии имели отличия от пациентов со третьей степенью по следующим показателям ЛДФ: сосудистая проводимость на этапе тепловой перфузии ( $Пров_3$ ,  $p=0,0423$ ) и сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии ( $Пров_7$ ,  $0,0128$ ). Мы не отметили статистически значимых различий по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии ( $ПП_3$ ,  $p=0,1168$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $ПП_{3-1}$ ,  $p=0,3589$ ), сосудистая проводимость на этапе базовой перфузии ( $Пров_1$ ,  $p=0,0611$ ) и прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta Пров_{3-1}$ ,  $p=0,1251$ ). Однако, стоит отметить, что взаимосвязь параметра сосудистой проводимости и АГ может также быть связана со значениями АД непосредственно в момент проведения измерения.

Мы не выявили статистически значимых связей показателей ЛДФ с длительностью артериальной гипертензии – таблица 3.13

Таблица 3.13. Связь показателей ЛДФ с длительностью АГ.

Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value

	$\rho$	95% ДИ	p
$ПП_1$	-0,01	-0,219; 0,2	0,9252
$ПП_3$	-0,022	-0,232; 0,189	0,8322
$ПП_7$	0,121	-0,144; 0,371	0,3567
$\Delta ПП_{3-1}$	-0,029	-0,238; 0,183	0,782

Продолжение таблицы 3.13.			
$\Delta \text{ПП}_{7-3}$	0,009	-0,252; 0,27	0,9433
$\Delta \text{ПП}_{7-1}$	0,055	-0,209; 0,311	0,6792
$\text{НЛР}_{120}$	-0,128	-0,363; 0,123	0,3038
$\text{НЛР}_{180}$	-0,084	-0,324; 0,166	0,4973
$\text{НЛР}_{240}$	-0,028	-0,272; 0,221	0,8249
$\text{AUC}_{120}$	-0,146	-0,379; 0,105	0,2393
$\text{AUC}_{180}$	-0,169	-0,398; 0,082	0,1729
$\text{AUC}_{240}$	-0,172	-0,402; 0,078	0,1631
$\text{Пров}_1$	-0,06	-0,278; 0,164	0,5895
$\text{Пров}_3$	-0,079	-0,297; 0,147	0,4787
$\text{Пров}_7$	0,03	-0,249; 0,305	0,8308
$\Delta \text{Пров}_{3-1}$	-0,09	-0,307; 0,136	0,4197
$\Delta \text{Пров}_{7-3}$	0,056	-0,225; 0,329	0,6889
$\Delta \text{Пров}_{7-1}$	0,038	-0,242; 0,312	0,7886

При анализе различий у пациентов с различными стадиями гипертонической болезни мы выявили различия по следующим показателям ЛДФ: прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta \text{ПП}_{7-1}$ ) и прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta \text{Пров}_{3-1}$ ) – таблица 3.14.

Таблица 3.14. Различия показателей ЛДФ у пациентов различными стадиями гипертонической болезни. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Стадия гипертонической болезни			p
	I	II	III	
$\text{ПП}_1$	3,68 [2,663; 5,615]	4,17 [2,915; 6,95]	4,01 [2,9; 6,263]	0,2906
$\text{ПП}_3$	17,8 [13,92; 22,2]	18,4 [14,15; 23,26]	17,32 [13,2; 20,2]	0,2713
$\text{ПП}_7$	18,25 [14,87; 23,74]	19,05 [16,03; 25,23]	18,1 [12,47; 22,15]	0,1832
$\Delta \text{ПП}_{3-1}$	13,63 [10,33; 17,54]	13,58 [10,14; 17,17]	12,31 [8,99; 14,43]	0,1118

Продолжение таблицы 3.14.				
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	2,58 [1,67; 3,91]	1,87 [0,505; 3,56]	1,85 [-0,435; 3,675]	0,2231
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	411,5 [263,9; 585,4]	343,5 [192; 675,5]	272,8 [185,4; 406,6]	0,0494
НЛР <sub>120</sub>	0,57 [0,28; 0,945]	0,52 [0,36; 0,815]	0,44 [0,17; 0,68]	0,1444
НЛР <sub>180</sub>	0,42 [0,235; 0,61]	0,36 [0,225; 0,535]	0,31 [0,145; 0,495]	0,3626
НЛР <sub>240</sub>	0,27 [0,165; 0,4]	0,25 [0,165; 0,375]	0,23 [0,09; 0,34]	0,2308
AUC <sub>120</sub>	486,4 [306; 947,5]	487,6 [300,3; 838,5]	429,1 [210,9; 718,3]	0,1575
AUC <sub>180</sub>	994,3 [629,8; 1666]	942,1 [610,9; 1526]	801,2 [407; 1340]	0,1726
AUC <sub>240</sub>	1454 [915,2; 2393]	1438 [957; 2165]	1215 [579; 1875]	0,1820
Пров <sub>1</sub>	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,05]	0,5230
Пров <sub>3</sub>	0,15 [0,11; 0,185]	0,14 [0,12; 0,18]	0,13 [0,1; 0,17]	0,1062
Пров <sub>7</sub>	0,16 [0,12; 0,2]	0,15 [0,13; 0,21]	0,135 [0,098; 0,17]	0,0902
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,11 [0,09; 0,15]	0,105 [0,088; 0,14]	0,09 [0,07; 0,12]	0,0217
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [0; 0,03]	0,02 [-0,01; 0,03]	0,1112
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,12 [0,098; 0,15]	0,12 [0,09; 0,17]	0,095 [0,07; 0,13]	0,0953

В ходе попарных апостериорных сравнений мы установили, что у пациентов с первой стадией гипертонической болезни показатели ЛДФ ( $\Delta$  ПП<sub>7-1</sub> и  $\Delta$  Пров<sub>3-1</sub>) не имели статистически значимых различий с пациентами со второй стадией ( $p=0,2348$  и  $p=0,4126$  соответственно). Пациенты со второй стадией гипертонической болезни, в свою очередь, не имели статистически значимых различий с этими показателями и пациентов с третьей стадией ( $p=0,1836$  и  $p=0,0548$  соответственно). Статистически значимые различия были выявлены только между пациентами с первой и третьей стадией ( $p=0,0303$  и  $p=0,0138$  соответственно).

Мы проанализировали различия показателей ЛДФ у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском (таблица 3.15). Установили, что имеются различия по следующим показателям: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>), сосудистая проводимость

на этапе тепловой гиперемии (Пров<sub>3</sub>) и сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>).

Таблица 3.15. Различия показателей ЛДФ у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском на фоне артериальной гипертензии.

Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Сердечно-сосудистый риск				p
	1	2	3	4	
ПП <sub>1</sub>	5,78 [4,245; 15,79]	4,77 [2,398; 9,14]	3,8 [2,683; 7,528]	3,9 [2,715; 5,81]	0,1630
ПП <sub>3</sub>	24,5 [19,75; 28,7]	17,7 [12,08; 26,73]	20,55 [14,83; 23,83]	16,05 [12,56; 20,5]	0,0046
ПП <sub>7</sub>	28,3 [20,3; 33,3]	20,1 [15,25; 26,08]	21,25 [15,55; 25,42]	16,09 [12,87; 19,83]	0,0402
Δ ПП <sub>3-1</sub>	15,1 [10,77; 21,43]	12,9 [10,35; 17,32]	14,47 [10,76; 17,72]	11,49 [8,643; 15,64]	0,0411
Δ ПП <sub>7-3</sub>	2,12 [1,48; 6,97]	3,85 [0,965; 7,35]	1,405 [-0,835; 3,39]	1,845 [0,38; 3,203]	0,3821
Δ ПП <sub>7-1</sub>	294,6 [165,5; 476,6]	491,7 [245,4; 990,9]	449,1 [255,3; 984,1]	298,1 [207,2; 417,2]	0,2761
НЛР <sub>120</sub>	0,3 [0,115; 0,7475]	0,68 [0,3625; 1,158]	0,52 [0,35; 0,96]	0,425 [0,263; 0,743]	0,4232
НЛР <sub>180</sub>	0,285 [0,135; 0,578]	0,45 [0,2325; 0,7]	0,34 [0,21; 0,53]	0,37 [0,205; 0,5325]	0,8456
НЛР <sub>240</sub>	0,25 [0,19; 0,4475]	0,275 [0,165; 0,433]	0,24 [0,13; 0,4]	0,23 [0,15; 0,35]	0,9528
AUC <sub>120</sub>	557 [385,4; 731]	477,3 [248,9; 967,2]	545,4 [309,2; 1011]	430,2 [253,9; 611,1]	0,5634
AUC <sub>180</sub>	1069 [718,6; 1331]	853,1 [556,4; 1775]	909,1 [614,4; 1608]	791,3 [537; 1333]	0,8251
AUC <sub>240</sub>	1612 [1117; 1998]	1283 [766,1; 2574]	1371 [678,3; 2309]	1209 [799,9; 2087]	0,8938
Пров <sub>1</sub>	0,05 [0,035; 0,115]	0,04 [0,018; 0,058]	0,03 [0,02; 0,055]	0,03 [0,02; 0,04]	0,1255
Пров <sub>3</sub>	0,19 [0,16; 0,225]	0,14 [0,088; 0,19]	0,15 [0,125; 0,18]	0,12 [0,1; 0,16]	0,0046
Пров <sub>7</sub>	0,21 [0,17; 0,28]	0,155 [0,108; 0,21]	0,17 [0,13; 0,215]	0,12 [0,103; 0,158]	0,0425
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,12 [0,09; 0,155]	0,095 [0,075; 0,133]	0,11 [0,09; 0,14]	0,09 [0,07; 0,13]	0,1159
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,01; 0,05]	0,025 [0,005; 0,053]	0,01 [-0,01; 0,025]	0,015 [0; 0,02]	0,3879
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,14 [0,09; 0,23]	0,13 [0,09; 0,148]	0,12 [0,1; 0,175]	0,09 [0,07; 0,12]	0,2657

Несмотря на то, что омнибусный тест показал статистически значимые различия у пациентов с разным риском сердечно-сосудистых осложнений по приросту перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>3-1</sub>), апостериорные попарные сравнения с коррекцией уровня значимости не выявили статистически значимых различий: риск 1 против риск 2 – ( $p=0,7599$ ), риск 1 против риск 3 – ( $p=0,9659$ ), риск 1 против риск 4 – ( $p=0,2623$ ), риск 2 против риск 3 – ( $p=0,7599$ ), риск 2 против риск 4 – ( $p=0,7599$ ), риск 3 против риск 4 – ( $p=0,0747$ ).

По остальным показателям были получены статистически значимые различия, но только у пациентов с сердечно-сосудистым риском 1 и пациентов с риском 4: перфузия на этапе тепловой гиперемии (ПП<sub>3</sub>,  $p=0,0093$ ), перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии (ПП<sub>7</sub>,  $p=0,0389$ ), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии (Пров<sub>3</sub>,  $p=0,0065$ ) и сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии (Пров<sub>7</sub>,  $p=0,0373$ ). В остальных подгруппах статистически значимых различий выявлено не было. Значимость различий у пациентов с риском 1 против пациентов с риском 2 для показателей ПП<sub>3</sub>, ПП<sub>7</sub>, Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub> составила  $p=0,1711$ ,  $p=0,3579$ ,  $p=0,1283$  и  $p=0,2241$  соответственно. Значимость различий у пациентов с риском 1 против пациентов с риском 3 для показателей ПП<sub>3</sub>, ПП<sub>7</sub>, Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub> составила  $p=0,1711$ ,  $p=0,31$ ,  $p=0,1328$  и  $p=0,2241$  соответственно. Значимость различий у пациентов с риском 2 против пациентов с риском 3 для показателей ПП<sub>3</sub>, ПП<sub>7</sub>, Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub> составила  $p=0,5397$ ,  $p=0,8531$ ,  $p=0,525$  и  $p=0,6328$  соответственно. Значимость различий у пациентов с риском 2 против пациентов с риском 4 для показателей ПП<sub>3</sub>, ПП<sub>7</sub>, Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub> составила  $p=0,5174$ ,  $p=0,4803$ ,  $p=0,5531$  и  $p=0,6328$  соответственно. Значимость различий у пациентов с риском 3 против пациентов с риском 4 для показателей ПП<sub>3</sub>, ПП<sub>7</sub>, Пров<sub>3</sub> и Пров<sub>7</sub> составила  $p=0,0597$ ,  $p=0,31$ ,  $p=0,0786$  и  $p=0,2241$  соответственно.

Показатели ЛДФ не имели статистически значимых различий у пациентов с различными функциональными классами ишемической болезни сердца – таблица – 3.16.

Таблица 3.16. Показатели ЛДФ у пациентов с различными функциональными классами стенокардии напряжения. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Функциональный класс стенокардии напряжения			p
	I	II	III-IV	
ПП <sub>1</sub>	6,665 [2,665; 9,233]	3,75 [2,765; 5,24]	4,595 [2,968; 6,165]	0,0703
ПП <sub>3</sub>	18,89 [8,633; 21,3]	16,66 [13,04; 20,43]	17,06 [13,28; 22,82]	0,4791
ПП <sub>7</sub>	21,61 [9,573; 27,81]	18,45 [15,5; 22,98]	16,13 [14,33; 25,9]	0,7831
Δ ПП <sub>3-1</sub>	10,34 [5,023; 14,9]	12,75 [9,443; 15,84]	12,16 [9,53; 17,57]	0,5699
Δ ПП <sub>7-3</sub>	3,08 [0,58; 6,488]	2,165 [0,935; 3,803]	3,16 [-0,11; 4,45]	0,8236
Δ ПП <sub>7-1</sub>	313,2 [119,4; 371,3]	368,5 [247,6; 549,6]	359,2 [207,5; 445,3]	0,3964
НЛР <sub>120</sub>	0,26 [0,15; 0,41]	0,54 [0,2; 0,8]	0,45 [0,3; 0,695]	0,3931
НЛР <sub>180</sub>	0,425 [0,28; 0,57]	0,355 [0,205; 0,54]	0,365 [0,1975; 0,52]	0,9004
НЛР <sub>240</sub>	0,355 [0,25; 0,46]	0,235 [0,12; 0,3725]	0,24 [0,145; 0,3625]	0,6089
AUC <sub>120</sub>	291,4 [74,97; 485,7]	481,6 [272,1; 819,3]	500,4 [244,5; 723,7]	0,4572
AUC <sub>180</sub>	840,9 [607,3; 1075]	888,2 [604,6; 1532]	937 [501,5; 1259]	0,9152
AUC <sub>240</sub>	1339 [966,7; 1711]	1344 [860,7; 2144]	1351 [728,4; 1753]	0,8534
Пров <sub>1</sub>	0,05 [0,02; 0,065]	0,03 [0,02; 0,04]	0,04 [0,02; 0,05]	0,2667
Пров <sub>3</sub>	0,135 [0,06; 0,158]	0,14 [0,11; 0,16]	0,14 [0,1; 0,18]	0,8145
Пров <sub>7</sub>	0,155 [0,068; 0,205]	0,16 [0,12; 0,185]	0,12 [0,1; 0,225]	0,7956
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,075 [0,035; 0,108]	0,1 [0,07; 0,123]	0,1 [0,07; 0,15]	0,3644
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,025 [0,003; 0,048]	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0; 0,05]	0,9144
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,09 [0,043; 0,153]	0,12 [0,09; 0,15]	0,08 [0,065; 0,18]	0,4484

Показатели ЛДФ также не имели статистически значимых различий у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности – таблица – 3.17.

Таблица 3.17. Показатели ЛДФ у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности по NYHA.

Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA			p
	I	II	III-IV	
ПП <sub>1</sub>	4,15 [2,83; 5,87]	4,02 [3; 5,92]	2,69 [2,2; 3,98]	0,0588
ПП <sub>3</sub>	17,65 [11,75; 21,08]	17,09 [14,06; 21,41]	14,52 [11,37; 22,8]	0,7444
ПП <sub>7</sub>	17,06 [13,18; 19,7]	18,36 [14,94; 23,45]	19,25 [8,803; 26,16]	0,5981
Δ ПП <sub>3-1</sub>	12,59 [7,453; 15,82]	12,85 [9,97; 15,96]	12,5 [7,9; 19,83]	0,7740
Δ ПП <sub>7-3</sub>	1,84 [-0,05; 3,82]	2,27 [0,8825; 3,593]	0,29 [-1,375; 3,078]	0,3164
Δ ПП <sub>7-1</sub>	358,8 [190,7; 495,7]	360,2 [216,2; 674,9]	384,6 [267,8; 985,3]	0,6189
НЛР <sub>120</sub>	0,58 [0,225; 0,765]	0,58 [0,38; 0,83]	0,3 [0,15; 0,79]	0,3073
НЛР <sub>180</sub>	0,315 [0,2125; 0,5575]	0,42 [0,22; 0,58]	0,35 [0,105; 0,4575]	0,4239
НЛР <sub>240</sub>	0,23 [0,1175; 0,3625]	0,28 [0,15; 0,46]	0,21 [0,0675; 0,265]	0,1847
AUC <sub>120</sub>	482,9 [285,1; 952,7]	537,5 [402,9; 819,3]	254,3 [210,9; 692]	0,2495
AUC <sub>180</sub>	1032 [620,4; 1623]	960,5 [796,7; 1398]	536,8 [397,2; 1340]	0,2784
AUC <sub>240</sub>	1439 [937,5; 2325]	1512 [1084; 2108]	905,9 [572,9; 1787]	0,2940
Пров <sub>1</sub>	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	0,02 [0,02; 0,03]	0,4082
Пров <sub>3</sub>	0,135 [0,11; 0,16]	0,14 [0,11; 0,17]	0,1 [0,095; 0,2]	0,6665
Пров <sub>7</sub>	0,14 [0,113; 0,173]	0,155 [0,12; 0,198]	0,155 [0,075; 0,228]	0,6753
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,1 [0,063; 0,128]	0,11 [0,08; 0,13]	0,08 [0,065; 0,17]	0,6518
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,003; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]	0 [-0,01; 0,03]	0,4309
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,11 [0,06; 0,14]	0,12 [0,09; 0,16]	0,125 [0,055; 0,208]	0,7442

### 3.3. ЛДФ у пациентов с сахарным диабетом

Мы оценили различия показателей ЛДФ у пациентов с 1 и 2 типом сахарного диабета – таблица 3.18. При попарных сравнениях были выявлена статистически значимые различия следующих показателей: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>), перфузия на

этапе постокклюзионной гиперемии ( $\text{ПП}_7$ ), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta \text{ПП}_{7-3}$ ), прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta \text{ПП}_{7-1}$ ), сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии ( $\text{Пров}_3$ ), сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии ( $\text{Пров}_7$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии ( $\Delta \text{Пров}_{3-1}$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta \text{Пров}_{7-3}$ ), прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta \text{Пров}_{7-1}$ ).

Таблица 3.18. Показатели ЛДФ у пациентов с 1 и 2 типом сахарного диабета. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Тип сахарного диабета		p
	1	2	
$\text{ПП}_1$	3,385 [2,063; 4,8]	4,08 [2,805; 5,98]	0,0002
$\text{ПП}_3$	16,35 [13,12; 18,95]	15,98 [12,43; 20,48]	0,7483
$\text{ПП}_7$	18,35 [15,27; 21,52]	16,97 [13,31; 19,97]	0,0389
$\Delta \text{ПП}_{3-1}$	12,56 [9,78; 15,15]	11,22 [8,435; 15,5]	0,1734
$\Delta \text{ПП}_{7-3}$	2,53 [1,33; 3,6]	1,755 [0,425; 3,288]	0,0075
$\Delta \text{ПП}_{7-1}$	414,7 [277,3; 743,2]	291 [200,6; 446,4]	<0,0001
$\text{НЛР}_{120}$	0,54 [0,4; 1,15]	0,47 [0,245; 0,715]	0,2217
$\text{НЛР}_{180}$	0,58 [0,23; 0,84]	0,36 [0,19; 0,51]	0,2483
$\text{НЛР}_{240}$	0,37 [0,18; 0,56]	0,23 [0,14; 0,35]	0,2095
$\text{AUC}_{120}$	603,7 [236,6; 1210]	448,8 [262,7; 650,5]	0,2454
$\text{AUC}_{180}$	1546 [684,2; 2533]	801,2 [532,5; 1295]	0,1324
$\text{AUC}_{240}$	2345 [1011; 3579]	1206 [735,4; 1926]	0,1156
$\text{Пров}_1$	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,05]	0,2000
$\text{Пров}_3$	0,14 [0,11; 0,17]	0,12 [0,1; 0,16]	0,0319
$\text{Пров}_7$	0,16 [0,13; 0,2]	0,12 [0,1; 0,16]	<0,0001

Продолжение таблицы 3.18			
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,11 [0,08; 0,13]	0,09 [0,07; 0,12]	0,0023
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [0; 0,02]	0,0001
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,13 [0,1; 0,16]	0,09 [0,07; 0,12]	<0,0001

Большая часть показателей ЛДФ была связана с длительностью сахарного диабета – таблица 3.19. Мы не отметили статистически значимой связи продолжительности диабета только со следующими показателями: базовая перфузия (ПП<sub>1</sub>), прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>), наклон линии регрессии через 240 секунд нагрева (НЛР<sub>240</sub>), сосудистая проводимость на этапе базовой перфузии (Пров<sub>1</sub>) и прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии ( $\Delta$  Пров<sub>7-3</sub>).

Таблица 3.19. Связь показателей ЛДФ с длительностью сахарного диабета.

Приведены коэффициент корреляции  $\rho$ , его 95%ДИ и p-value

	$\rho$	95% ДИ	p
ПП <sub>1</sub>	-0,015	-0,124; 0,095	0,7811
ПП <sub>3</sub>	-0,212	-0,315; 0,105	<0,0001
ПП <sub>7</sub>	-0,185	-0,304; 0,059	0,0032
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	-0,213	-0,316; 0,105	<0,0001
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	-0,106	-0,23; 0,022	0,0943
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	-0,14	-0,262; 0,013	0,0267
НЛР <sub>120</sub>	-0,203	-0,35; 0,046	0,0093
НЛР <sub>180</sub>	-0,178	-0,349; 0,046	0,0493
НЛР <sub>240</sub>	-0,101	-0,278; 0,084	0,2707
AUC <sub>120</sub>	-0,26	-0,402; 0,107	0,0008
AUC <sub>180</sub>	-0,218	-0,385; 0,036	0,0161
AUC <sub>240</sub>	-0,202	-0,371; 0,02	0,0258
Пров <sub>1</sub>	-0,049	-0,165; 0,068	0,3986

Продолжение таблицы 3.19.			
Пров <sub>3</sub>	-0,203	-0,313; 0,088	0,0004
Пров <sub>7</sub>	-0,205	-0,332; 0,07	0,0024
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	-0,192	-0,302; 0,076	0,001
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	-0,102	-0,236; 0,035	0,1326
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	-0,198	-0,326; 0,062	0,0035

Мы не отметили статистически значимых различий показателей ЛДФ у пациентов с осложнённым и неосложненным течением сахарного диабета – таблица 3.20.

Таблица 3.20. Различия показателей ЛДФ у пациентов с осложненным и неосложненным течением сахарного диабета.

Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	Течение сахарного диабета		p
	Осложненное	Не осложненное	
ПП <sub>1</sub>	3,87 [2,55; 5,53]	3,96 [2,785; 6,1]	0,3185
ПП <sub>3</sub>	15,99 [12,51; 19,67]	17,5 [12,67; 21,32]	0,3118
ПП <sub>7</sub>	17,38 [14,15; 20,44]	19,89 [13,75; 26,61]	0,4989
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	11,74 [8,99; 14,67]	11,95 [7,15; 16,37]	0,5041
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	2,145 [0,675; 3,465]	3,4 [1,13; 4,29]	0,3827
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	342,2 [236; 527,5]	276,4 [208,3; 719]	0,5859
НЛР <sub>120</sub>	0,45 [0,1875; 0,7]	0,5 [0,3275; 0,9225]	0,0984
НЛР <sub>180</sub>	0,35 [0,17; 0,49]	0,39 [0,25; 0,61]	0,2295
НЛР <sub>240</sub>	0,23 [0,125; 0,355]	0,27 [0,16; 0,37]	0,2854
AUC <sub>120</sub>	430,2 [234,1; 607,8]	475,4 [306; 813,8]	0,0903
AUC <sub>180</sub>	780,9 [475,8; 1224]	910,5 [619,3; 1570]	0,1246
AUC <sub>240</sub>	1187 [634,3; 1868]	1380 [951,1; 2253]	0,0826
Пров <sub>1</sub>	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	0,7843

Продолжение таблицы 3.20.			
Пров <sub>3</sub>	0,13 [0,1; 0,17]	0,125 [0,098; 0,16]	0,7776
Пров <sub>7</sub>	0,14 [0,11; 0,18]	0,16 [0,11; 0,2]	0,7638
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,1 [0,07; 0,13]	0,095 [0,06; 0,123]	0,8162
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,02 [0,01; 0,03]	0,03 [0,01; 0,03]	0,4100
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,11 [0,08; 0,14]	0,14 [0,07; 0,15]	0,8091

Было проведено сравнение наиболее информативных показателей ЛДФ в зависимости от наличия осложнений СД. Статистически значимые различия были выявлены между пациентами с диабетической ретинопатией и без диабетической ретинопатии по параметрам, характеризующим реакцию микроциркуляторного русла на нагрев (таблица 3.21). Наиболее значимо различался показатель НЛР<sub>120</sub>: 0,93 [0,715; 1,14] П.Е./с у пациентов без диабетической ретинопатии по сравнению с 0,8 [0,62; 0,94] П.Е./с у пациентов с диабетической ретинопатией ( $p=0,001$ ). Статистически значимых различий показателей ЛДФ в зависимости от наличия диабетической нефропатии выявлено не было (таблица 3.22).

Таблица 3.21. Различия показателей ЛДФ у пациентов с СД и диабетической ретинопатией и без диабетической ретинопатии.

Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

Параметр	Пациенты без диабетической ретинопатии,	Пациенты с диабетической ретинопатией,	Значение p
ПП <sub>1</sub>	3,8 [2,4; 5,7]	3,54 [2,66; 4,86]	0,383
НЛР <sub>120</sub>	0,93 [0,715; 1,14]	0,8 [0,62; 0,94]	<b>0,001</b>
AUC <sub>120</sub>	956,5 [703,1; 1211,2]	841,7 [615,9; 1060,2]	<b>0,016</b>

Продолжение таблицы 3.21.			
$AUC_{120} / САД$	8,26 [5,89; 9,8]	6,63 [4,9; 8,57]	<b>0,002</b>
$ПП_3$	16,325 [13,215; 19,02]	14,34 [11,5; 17,62]	<b>0,015</b>
$\Delta \text{Пров}_{3-1}$	12,065 [8,825; 14,12]	10,3 [7,88; 13,46]	<b>0,016</b>

Таблица 3.22. Различия показателей ЛДФ у пациентов с СД диабетической нефропатией и без диабетической нефропатии. Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

Параметр	Пациенты без диабетической нефропатии,	Пациенты с диабетической нефропатией,	Значение p
$ПП_1$	3,72 [2,5; 5,15]	4,02 [2,66; 5,34]	0,294
$НЛР_{120}$	0,905 [0,71; 1,14]	0,87 [0,65; 1]	0,164
$AUC_{120}$	946,9 [686; 1162,9]	841,8 [658,9; 1100,1]	0,075
$AUC_{120} / САД$	7,48 [5,76; 9,69]	6,735 [5,08; 8,92]	0,050
$ПП_3$	15,98 [12,96; 18,99]	15,53 [12; 17,78]	0,261
$\Delta \text{Пров}_{3-1}$	11,97 [9,23; 14,12]	10,63 [8,55; 13,63]	0,079

Была оценена возможность использования показателей ЛДФ в качестве факторов риска развития осложнений (таблица 3.23). Альтернативное представление данного результата отображено на рисунке 3.2.

Таблица 3.23 Анализ факторов риска наличия диабетической ретинопатии и диабетической нейропатии у пациентов с СД.

	Наличие диабетической ретинопатии, ОШ (95% ДИ)	Наличие диабетической нефропатии, ОШ (95% ДИ)
НbA1c, %	1.01 (0.86-1.17)	0,9 (0.75-1.08)
НЛР <sub>120</sub>	<b>0.254</b> <b>(0.11-0.60)</b>	0,5 (0.19-1.29)
Стаж СД, лет	<b>1.16</b> <b>(1.10-1.22)</b>	<b>1.06</b> <b>(1.02-1.11)</b>

### 3.4. ЛДФ при прогнозировании серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий

В качестве серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений мы рассматривали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда или потребность в реваскуляризации коронарных сосудов. Всего серьезные нежелательные явления (СНЯ) были отмечены у 12,6% пациентов (50 из 397, при этом ОНМК – у 15 пациентов, инфаркт миокарда – у 27 пациентов, 8 пациентов перенесли и ОНМК, и инфаркт миокарда).

Мы оценили скрининговую информативность показателей ЛДФ для серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий – таблица 3.24. Обычно неблагоприятный исход связывают с увеличением количественного признака. В данном

случае неблагоприятный исход был связан со снижением количественных признаков (параметров ЛДФ), при подсчете площадь под ROC-кривой (AUC ROC) вычисляли, вычитая достигнутое значение AUC ROC из единицы.

Таблица 3.24. Скрининговая эффективность показателей ЛДФ при оценке риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений

	1 – AUC ROC	95% ДИ	p-value
ПП <sub>1</sub>	0,592	0,44; 0,743	0,249
ПП <sub>3</sub>	0,633	0,485; 0,78	0,094
ПП <sub>7</sub>	0,635	0,477; 0,793	0,089
Δ ПП <sub>3-1</sub>	0,598	0,447; 0,75	0,215
Δ ПП <sub>7-3</sub>	0,564	0,39; 0,738	0,419
Δ ПП <sub>7-1</sub>	0,537	0,384; 0,69	0,644
Δ <sub>отн</sub> ПП <sub>3-1</sub>	0,515	0,369; 0,661	0,851
Δ <sub>отн</sub> ПП <sub>7-3</sub>	0,532	0,356; 0,708	0,686
Δ <sub>отн</sub> ПП <sub>7-1</sub>	0,537	0,384; 0,69	0,644
НЛР <sub>120</sub>	0,649	0,497; 0,802	0,060
НЛР <sub>180</sub>	0,605	0,445; 0,764	0,187
НЛР <sub>240</sub>	0,636	0,482; 0,79	0,087
AUC <sub>120</sub>	0,701	0,549; 0,854	0,011
AUC <sub>180</sub>	0,683	0,525; 0,841	0,021
AUC <sub>240</sub>	0,667	0,51; 0,824	0,035
Пров <sub>1</sub>	0,588	0,441; 0,735	0,267
Пров <sub>3</sub>	0,650	0,506; 0,794	0,059
Пров <sub>7</sub>	0,642	0,486; 0,798	0,074
Δ Пров <sub>3-1</sub>	0,610	0,462; 0,757	0,166
Δ Пров <sub>7-3</sub>	0,561	0,387; 0,734	0,445
Δ Пров <sub>7-1</sub>	0,600	0,435; 0,764	0,210

Как следует из таблицы 3.21, информативными показателями ЛДФ была площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунда нагрева ( $AUC_{120}$ ,  $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$  соответственно).

Оптимальным пороговым значением площади под кривой ЛДФ через 120 секунд нагрева ( $AUC_{120}$ ), обеспечивающим наилучшую дискриминационную способность этого параметра, было 277,56 ед. [95%ДИ 192,18; 1010,85], индекс Юдена 0,4176. Это обеспечивало чувствительность 52,6% [95%ДИ 28,9; 75,6], специфичность 89,1% [95%ДИ 76,4; 96,4],  $LR_+ = 4,84$  [95%ДИ 1,9; 12,3]. При значении  $AUC_{120} \leq 277,56$  ед. шансы серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно увеличивались:  $OR=9,11$  [95%ДИ 2,58; 31,83],  $p=0,0009$ .

Оптимальным пороговым значением площади под кривой ЛДФ через 180 секунд нагрева ( $AUC_{180}$ ), обеспечивающим наилучшую дискриминационную способность этого параметра, было 602,28 ед. [95%ДИ 403,01; 2031,2], индекс Юдена 0,3959. Это обеспечивало чувствительность 52,6% [95%ДИ 28,9; 75,6], специфичность 86,96% [95%ДИ 73,7; 95,1],  $LR_+ = 4,04$  [95%ДИ 1,7; 9,5]. При значении  $AUC_{180} \leq 602,28$  ед. шансы серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно увеличивались:  $OR=7,41$  [95%ДИ 1,97; 22,43],  $p=0,0023$ .

Оптимальным пороговым значением площади под кривой ЛДФ через 240 секунд нагрева ( $AUC_{240}$ ), обеспечивающим наилучшую дискриминационную способность этого параметра, было 564,79 ед. [95%ДИ 163,96; 1114,18], индекс Юдена 0,3249. Это обеспечивало чувствительность 36,8% [95%ДИ 16,3; 61,6], специфичность 95,7% [95%ДИ 85,2; 99,5],  $LR_+ = 8,47$  [95%ДИ 1,9; 37,1]. При значении  $AUC_{180} \leq 564,79$  ед. шансы серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно увеличивались:  $OR=12,83$  [95%ДИ 2,68; 64],  $p=0,0017$ .

На рисунке 3.1 представлены показатели площади под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунд нагрева. Показатель  $AUC_{240}$  обладал несколько большей информативностью (о чем свидетельствует таблица 3.11)

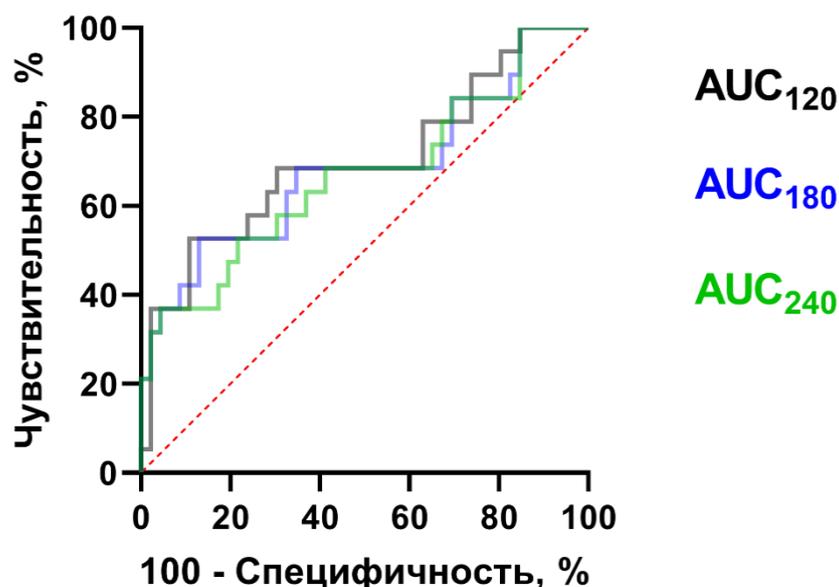


Рисунок 3.1. Площадь под ROC кривой для показателей ЛДФ  $AUC_{120}$ ,  $AUC_{180}$ ,  $AUC_{240}$ .

Потенциально, показатели МКЦ могут полезны при прогнозировании типа серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события. В частности, как следует из таблицы 3.25, дополнение ЛДФ не только тепловой, но и окклюзионной пробы дает дополнительную информацию: прирост как абсолютного значения ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>), так и относительный прирост показателя перфузии ( $\Delta_{\text{отн}}$  ПП<sub>7-3</sub>), достигнутый в результате окклюзионной пробы по сравнению с тепловой, у пациентов с «неврологическими» СНЯ оказался статистически значимо меньше, по сравнению с «кардиологическими» СНЯ.

Таблица 3.25. Связь показателей ЛДФ с типом нежелательных явлений.

Приведены медианы, первый и третий квартили, p-value

	«Неврологический тип» осложнений	«Кардиологический тип» осложнений	p
ПП <sub>1</sub>	2,87 [2,31; 6,66]	2,76 [2,36; 3,99]	0,439
ПП <sub>3</sub>	17,53 [7,92; 18,43]	15,11 [11,42; 19,65]	0,454
ПП <sub>7</sub>	12,76 [9,4; 18,77]	18,7 [12,43; 24,95]	0,204
$\Delta$ ПП <sub>3-1</sub>	10,57 [5,61; 13,82]	11,51 [7,56; 14,35]	0,52
$\Delta$ ПП <sub>7-3</sub>	0,87 [-3,53; 2,52]	1,85 [-1,36; 7,33]	0,028

Продолжение таблицы 3.25.			
$\Delta$ ПП <sub>7-1</sub>	272,77 [130,83; 434,87]	433,7 [207,46; 878,43]	0,108
$\Delta$ <sub>отн</sub> ПП <sub>3-1</sub>	222,26 [147,17; 420,85]	317,39 [195,85; 577,58]	0,379
$\Delta$ <sub>отн</sub> ПП <sub>7-3</sub>	15,03 [-19,69; 18,25]	10,25 [-18,04; 48,51]	0,042
$\Delta$ <sub>отн</sub> ПП <sub>7-1</sub>	272,77 [130,83; 434,87]	433,7 [207,46; 878,43]	0,108
НЛР <sub>120</sub>	0,4 [-0,02; 0,84]	0,3 [0,09; 0,51]	0,181
НЛР <sub>180</sub>	0,22 [0,02; 0,6]	0,3 [0,06; 0,4]	0,505
НЛР <sub>240</sub>	0,13 [0,01; 0,44]	0,16 [0,04; 0,25]	0,656
AUC <sub>120</sub>	277,56 [72,58; 647,04]	262,67 [95,35; 453,21]	0,165
AUC <sub>180</sub>	602,28 [122,77; 1195,7]	465,9 [192,11; 848,03]	0,243
AUC <sub>240</sub>	963,88 [167,07; 1771,71]	771,36 [361,92; 1317,58]	0,317
Пров <sub>1</sub>	0,02 [0,02; 0,05]	0,02 [0,02; 0,04]	0,193
Пров <sub>3</sub>	0,12 [0,07; 0,14]	0,12 [0,09; 0,14]	0,705
Пров <sub>7</sub>	0,11 [0,08; 0,13]	0,16 [0,09; 0,22]	0,186
$\Delta$ Пров <sub>3-1</sub>	0,08 [0,05; 0,1]	0,08 [0,07; 0,11]	0,754
$\Delta$ Пров <sub>7-3</sub>	0,01 [-0,03; 0,02]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,092
$\Delta$ Пров <sub>7-1</sub>	0,09 [0,04; 0,09]	0,12 [0,04; 0,18]	0,186

Оптимальным пороговым значением прироста абсолютного значения перфузии ( $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>), достигнутый в результате окклюзионной пробы по сравнению с тепловой, позволяющим дифференцировать тип СНЯ среди тех пациентов, у которых оно произошло, является 2,12 [95%ДИ 2,09; 3,37], индекс Юдена 0,8333. Это обеспечивало чувствительность 88,9% [95%ДИ 56,5; 99,4], специфичность 57,1% [95%ДИ 44,1; 69,2], LR<sub>+</sub> = 2,07. Значения  $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub> ≤ 2,12 ед. свидетельствуют о большем риске кардиологических серьезных нежелательных явлений: OR = 10,67 [95%ДИ 1,67; 121,5], p = 0,0129. ЛДФ позволяет прогнозировать СНЯ: доля верных классификаций при этом составила 78,5% [95%ДИ 66,5; 87,7].

Кроме этого, было установлено, что показатель  $\text{HbA}_{1c}$  является фактором риска наличия диабетической ретинопатии у пациентов с СД: снижение этого показателя приводит к росту шанса наличия диабетической ретинопатии у пациента с поправкой на другие факторы (рисунок 3.2). С учётом того, что данный показатель является корректируемым, в отличие от стажа СД, он является перспективным для использования в клинической практике.

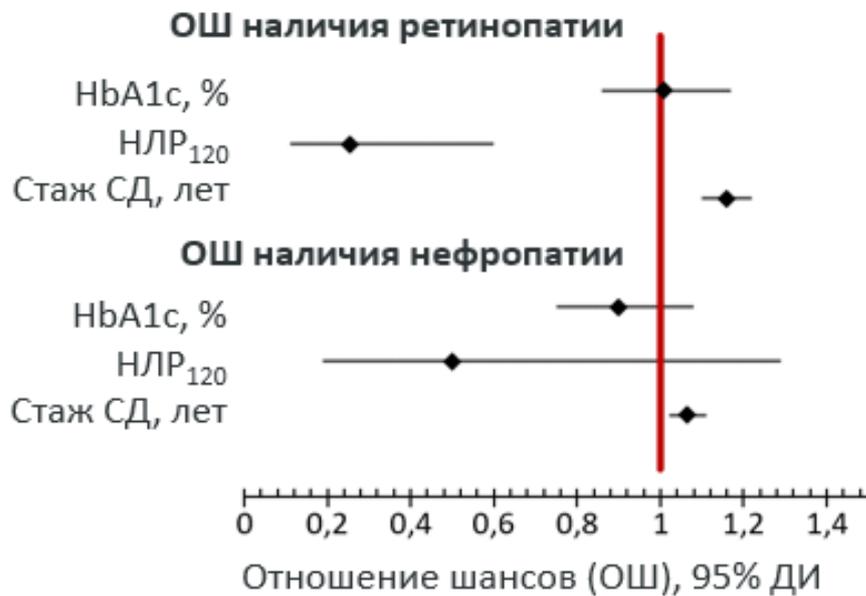


Рисунок 3.2. Отношение шансов наличия ретинопатии и нефропатии для уровня  $\text{HbA}_{1c}$ , стажа СД и показателя  $\text{HbA}_{1c}$ .

Приведем клинический пример.

*Пациентка Л, 43 года. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, целевое значение  $\text{HbA}_{1c}$  менее 7,0%, нефропатия смешанного генеза (диабетическая, гипертоническая) ХБП С1А2, диабетическая нейропатия, дистальный тип сенсорная форма. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензией 3 степени, достигнутая 1 степень, риск 4 (очень высокий) . Алиментарное ожирение 2 ст.*

*Данные анамнеза: Стаж сахарного диабета - 14 лет, стаж артериальной гипертензии – 30 лет.*

При первом визите ИМТ пациентки составлял 38,1 кг/м<sup>2</sup>, HbA1c – 9,0%. Было проведено исследование с помощью метода ЛДФ. Значения показателей ЛНР180 и ДППЗ-1(%) составили 0,44 П.Е./с и 282%, соответственно – рисунок 3.3.

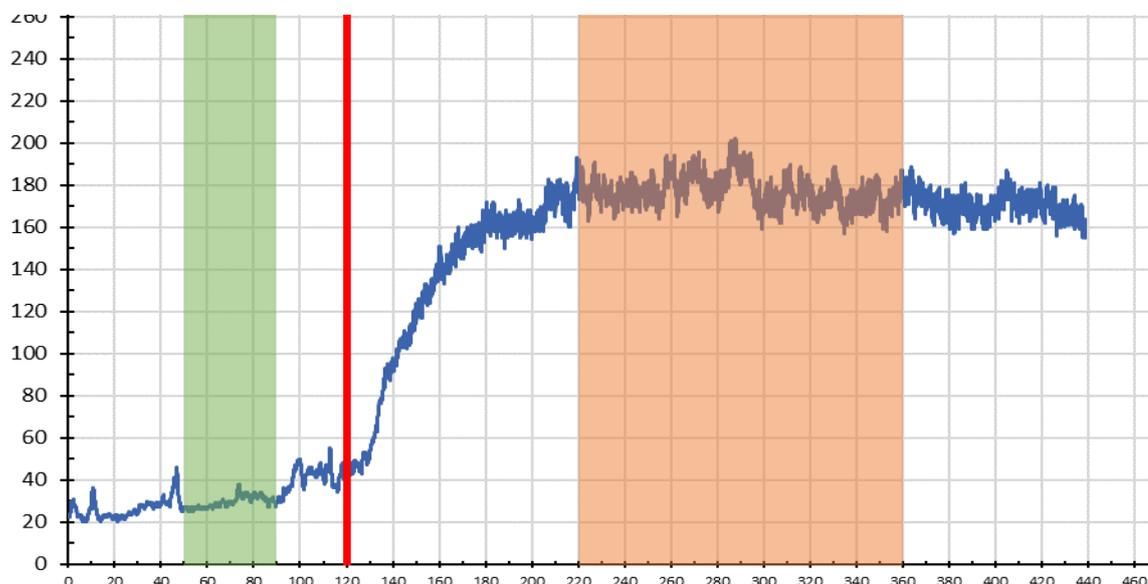


Рисунок 3.3. ЛДФ-грамма пациентки Л., 43 года. Визит 1. ИМТ 38,1 кг/м<sup>2</sup>, HbA1c 9,0%

Терапия пациентки была скорректирована добавлением лираглутида. При повторном обследовании через полгода терапии ИМТ пациентки составлял 32,3 кг/м<sup>2</sup>, HbA1c – 5,3%. Значения показателей ЛНР180 и ДППЗ-1(%) при повторном исследовании состояния микроциркуляции составили 0,9 П.Е./с и 441%, соответственно – рисунок 3.4. Улучшение клинического состояния коррелировало с динамикой показателей микроциркуляции.

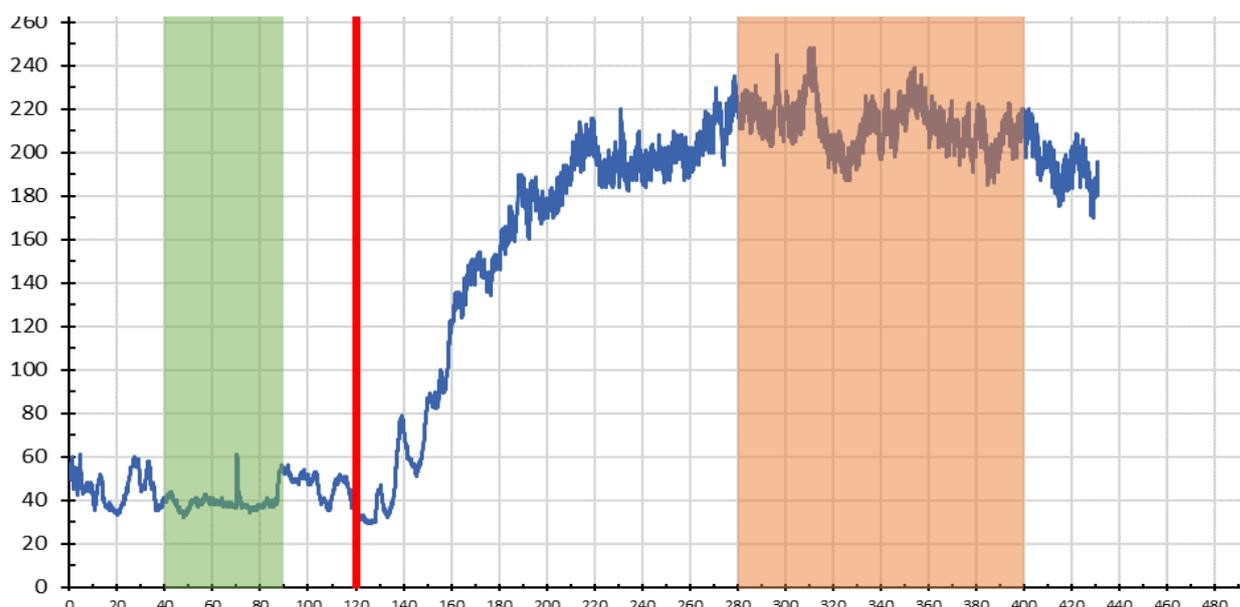


Рисунок 3.4. ЛДФ-грамма пациентки Л., 43 года. Визит 2. ИМТ 32,3 кг/м<sup>2</sup>, HbA1c 5,3%.

### 3.5. Заключение по главе

Таким образом, применение метода ЛДФ для изучения кожной микроциркуляции у пациентов с хроническими заболеваниями, развитие которых сопровождается системными нарушениями в работе микрососудов, позволяет выявить значительное число количественных параметров, отличающихся в зависимости от физиологических особенностей, клинического статуса обследуемых.

Впервые дано комплексное обоснование использования данных, полученных при изучении кожной микроциркуляции крови, для оценки сердечно-сосудистого риска. Описанные результаты во многом стали достижимы за счёт разработки алгоритмов и стандартизации проведения измерений, в том числе с применением функциональных (тепловая и окклюзионная) проб; они легли в основу патентов на изобретение №2547800 (Куликов Д.А. с соавт., 2015) и №2677590 (Куликов Д.А. с соавт., 2019).

Однако стоит отметить - несмотря на то, что создание новых алгоритмов позволило выявлять статистически значимые различия в работе системы микроциркуляции, ввиду физиологических особенностей изучаемых явлений (в первую, очередь, высокая вариабельность микроциркуляции), технических и метрологических

особенностей реализации метода ЛДФ, использование его в широкой клинической практике ограничено. При этом научный потенциал метода нельзя считать исчерпанным. Обоснованным видится развитие научного направления по комплексному изучению микроциркуляции кожи и применению получаемых данных в клинической практике при обследовании пациентов терапевтического профиля за счёт апробации нового метода оценки кожного кровотока.

## ГЛАВА 4. НЕКОГЕРЕНТНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ФЛУКТУАЦИОННАЯ ФЛОУМЕТРИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ) является не просто наследником метода ЛДФ, но его эволюцией и основан на несколько иных физических принципах и включает в себя оценку совокупности дополнительных параметров.

### 4.1. Теоретические предпосылки дальнейшего развития ЛДФ (от ЛДФ к НОФФ)

Метод ЛДФ основан на эффекте Доплера - сдвига частот излучения на движущихся форменных элементах крови и методе оптического зондирования тканей когерентным низкоинтенсивным лазерным излучением с целью вычисления по спектральной плотности мощности переменной составляющей фототока  $P(w)$  квадратичного фотоприемника, регистрирующего биения в диапазоне частот  $[w_1, w_2]$  вышедшего из тканей обратно рассеянного излучения от неподвижных структур ткани и от движущихся компонент крови, и постоянной составляющей фототока  $i_0$  этого фотоприемника параметра перфузии тканей кровью  $V_{BF}$  по формуле:

$$V_{BF} = \frac{k_0}{i_0^2} \int_{w_1}^{w_2} w P(w) dw, \text{ где} \quad (1)$$

где  $w$  – частота биений,  $k_0$  – размерный коэффициент пропорциональности.

Данный способ оценки микроциркуляторных нарушений по этому параметру перфузии  $V_{BF}$  включает в себя оценку уровня кожной микроциркуляции крови в конечности, а именно в руке, путем проведения базового теста и теста с тепловой функциональной пробой и окклюзионной пробой с последующим осуществлением математического расчета изменений параметра перфузии на основе полученных данных. Модификация ЛДФ двумя функциональными пробами позволила несколько повысить эффективность этого метода за счет получения дополненной ин-

формации о стоянии микроциркулярного русла. Несмотря на то, что, как мы показали в главе 3, модифицированный метод ЛДФ позволяет получить множество параметров, существует необходимость определения некоего интегрального показателя. Нами была разработан способ, который позволяет проводить такую оценку с приемлемой точностью. Однако данный вариант оценки нарушений микроциркуляции (ЛДФ) предполагает диагностику только в терминах вероятности их наличия. Но самое главное ограничение способа – он оценивает, по сути, только базовую перфузию (добавление проб позволяет получить определенную информацию о эндотелиальной и нейрогенной компонентах регуляции микрогемодинамики). При этом, не оцениваются параметры эластичности (жесткости) их стенок, сосудистого сопротивления, а также не учитываются действующие значения давлений артериального давления у обследуемого, которые также сильно влияют как на центральную, так и на периферическую гемодинамику.

Между тем, известны неинвазивные способы определения систолического и диастолического давления (САД, ДАД), оптические неинвазивные способы оценки сосудистого сопротивления и жесткости стенок сосудов, основанные, например, на методах фотоплетизмографии (ФПГ), и приборы, их реализующие. Однако применение в совокупности этих методов и диагностических показателей для решения проблемы комплексного выявления микроциркуляторных нарушений и оценки их тяжести из открытых источников не известно.

Для преодоления органический метода ЛДФ, был разработан новый метод. Общим с ЛДФ является регистрация на конечности уровня кожной микроциркуляции крови с помощью оптического неинвазивного метода оценки перфузии с функциональными пробами, также осуществление математического расчета физиологических показателей микроциркуляции на основании полученных данных с формированием конечного диагностического заключения. Однако реализуется данный способ на несколько иных физических принципах – некогерентной флукуационной флукуационной флоуметрии, которая позволяет получать параметр перфузии тканей кровью  $V_{BF}$  другим путем. Суть метода НОФФ заключается в освещении ткани

некогерентным оптическим излучением, регистрации фотоприемником (кремниевым фотодиодом) обратно рассеянного из микрососудистого русла оптического сигнала, содержащего при таком способе освещения постоянную компоненту сигнала как в методе ЛДФ, создающую постоянную компоненту фототока фотоприемника  $i_o$ , и компоненту низкочастотных флуктуаций сигнала в диапазоне частот  $[w_1, w_2]$  примерно 0,1-20 Гц, которые порождаются изменениями объема крови за счет ритмических процессов в системе микроциркуляции, и вычислении по формуле (1) параметра перфузии по спектральной плотности мощности  $P(w)$  этих низкочастотных флуктуаций.

Исследование также целесообразно дополнить тепловой и окклюзионной пробами, однако, в отличие от метода, описанного в главе 3, реализация этих иная, кроме того, метод НОФФ подразумевает возможность учета совокупности дополнительных важных параметров: показателей САД, ДАД, тонуса и эластичности сосудов.

Полученные оценки перфузии и других физических параметров имеют крайне сложную и неоднозначную клиническую интерпретацию, крайне редко используются на практике в нативном виде. В связи с этим, требуется математическая обработка физических параметров для получения показателей, имеющих простую биологическую интерпретацию и возможность клинического применения. Мы приведем теоретическое обоснование математических преобразований физических показателей.

На настоящий момент известно, что поток крови через сосуд выражается через формулу:  $F = \Delta P / R$ , где  $F$  – поток крови,  $\Delta P$  – градиент давления,  $R$  – сосудистое сопротивление.

В малых сосудах, а к ним относятся сосуды микроциркуляторного русла, поток крови можно выразить через формулу Пуазейля:  $F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$ , где  $\Delta P$  – градиент давления,  $l$  – длина сосуда,  $\eta$  – вязкость крови,  $r$  – радиус сосуда.

То есть в малых сосудах сосудистое сопротивление выражается как:  $R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$ .

Также существует такое понятие, как сосудистая проводимость  $C$ , обратно пропорциональная сосудистому сопротивлению ( $1/R$ ). Этот параметр удобно ввести для того, чтобы считать не суммарное сопротивление сосудистой сети ( $R_n = \frac{1}{\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots + \frac{1}{R_n}}$ ), а суммарную проводимость ( $C_n = C_1 + C_2 + \dots + C_n$ ). То есть проводимость одного сосуда будет равна  $\frac{\pi r^4}{8\eta l}$ , а проводимость сосудистой сети из  $N$  сосудов равна  $\frac{\pi r^4}{8\eta l} N$ , при условии допущения, что длина и диаметр сосудов примерно одинаковы.

Таким образом, поток крови через сосудистую сеть можно выразить через формулу:  $F = \Delta P * N * \frac{\pi r^4}{8\eta l}$ .  $\Delta P$  можно выразить как  $P_1 - P_2$ , где  $P_1$  – давление «на входе» в сосудистую сеть,  $P_2$  – давление на выходе. Финальная формула выглядит следующим образом:

$$F = (P_1 - P_2) * N * \frac{\pi r^4}{8\eta l}; \quad (2)$$

Представим упрощённую модель микроциркуляторной сосудистой сети кожи (рисунок 4.1). К микроциркуляторному руслу по разным классификациям относят сосуды диаметром менее 100 или 150 мкм. Структурно микроциркуляторное русло состоит из артериол, капилляров, венул, артериовенозных анастомозов. Это русло имеет фрактальную структуру, отражённую на модели: артериолы крупного диаметра, расщепляются на артериолы более мелкого диаметра (15-20 мкм), которые в свою очередь расщепляются на сеть капилляров (5-9 мкм), которые впадают в вены. Стенка капилляров не обладает миоцитами, а потому регуляция кровотока осуществляется преимущественно за счёт изменения тонуса артериол.

Наименьшее по диаметру звено микроциркуляторного русла не обладает возможностью к регуляции собственного диаметра (капиллярная сеть,  $N_2$  на рисунке 4.1). Поэтому для дальнейшего анализа в формуле (1) можно сделать допущение, что  $N$  – это сосуды, имеющие возможность изменять собственный диаметр (т.е. артериолы).

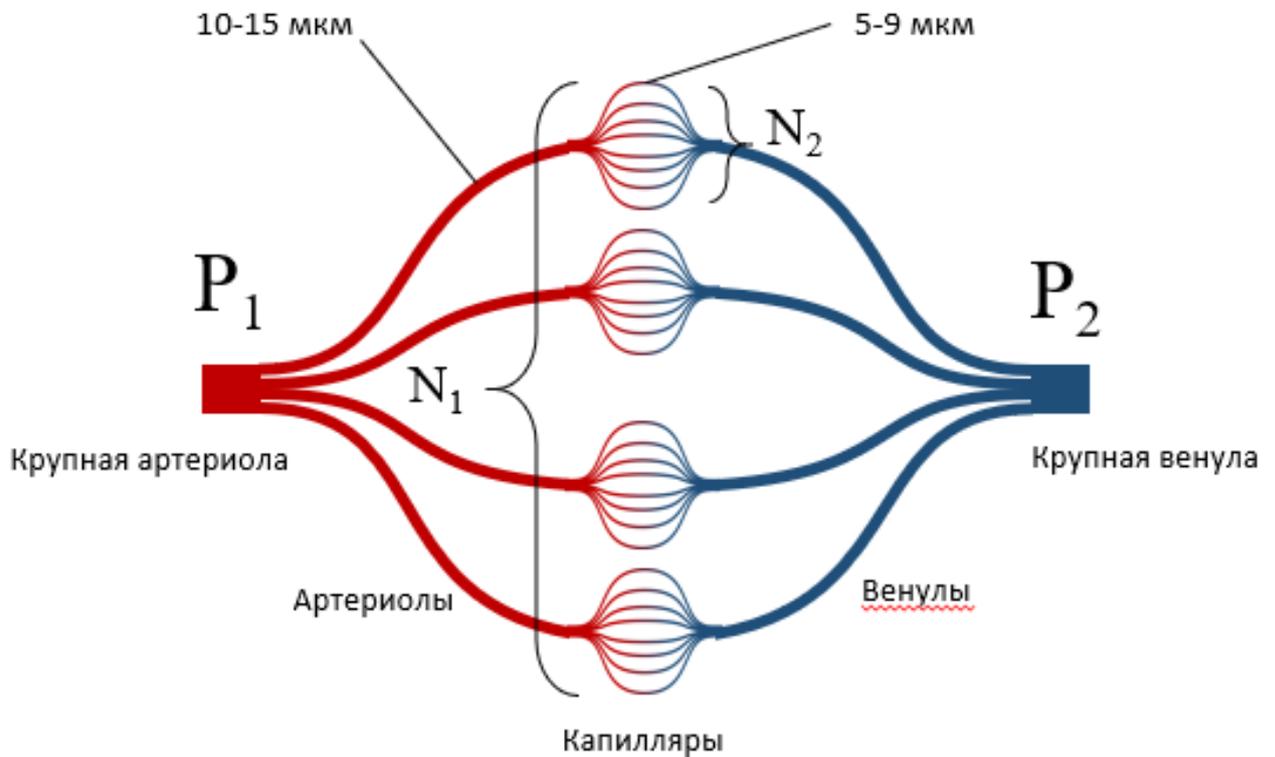


Рисунок 4.1. Модель устройства микроциркуляторной сети.

Регистрируемая перфузия пропорциональна флуктуациям потока крови  $F$  через зондируемый объём ткани с частотой 1 Гц, т.е. производной от соотношения (2). Вязкость крови ( $\eta$ ), длина сосудов ( $l$ ), количество артериол ( $N$ ), радиус сосуда ( $r$ ) не могут изменяться за такой короткий промежуток времени, а потому основной вклад в данные флуктуации вносят колебания разности давлений  $P_1 - P_2$ , а именно – пульсовые колебания артериального давления  $P_1$ . То есть при взятии производной от выражения  $F = P_1 * N * \frac{\pi r^4}{8\eta l} - P_2 * N * \frac{\pi r^4}{8\eta l}$  вторая часть равенства становится равна 0, так как она постоянна. Амплитуда колебаний  $P_1$  пропорциональна пульсовому артериальному давлению (ПАД). Необходимо учесть и влияние ЧСС, поскольку даже при равных значениях ПАД, у пациента с более высоким ЧСС, показатель перфузии будет выше, чем у такого же пациента с более низким ЧСС. Таким образом оцениваемая перфузия зависит от ЧСС, ПАД, радиуса сосудов, вязкости

крови и анатомических особенностей кровеносного русла (количество и длины сосудов).

Иными словами:

$$Perf. = \frac{ЧСС}{60} * ПАД * r^4 * k; \quad (3)$$

где  $k$  – это коэффициент, который отражает параметры, не учитываемые прибором в настоящий момент (вязкость крови, анатомия кровеносного русла и др.), который в данном случае был взят равным 1, а  $r$  – радиус сосуда.

## 4.2. Базовые показатели состояния микрососудов

Показатели оценки микроциркуляторного русла, а также ассоциированные и ними факторы, могут быть условно разделены на несколько категорий:

- оценка состояния сосудов,
- оценка регуляции сосудистого тонуса: косвенные оценки функции эндотелия, реактивности сосудистого русла – нейрогенной регуляции;
- оценка центральной гемодинамики.

Мы приведем основные показатели, отражающие эти оценки.

Состояние центральной гемодинамики оценивали традиционным способом путем измерения артериального давления и пульса.

### 4.2.1. Оценка регуляции тонуса сосудов.

Одним из основных способов оценки состояния микроциркуляторного русла является уровень базовой перфузии. Несмотря на то, что показатель базовой перфузии, измеренный при помощи НОФФ, оценивается на основе несколько иных признаков, в целом, клиническая интерпретация его такая же, как и при ЛДФ. Этот показатель отражает базовое кровоснабжение кожи, также тонус микрососудов в покое до проведения функциональных воздействий – окклюзионного и теплового. Повышенный или пониженный по сравнению с нормой уровень базовой перфузии говорит, соответственно, свидетельствует о пониженном или повышенном тонусе сосудов микроциркуляторного русла и о повышенном или пониженном общем объеме кровотока.

При этом очевидно, что выраженность, и соответственно, клинические последствия поражения в разных отделах тела встречаются с разной частотой. Наиболее удобными для оценки являются сосуды конечностей. Таким образом, целесообразно проводить оценку состояния верхних и нижних конечностей.

Мы оценили состояние базового уровня перфузии (БУП) у условно здоровых добровольцев – рисунок 4.2.

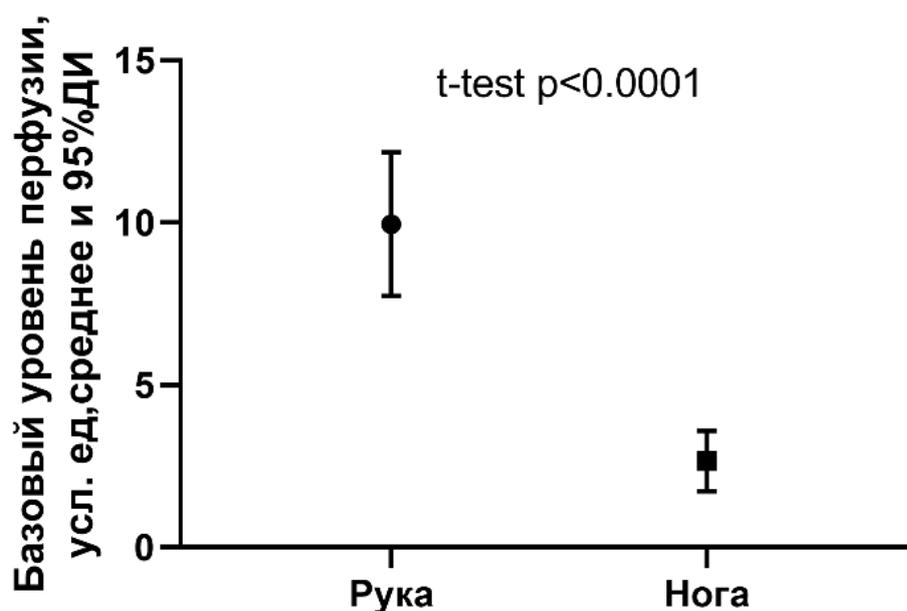


Рисунок 4.2. Показатель базовой перфузии на руке и ноге.

Кровоснабжение мягких тканей на руке и ноге несколько отличается, что отражается на уровне базовой перфузии.

Другим важным показателем регуляции тонуса сосудов является «эндотелиальная регуляция» - ЭР. Согласно литературным данным, постокклюзионная реактивная гиперемия отражает способность эндотелия вызывать вазодилатацию. Окклюзионную пробу проще выполнить на руке, кроме того, это доставляет меньше дискомфорта испытуемому. Показатель ЭР может быть определен как разность БУП и постокклюзионным уровнем перфузии (ПУП). У относительно здоровых добровольцев этот показатель составил в среднем -7,125 [95%ДИ -9,648; -4,602].

Показатель реактивности сосудистого русла (Р) характеризует возможность микроциркуляторного русла отвечать на температурное воздействие и снижается у

пациентов с поражением сосудов. Этот показатель может быть определен как разность БУП и тепловым уровнем перфузии (ТУП). У относительно здоровых добровольцев этот показатель составил в среднем  $-3,476$  [95%ДИ  $-4,242$ ;  $-2,71$ ].

Поскольку имеются литературные данные, что адаптационный ответ на тепловую пробу различается между волосистой и неволосистой кожей, имеет смысл более детально проанализировать этот показатель. Как видно из графика рисунок 4.3, показатель базовой перфузии на волосистой и неволосистой коже ноги существенно различается.

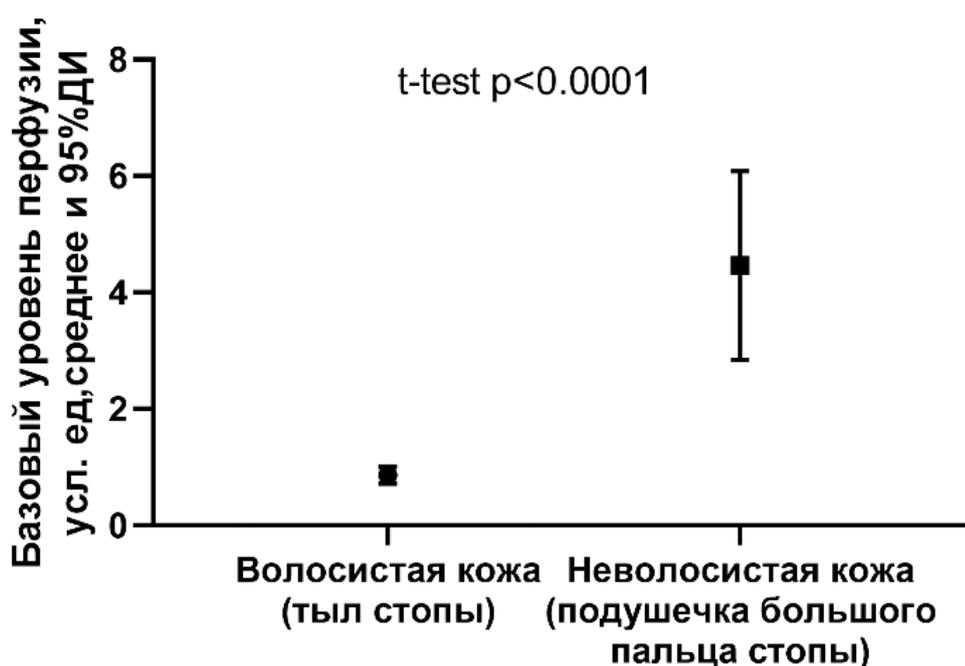


Рисунок 4.3. Показатель реактивности сосудов на волосистой и не волосистой коже ноги.

При этом, как следует из рисунка 4.4, реактивность микрососудов неволосистой части стопы значительно выше.

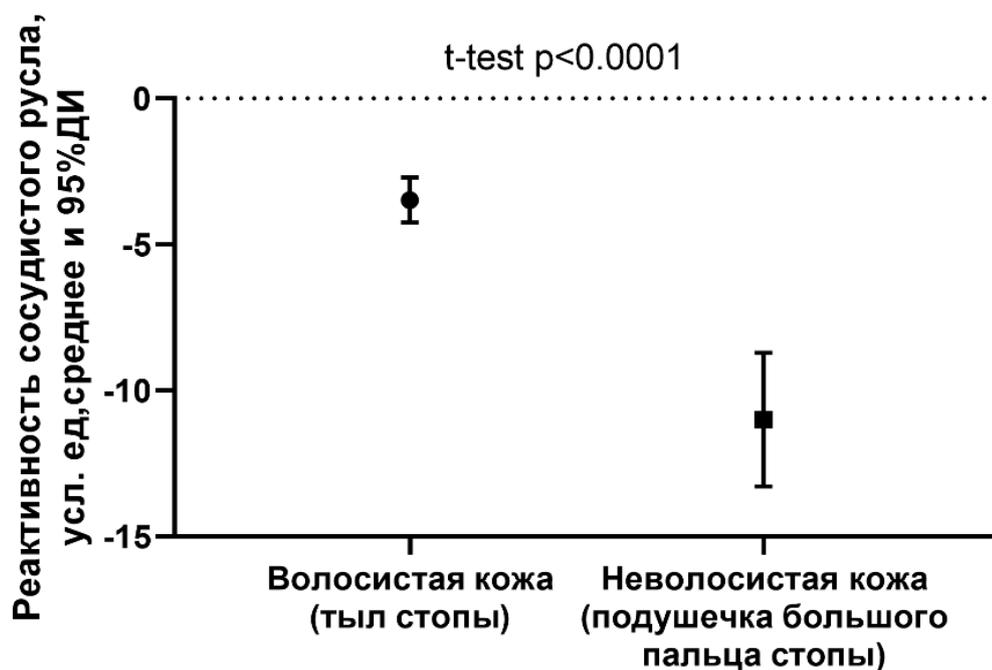


Рисунок 4.4. Показатель реактивности сосудов на волосистой и не волосистой коже ноги.

В результате тепловой пробы уровень перфузии не волосистой кожи возрастает значительно сильнее, чем волосистой (рисунок 4.5), что, свидетельствует в пользу различных механизмах регуляции. Кроме того, это означает, что при оценке реактивности сосудов необходимо учитывать, как перфузию волосистой, так и не волосистой кожи.

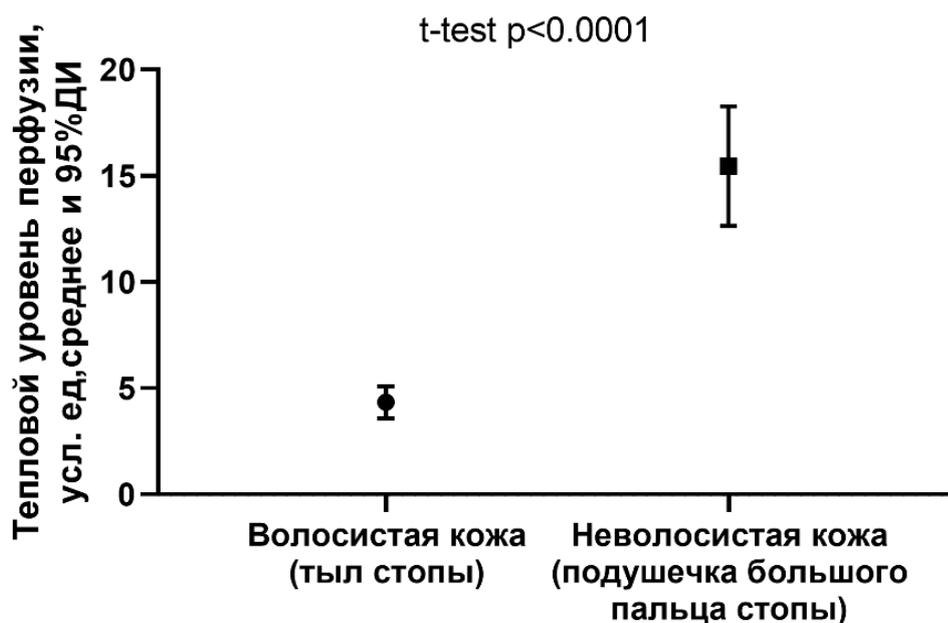


Рисунок 4.5. Показатель реактивности сосудов на волосистой и не волосистой коже ноги.

4.2.2. Оценка состояния сосудов проводится при помощи фотоплетизмографии. Показатель индекс формы пульсовой волны (ИФПВ) – безразмерный параметр, который рассчитывается автоматически по фотоплетизмограмме, - представляет собой отношение интервала времени спада волны  $\Delta t_2$  к интервалу времени подъема  $\Delta t_1$  на усредненной фотоплетизмограмме (рисунок 4.6), при этом уровень, на котором вычисляют  $\Delta t_1$  и  $\Delta t_2$ , определяют, как 0,15 от максимальной амплитуды  $A_1$  систолического импульса на фотоплетизмограмме.

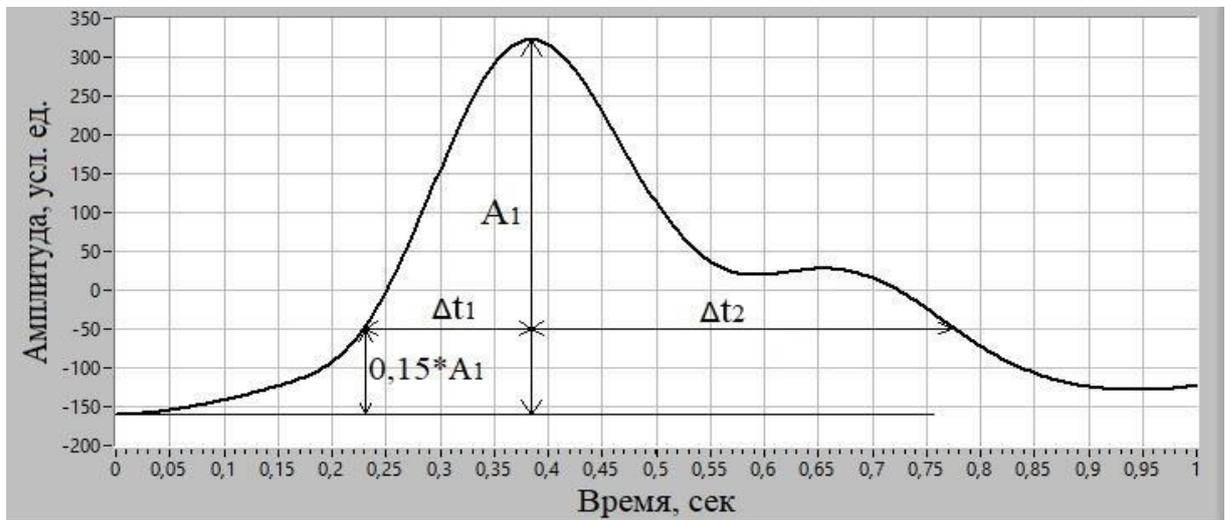


Рисунок 4.6. Пример фотоплетизмограммы.

Показатели ИФПВ на верхней и нижней конечностях существенно различаются – рисунок 4.7.

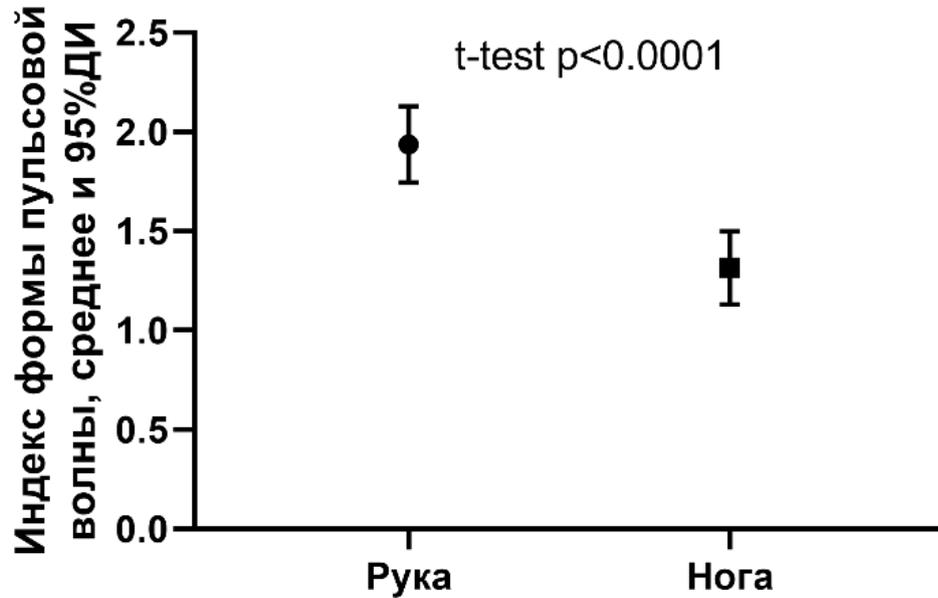


Рисунок 4.7. Показатель индекс формы пульсовой волны на ноге и руке.

Другим важным показателем, косвенно отражающим состояние сосудов, является индекс скорости распространения пульсовой волны (ИСПВ), который вычисляют по разнице во времени импульсов пульсовой волны крови в плече с манжеты тонометра и в пальце с оптического датчика на пальце:

$$\text{ИСПВ} = \frac{L}{\Delta T},$$

где  $L$  – расстояние между серединой плеча и подушечкой пальца руки пациента, на котором установлен оптический датчик прибора,  $\Delta T$  – разница во времени появления систолического импульса пульсовой волны в пальце, регистрируемой оптическим датчиком, и импульса давления в плече испытуемого, регистрируемого датчиком давления тонометр.

### 4.3. Показатели состояния микрососудов при нарушениях микроциркуляции

Для оценки информативности показателей НОФФ мы сравнили их в трех группах: группе условно здоровых добровольцев, у пациентов с сахарным диабетом без синдрома диабетической стопы (проявлением диабета была не/препролиферативная диабетическая ретинопатия) и у пациентов с тяжелым течением сахарного диабета, осложненном развитием синдрома диабетической стопы.

Различия в уровне базовой перфузии были статистически значимы – рисунок 4.8.

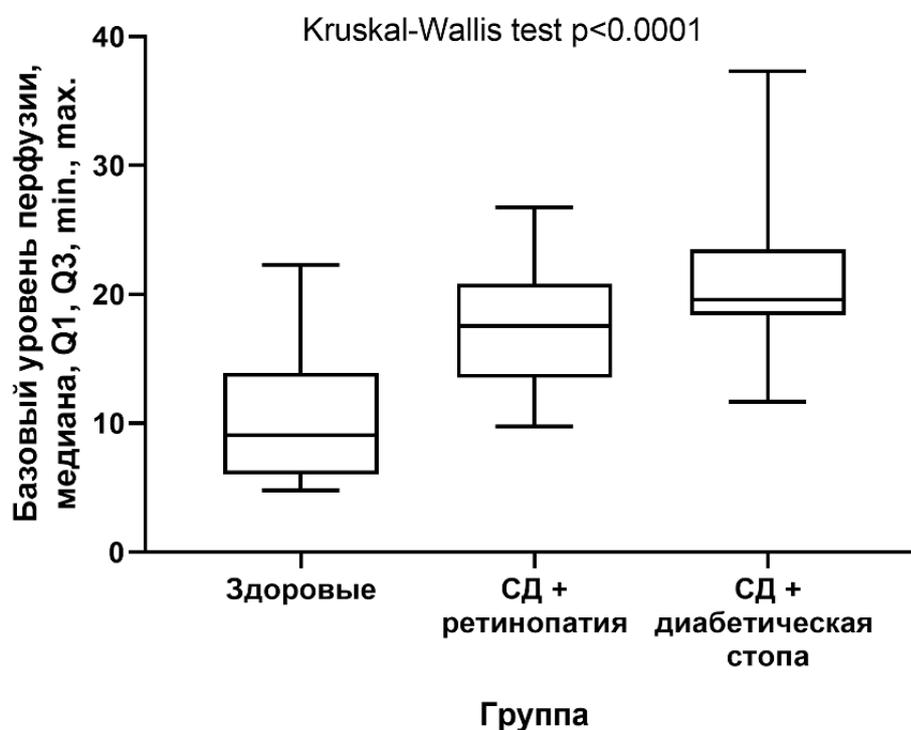


Рисунок 4.8. Базовый уровень перфузии на руке.

Как показали апостериорные сравнения, пациенты с СД и диабетической ретинопатией статистически отличались по отношению здоровых добровольцев и от пациентов с СД и синдромом диабетической стопы:  $p = 0,0017$  и  $p < 0,0001$  соответственно. Различия между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и СД и синдромом диабетической стопы были близки к пороговому уровню статистической значимости, но не достигли ее:  $p = 0,0613$ .

При оценке связи группы и базового уровня перфузии на волосистой коже ноги (тыл стопы) также были получены статистически значимые различия – рисунок 4.9.

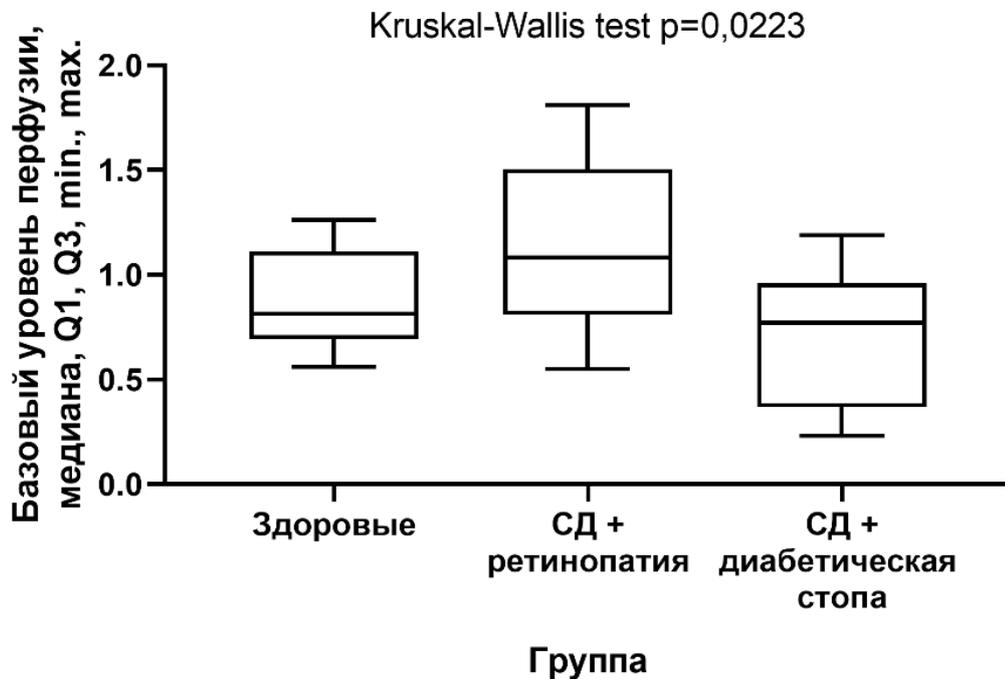


Рисунок 4.9. Базовый уровень перфузии на волосистой коже ноги (тыл стопы).

Мы выявили статистически значимые различия по этому параметру только между группами пациентов с СД и диабетической ретинопатией и СД и синдромом диабетической стопы:  $p=0,0123$ , но не условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,1326$ ), а также условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,1426$ ).

При анализе различий в показателе базового уровня перфузии на неволосистой коже ноги, также были получены статистически значимые различия – рисунок 4.10.

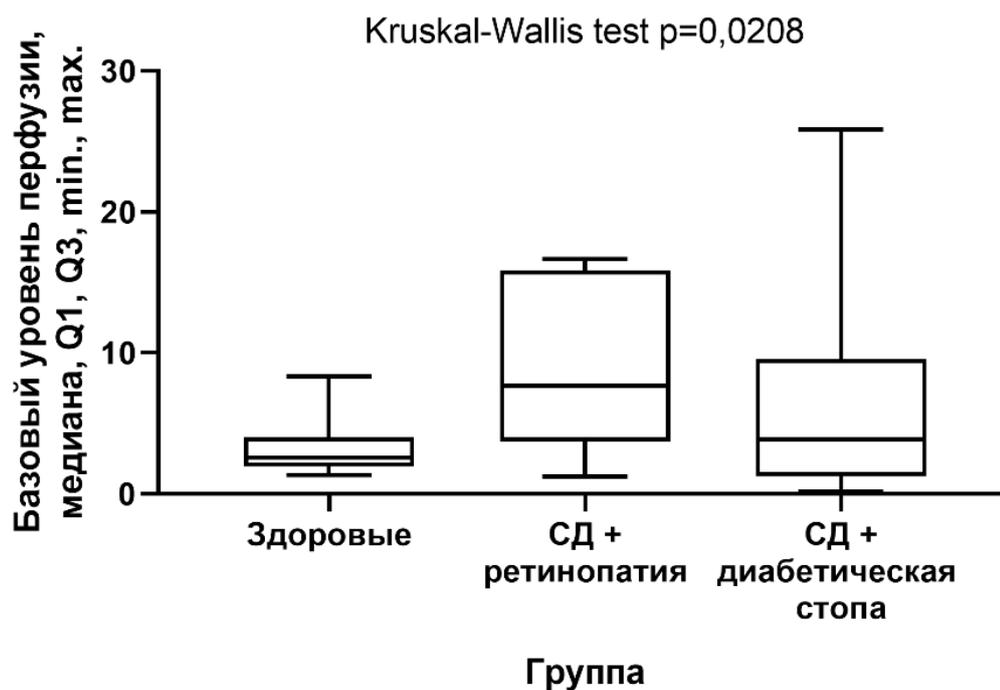


Рисунок 4.10. Базовый уровень перфузии на неволосистой коже ноги (большой палец стопы).

Однако в отличие от показателя базового уровня перфузии на волосистой коже ноги, на не волосистой коже ноги статистически значимые различия были получены только между группами условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0123$ ), но не с СД и диабетической ретинопатией и с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0752$ ) или условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопой ( $p=0,3233$ ).

Таким образом, показатель «базовый уровень перфузии» увеличивается у пациентов с СД и диабетической ретинопатией и СД с синдромом диабетической стопы в группах на руке (рисунок 4.8), но такой картины не наблюдается на ноге (рисунки 4.9 и 4.10).

Распределение по базовому уровню перфузии на руке согласуется с распределением по уровню артериального давления (среднему и пульсовому артериальному давлению). Согласно ряду, современным представлениям, при артериальной гипертензии сосуды у пациентов с СД имеют нормальный диаметр или расширены

за счёт большого объема циркулирующей крови, при этом процессы обмена нарушаются не из-за неадекватного кровоснабжения, а из-за интерстициального отёка.

Распределение среднего и пульсового артериального давления в группах различалось статистически значимо -  $p=0,0004$  и  $p=0,0005$  – рисунки 4.11 и 4.12 соответственно.

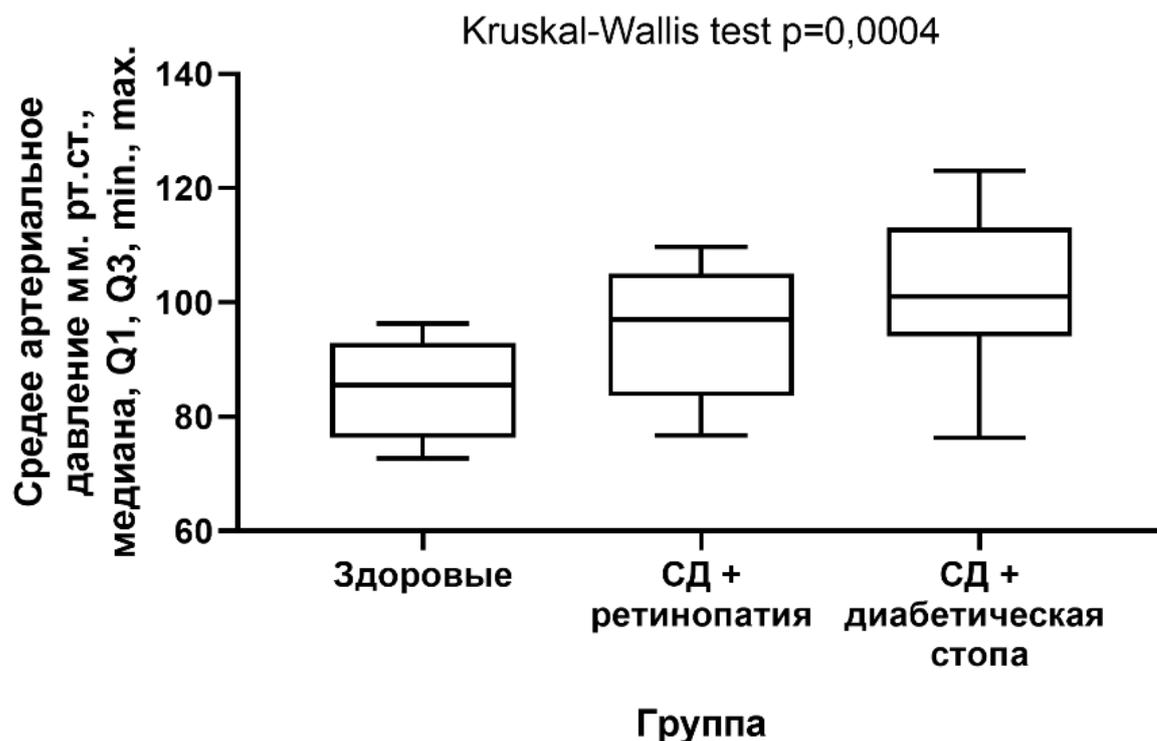


Рисунок 4.11. Среднее АД у пациентов трех групп.

В ходе попарных апостериорных сравнений мы установили, что имеются статистически значимые различия между условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0047$ ), а также условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0001$ ). При этом различия между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы были близки к пороговому уровню статистической значимости, но не достигли его ( $p=0,0941$ ).

При проведении попарных сравнений уровня пульсового артериального давления мы выявили статистически значимые различие между тремя группами:

условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0443$ ), условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0001$ ), а также между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0146$ ).

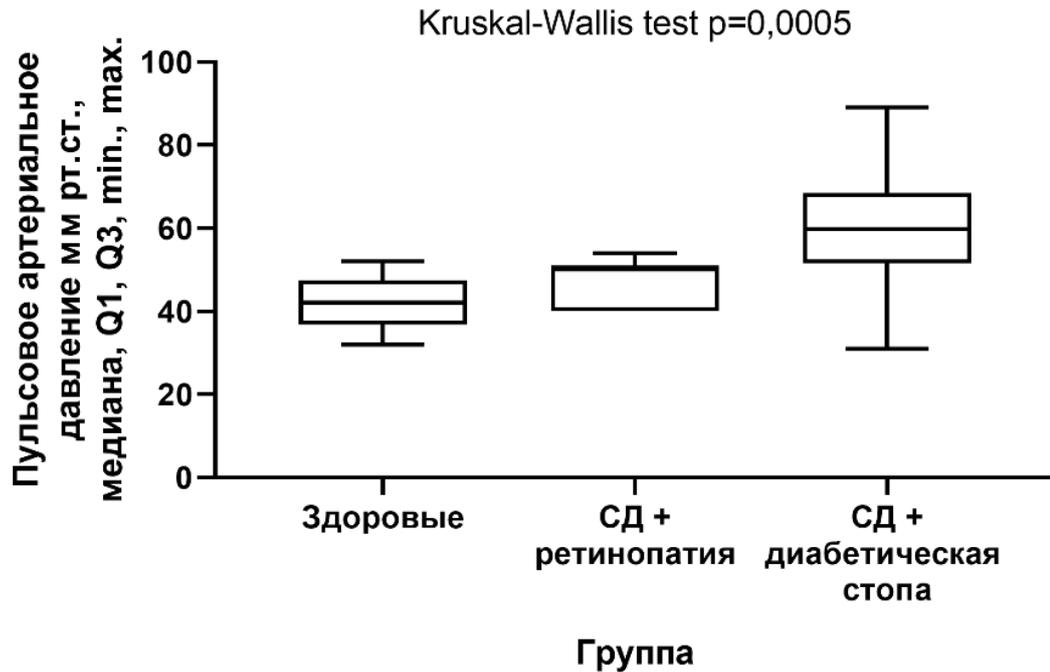


Рисунок 4.12. Пульсовое АД у пациентов трех групп.

Причина малых значений показателей на ноге, вероятно, связана с поражением магистральных сосудов на нижних конечностях, которые наблюдаются у пациентов с синдромом диабетической стопы. Чтобы проверить это предположение, мы сравнили базовый уровень перфузии и пациентов с нарушением проходимости по результатам ультразвукового дуплексного сканирования и без нарушений – рисунок 4.13.

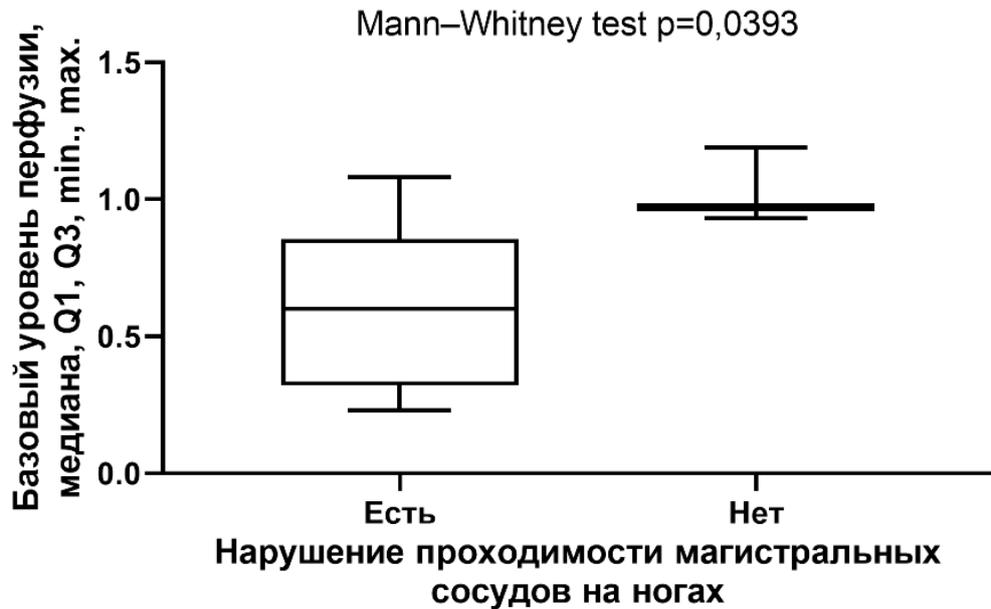


Рисунок 4.13. Базовый уровень перфузии у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на волосистой коже ноги (тыл стопы).

Различия были статистически значимы. Практически аналогичную картину мы наблюдали и при анализе базового уровня перфузии на неволосистой коже ноги – рисунок 4.14



Рисунок 4.14. Базовый уровень перфузии у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на неволосистой коже ноги (большой палец стопы).

Таким образом, по результатам анализа показателей базовый уровень перфузии может быть сделан следующий промежуточный вывод: показатели БУП на ноге и на руке согласуются между собой и связаны с уровнем артериального давления, однако наличие нарушений проходимости в артериях нижней конечности, наблюдаемое у пациентов с синдромом диабетической стопы искажает значения показателя БУП в датчиках, установленных на ноге.

Тонус сосуда обратно связан с его радиусом: чем больше тонус сосуда, тем меньше его диаметр. Таким образом, больший диаметр сосудов связан с увеличением  $V$  и  $\Delta V$  крови в зондируемом объёме ткани и будет приводить к росту регистрируемого показателя перфузии. Это согласуется с картиной, которую мы описали выше. У пациентов с более высокими значениями артериального давления диаметр сосудов расширен за счёт высоких значений и тонус сосудов «снижен».

Анализ тонуса сосудов позволяет косвенно оценить системное состояние сосудистой регуляции. Поскольку поражение магистральных артерий нижних конечностей искажает оценку показателя базовой перфузии, для оценки нарушений микроциркуляции целесообразно измерять этот показатель на руке.

Далее мы оценили параметры, косвенно отражающие состояние микрососудов конечностей на руке и ноге.

По результатам омнибусного теста мы выявили статистически значимые различия в показателях индекса пульсовой волны на руке в трех группах – рисунок 4.15.

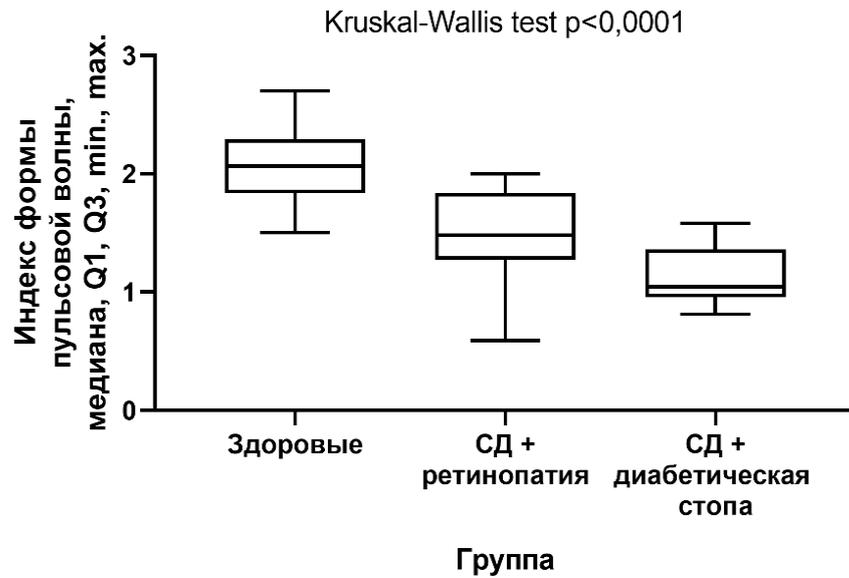


Рисунок 4.15. Индекс формы пульсовой волны, измеренный на руке.

В ходе апостериорных попарных сравнений с FDR коррекцией уровня значимости мы установили, что имеются статистически значимые различия между тремя группами: условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p = 0,0007$ ), условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p = 0,0232$ ), а также между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p < 0,0001$ ).

При этом различия в показателях индекса пульсовой волны на ноге были формально статистически значимы, но уровень значимости был очень близок к пороговому – рисунок 4.16.

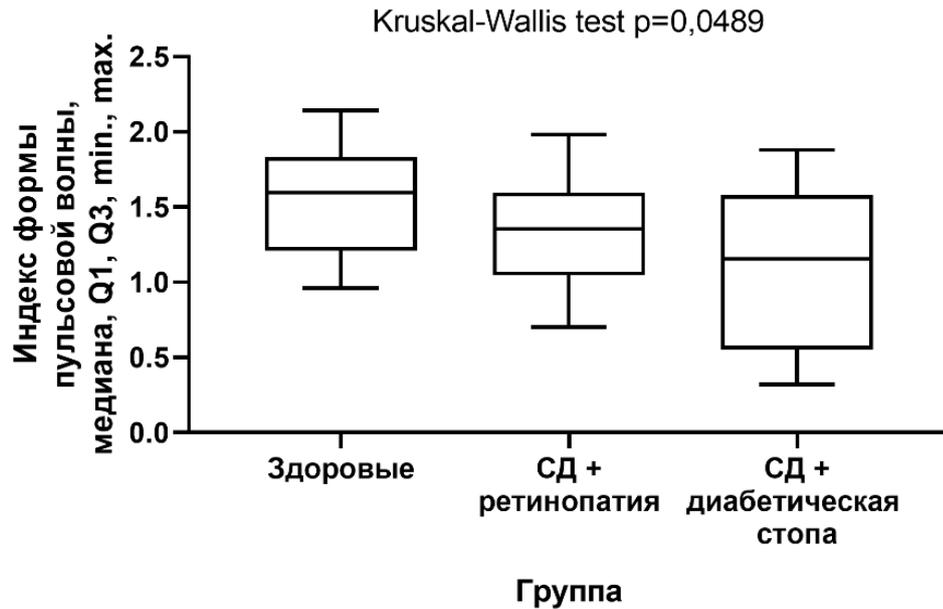


Рисунок 4.16. Индекс формы пульсовой волны, измеренный на ноге.

В ходе попарных апостериорных сравнений мы установили, что имеются статистически значимые различия только между условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0311$ ), но не условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,1547$ ), а также пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,2557$ ).

При анализе показателя индекса скорости пульсовой волны на руке мы не отметили статистически значимых различий при омнибусном тесте (рисунок 4.17), в связи с чем апостериорны попарные сравнения не проводились.

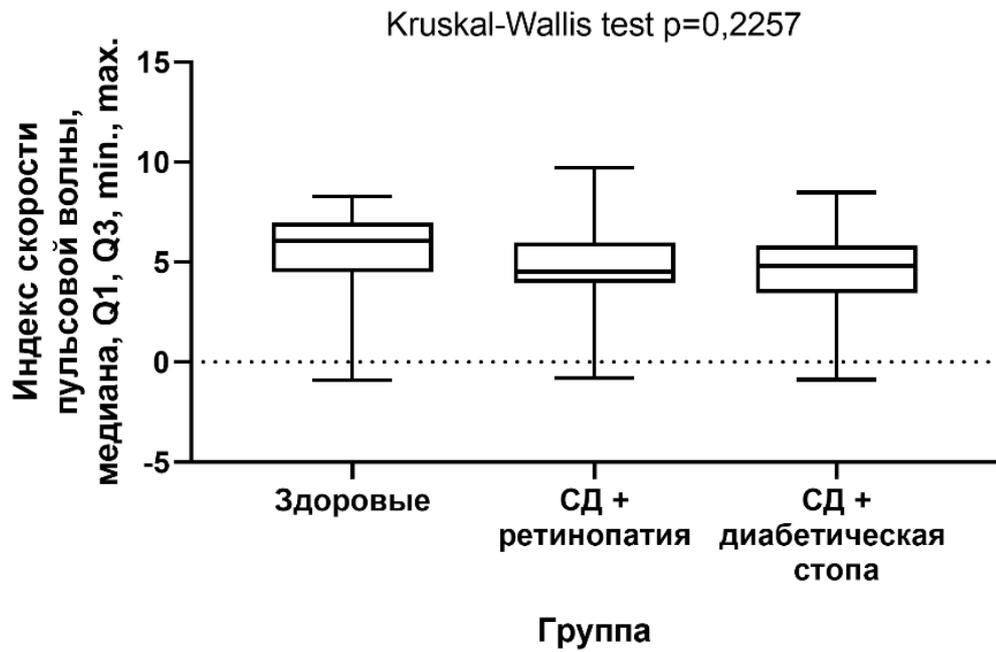


Рисунок 4.17. Индекс скорости пульсовой волны, измеренный на ноге.

Вместе с тем, при анализе показателя индекса скорости пульсовой волны на ноге были выявлены статистически значимые различия – рисунок 4.18.

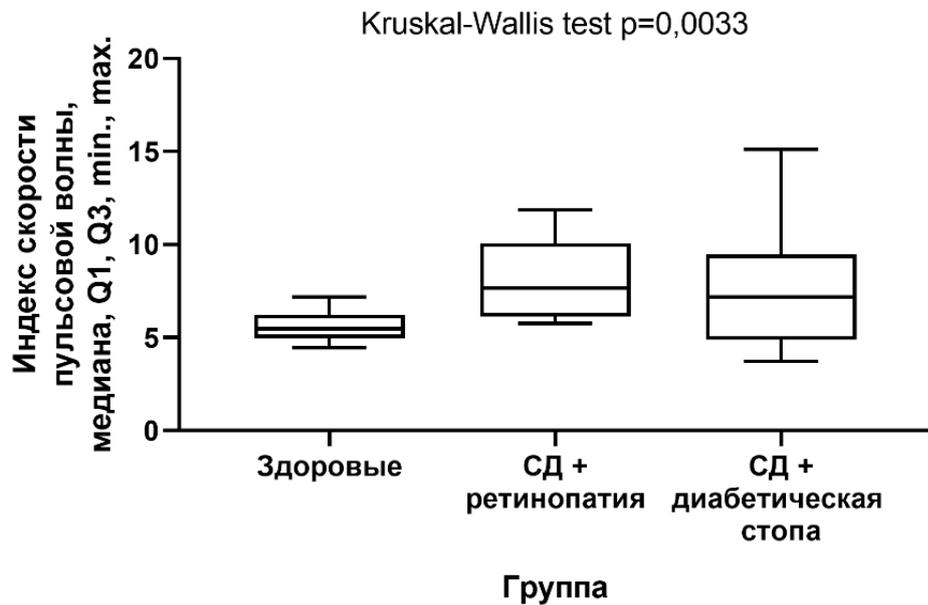


Рисунок 4.18. Индекс скорости пульсовой волны, измеренный на ноге.

В ходе попарных апостериорных сравнений были выявлены статистически значимые различия только между условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0017$ ), но не условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0560$ ), а также пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,1512$ ).

Показатели индекса формы пульсовой волны, измеренные на руке и ноге, показывают уменьшение у пациентов с сахарным диабетом по мере «утяжеления» осложнений СД. С учётом того, что ремоделирование стенки сосудов при СД и артериальной гипертензии – это процесс системный, то важно выбрать чувствительный параметр, позволяющий оценить тяжесть поражения микроциркуляторного русла. По результатам нашего анализа, таковым является показатель индекса скорости пульсовой волны, измеренный на руке.

Мы также оценили влияние нарушений проходимости магистральных нижних конечностей сосудов на показатель индекса формы пульсовой волны. Результаты измерения этого показателя на руке представлены на рисунке 4.19. Мы не получили статистически значимых различий.

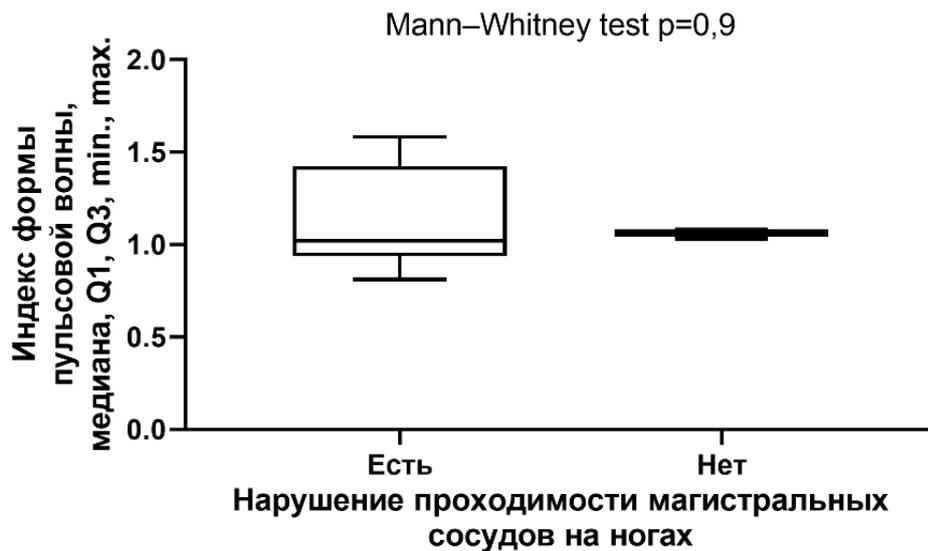


Рисунок 4.19. Индекс формы пульсовой волны у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на руке.

Не получили статистически значимых различий и при анализе показателя индекса формы пульсовой волны, измеренного на ноге у пациентов с и без нарушений проходимости магистральных нижних конечностей сосудов – рисунок 4.20.



Рисунок 4.20. Индекс формы пульсовой волны у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на ноге.

По результатам данных оценок можно сказать, что при наличии нарушений проходимости магистральных сосудов индекс формы пульсовой волны имеет схожие значения при измерении на руке и ноге. Однако следует принять во внимание тот факт, что индекс формы пульсовой волны на ноге не был рассчитан у четырех пациентов (сигнал фотоплетизмограммы был слишком низким, на уровне шума), в то время как руке этот показатель был рассчитан у всех пациентов. Таким образом, можно сделать вывод, что для анализа формы пульсовой волны палец руки является более адекватной локализацией, поскольку у пациентов с выраженными нарушениями этот показатель часто не может быть рассчитан из-за плохого качества регистрируемой фотоплетизмограммы.

Подобную картину мы отметили и при анализе влияния проходимости магистральных нижних конечностей сосудов на показатель индекса скорости пульсовой волны, измеренного на руке (рисунок 4.21) и ноге (рисунок 4.22) - статистически значимых различий мы также не отметили.

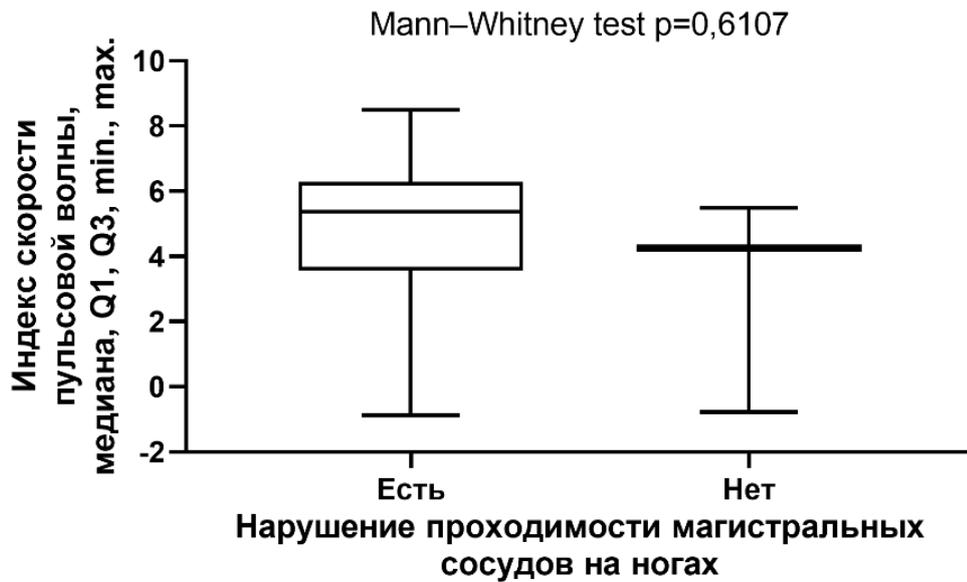


Рисунок 4.21. Индекс скорости пульсовой волны у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на руке.



Рисунок 4.22. Индекс скорости пульсовой волны у пациентов с нарушениями и без нарушений магистрального кровотока, измеренный на ноге.

Обращает на себя внимание тот факт, что, если при сравнении показателя индекса формы пульсовой волны и на руке, и на ноге мы выявили статистически значимые различия у условно здоровых добровольцев, пациентов с СД и диабетической ретинопатией и пациентов с СД и синдромом диабетической стопы – рисунки

4.15 и 4.16. В то же время, при анализе различий между этими группами по показателю индекса скорости пульсовой волны на руке (рисунок 4.17) мы не отметили статистически значимых различий.

Однако при измерении этого показателя на ноге (рисунок 4.18) между условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД и диабетической ретинопатией были выявлены статистически значимые различия. Значение индекса скорости пульсовой волны у пациентов с СД и синдромом диабетической стопы, находящее «между» значением этого показателя у относительно здоровых добровольцев и пациентов с СД и диабетической ретинопатией, на наш взгляд, можно объяснить нарушениями проходимости сосудов.

Этот показатель, оцененный на руке (рисунок 4.21), у пациентов с нарушениями проходимости примерно такой же или чуть больше, чем у пациентов без нарушений. При этом показатель на ноге даёт обратную картину. При наличии поражений магистральных сосудов индекс скорости пульсовой волны начинает снижаться до значений, свойственных «контрольной» группе (рисунок 4.22). То есть даёт «ложноотрицательный результат» при попытке выявить повышенную жёсткость сосудистой стенки.

При помощи тканевой оксиметрии изучили насыщение тканей кислородом на этапе базовой перфузии, а также оценили ее изменение в период окклюзионной пробы. Во всех трех группах мы отметили статистически значимое снижение насыщения тканей кислородом в период окклюзии. Так у относительно здоровых добровольцев исходное значение этого показателя составило: 91,11% [Q1; Q3 88,21; 94,79] в период базовой перфузии и 70,87% [Q1; Q3 51,53; 86,08]. Различия по критерию Уилкоксона были статистически значимы:  $p=0,0005$ . В группе пациентов с сахарным диабетом, осложненным ретинопатией, этот показатель составил 89,49% [Q1; Q3 88,71; 92,33] и 56,7% [Q1; Q3 45,42; 86,4] соответственно. Различия также были статистически значимы:  $p=0,0313$ . В группе пациентов с сахарным диабетом, осложненным развитием синдрома диабетической стопы, этот показатель составил 92,27% [Q1; Q3 88,95; 93,47] во время базовой перфузии и 58,61% [Q1; Q3 52,91; 84,64] во время окклюзионной пробы.

Различия также были статистически значимы:  $p=0,001$ . Вместе с тем мы не отметили статистически значимых различий между этими тремя группами в показателе насыщения тканей кислородом ни на этапе базовой перфузии (тест Краскела-Уоллиса  $p=0,8565$ ), ни на этапе окклюзионной пробы (тест Краскела-Уоллиса  $p=0,5227$ ). Поскольку omnibusный тест не выявил статистически значимых различий, апостериорный попарные сравнения не проводились.

## ГЛАВА 5. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ АППАРАТНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

Несмотря на то, что метод некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии дает общее представление о состоянии микроциркуляторного русла, а также позволяет выявить нарушения различных механизмов его регуляции, существует потребность в определении интегральных показателей, имеющих простую интерпретацию. Также необходима валидация этих показателей, чтобы обосновать возможность принимать на их основе обоснованные клинические решения.

### 5.1. Стандартизация значений параметров

Поскольку конечной нашей целью было разработка единого показателя, отражающего совокупную тяжесть поражения микрососудистого русла, удобно, когда все показатели измерены по одной шкале. Для этого мы применили стандартизацию

$$|Z \text{ оценка параметра} = \frac{X_i - \bar{X}}{SD}, \quad (4)$$

где  $\bar{X}_i$  – наблюдаемое значение,  $\bar{X}$  – выборочное среднее,  $SD$  – стандартное отклонение в выборке условно-здоровых добровольцев.

Таким образом, значение каждого из параметров после стандартизации будет измерено в стандартных отклонениях выборки условно-здоровых добровольцев. С учетом того, что среднее нормализованное значение стремится к нулю (например, базовый уровень перфузии – рисунок 5.1), для облегчения дальнейших вычислений, а также более интуитивно понятной клинической интерпретации к полученному значению целесообразно добавить константу для приведения среднего значения к единице.

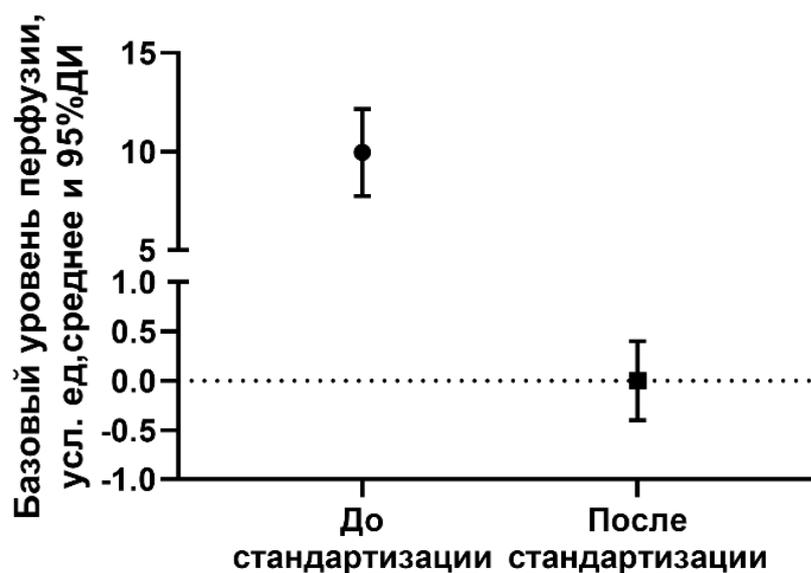


Рисунок 5.1. Показатель базовой перфузии до и после стандартизации.

Например, поскольку, что в нашей контрольной выборке условно-здоровых добровольцев среднее значение показателя базовой перфузии составило 10 усл.ед., а стандартное отклонение 5,5, очевидно, что после нехитрых преобразований формула (4) приобретает вид:

$$z \text{ оценка БУП} = \frac{\text{БУП}_i}{5,5} - 0,81 \quad (5)$$

Формулы, которые могут быть использованы для вычисления нормированных на контрольную группу оценок с соответствующими коэффициентами, приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Формулы для расчёта оценок, нормированных на контрольную группу

Показатель	Среднее значение после стандартизации [95%ДИ]	Формула
Показатель базового тонуса сосудов	1,047 [95%ДИ 0,6664; 1,427]	$\frac{\text{БУП}_i}{5,5} - 0,81$

Продолжение таблицы 5.1.		
Показатель эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭР)	1,097 [95%ДИ0,7488; 1,446]	$\frac{\text{БУП}_i - \text{ПУП}_i}{6,2} + 2,15$
Показатель реактивности сосудистого русла (Р)	1,006 [95%ДИ 0,7047; 1,308]	$\frac{\text{БУП}_n2 - \text{ТУП}_n2}{3,8} + \frac{\text{БУП}_n3 - \text{ТУП}_n3}{11,4} + 2,85$
Показатель жёсткости сосудов (ЖС)	1 [95%ДИ 0,5967; 1,404]	$\frac{(1 + 0,2K)}{0,23 * \text{ИФПВ}} - 1,78$

Для показателя базового тонуса сосудов, а также показателя, отражающего его эндотелиальную регуляцию, расчет коэффициентов может быть проведен стандартно. В то же время, расчет стандартизированных показателей реактивности сосудистого русла и жесткости сосудов имеют особенности.

В главе 4 мы показали, что реактивность сосудов на волосистой и не волосистой коже ноги существенно различается. В связи с этим, для наиболее взвешенной оценки при расчете стандартизированного показателя мы учли обе эти оценки.

При расчете показателя «жесткости сосудов» нами было установлено, что у молодых относительно здоровых добровольцев у лиц женского пола он был снижен по сравнению с мужчинами. Для уравнивания средних значений был введен корректирующий коэффициент  $K$ , чтобы и у лиц женского пола, и у мужчин в среднем показатель был равен 1.

## 5.2. Определение референсных значений

Для практического применения указанных в разделе 4.2 показателей необходимо определение границ референсных значений. Мы не ограничились рутинным выбором референсных значений в рамках 95% доверительных интервалов или 2-3 стандартных отклонений, а провели более детальный анализ.

Для нас было важно выделить два пороговых значения каждого показателя, который позволит с приемлемой точностью выявлять лиц без серьезных нарушений микроциркуляции, лиц с умеренными нарушениями и лиц с тяжелым поражением микроциркуляторного русла.

С этой целью мы применили ROC анализ для следующих параметров: базовый тонус сосудов, показатель «эндотелиальной регуляции», показатель «реактивности» сосудистого русла, показатель жёсткости сосудов.

Показатель индекса скорости пульсовой волны не анализировался нами в данном разделе в связи с тем, что этот показатель оценивается в момент измерения артериального давления при спускании манжеты. При измерении этого показателя у относительно здоровых добровольцев, осцилляции в манжете возникают на уровне 120-130 мм.рт.ст. в то время, как у пациентов с нарушениями из-за артериальной гипертензии осцилляции возникают на более высоких значениях (130-140 мм.рт.ст. и выше). Таким образом индекс скорости пульсовой волны у людей с артериальной гипертензией регистрируется при более высоком давлении в манжете, и его величина может оказывать влияние на результаты измерений. В связи с этим, в конечном итоге жёсткость сосудов было решено оценивать только по параметру индекса скорости пульсовой волны.

С учетом того, что наиболее стабильные результаты нами были получены при измерении показателя базового тонуса сосудов были получены нами на руке (раздел 4.3, рисунки 4.8 – 4.10), мы в дальнейших расчетах мы использовали этот параметр.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с нормальным **уровнем базового тонуса сосудов** и умеренным его нарушением, является 2,256 [95% ДИ 1,758; 3,256] (индекс Юдена для этой точки составил 0,5804). Это обеспечивало чувствительность 64,29% [95%ДИ 35,1; 87,2], специфичность 93,75% [95%ДИ 69,8; 99,8]. ОР умеренных нарушений микроциркуляции составило 12,6 [95%ДИ 2,166; 66,44], LR 10,29 [95%ДИ 1,5; 71,4]. Площадь под ROC кривой составила 0,862 [95%ДИ 0,687; 0,96],  $p < 0,0001$  – рисунок 5.2.

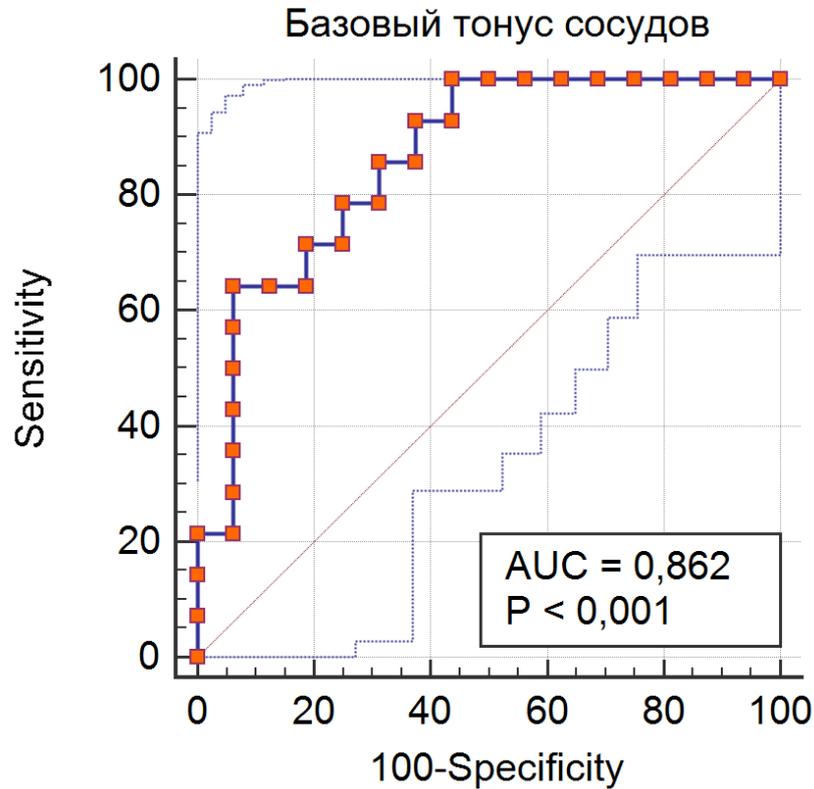


Рисунок 5.2. ROC кривая стандартизированного значения показателя базового тонуса сосудов у лиц нормальным уровнем и умеренным его нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с умеренным и тяжелым нарушением базового тонуса сосудов, является 2,439 [95% ДИ 1,134; 2,748] (индекс Юдена для этой точки составил 0,5048). Это обеспечивало чувствительность 81,25% [95%ДИ 54,4 - 96], специфичность 69,23% [95%ДИ 38,6; 90,9]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 5,778 [95%ДИ 1,227; 24,27], LR 2,64 [95%ДИ 1,1; 6,2]. Площадь под ROC кривой составила 0,731 [95%ДИ 0,535; 0,877],  $p=0,0205$  – рисунок 5.3.

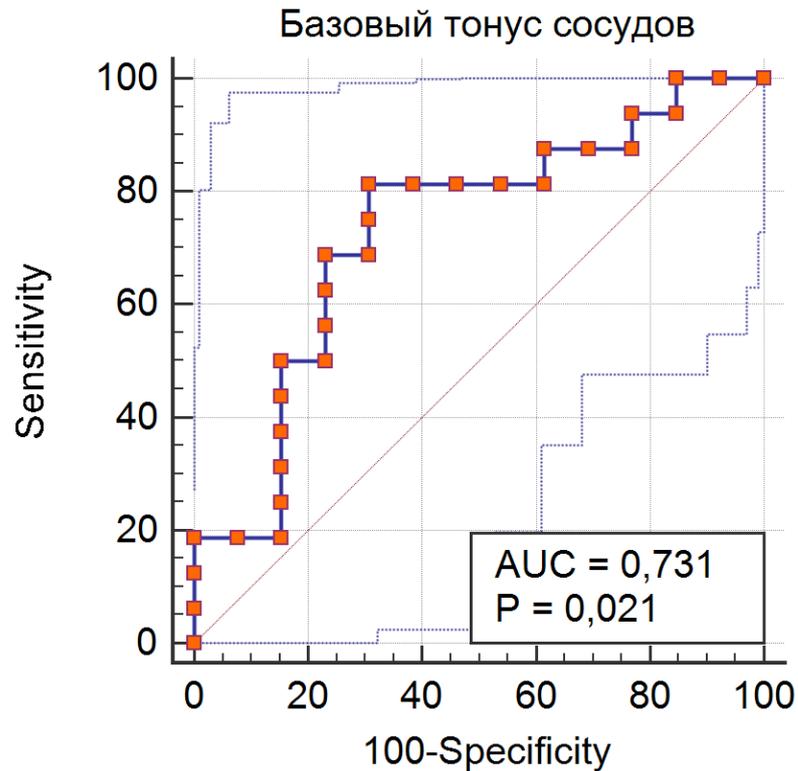


Рисунок 5.3. ROC кривая стандартизированного значения показателя базового тонуса сосудов у пациентов с умеренным и тяжелым его нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с нормальным уровнем показателя **эндотелиальной регуляции** и умеренным его нарушением, является 0,5974 [95% ДИ 0,1; 2,087] (индекс Юдена для этой точки составил 0,4196). Это обеспечивало чувствительность 85,71% [95%ДИ 57,2; 98,2], специфичность 56,25% [95%ДИ 29,9; 80,2]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 6 [95%ДИ 1,104; 31,79], LR 1,96 [95%ДИ 1,1; 3,6]. Площадь под ROC кривой составила 0,699 [95%ДИ 0,505; 0,852],  $p=0,043$  – рисунок 5.4.

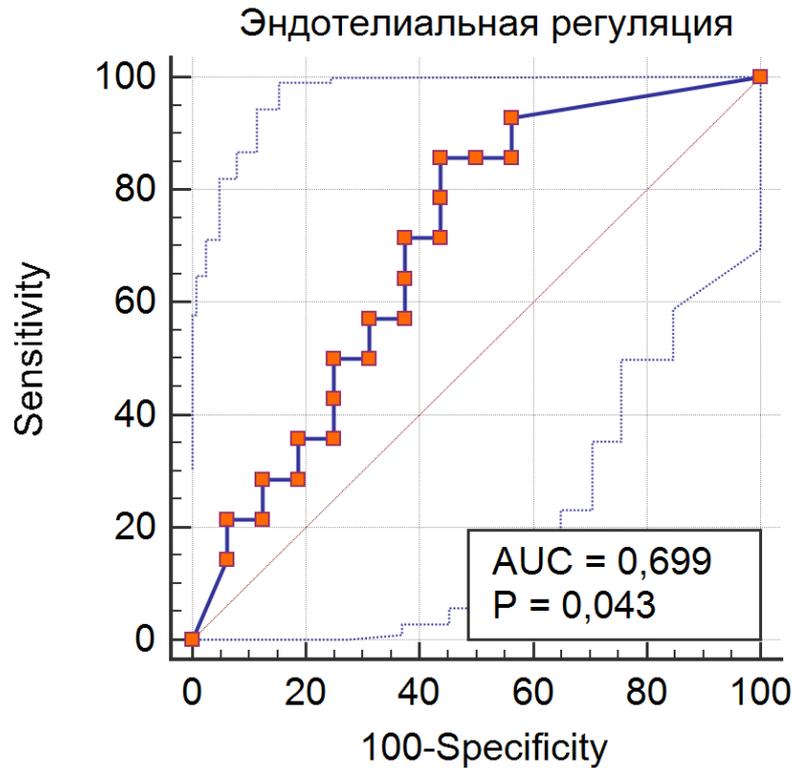


Рисунок 5.4. ROC кривая стандартизированного значения показателя эндотелиальной регуляции у лиц нормальным уровнем и умеренным ее нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать пациентов с умеренным и тяжелым нарушением **эндотелиальной регуляции**, является 1,898 [95% ДИ 1,138; 2,142] (индекс Юдена для этой точки составил 0,5268). Это обеспечивало чувствительность 81,25% [95%ДИ 54,4; 96], специфичность 71,43% [95%ДИ 41,9; 91,6]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 7,8 [95%ДИ 1,63; 32,93], LR 2,84 [95%ДИ 1,2; 6,7]. Площадь под ROC кривой составила 0,799 [95%ДИ 0,613; 0,922],  $p=0,0003$  – рисунок 5.5.

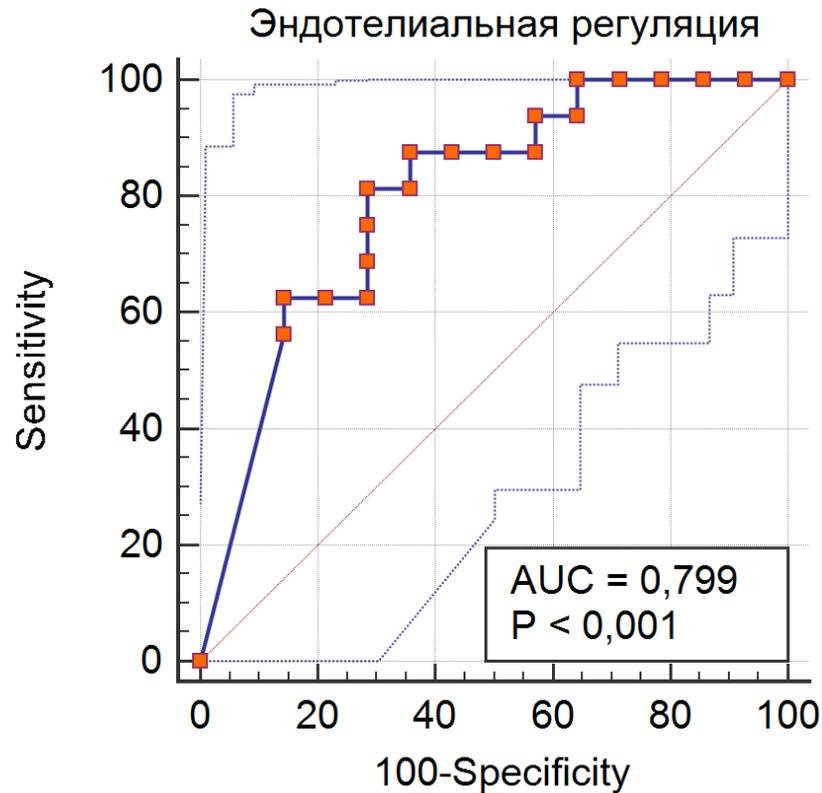


Рисунок 5.5. ROC кривая стандартизированного значения показателя эндотелиальной регуляции у пациентов с умеренным и тяжелым ее нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с нормальным уровнем **реактивности сосудов** и умеренным его нарушением, является 1,281 [95% ДИ 1,232; 1,852] (индекс Юдена для этой точки составил 0,4464). Это обеспечивало чувствительность 57,14% [95%ДИ 28,9; 82,3], специфичность 87,5% [95%ДИ 61,7; 98,4]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 5,778 [95%ДИ 1,227; 24,27], LR 4,57 [95%ДИ 1,2; 18,1]. Площадь под ROC кривой составила 0,714 [95%ДИ 0,521; 0,863],  $p=0,027$  – рисунок 5.6.

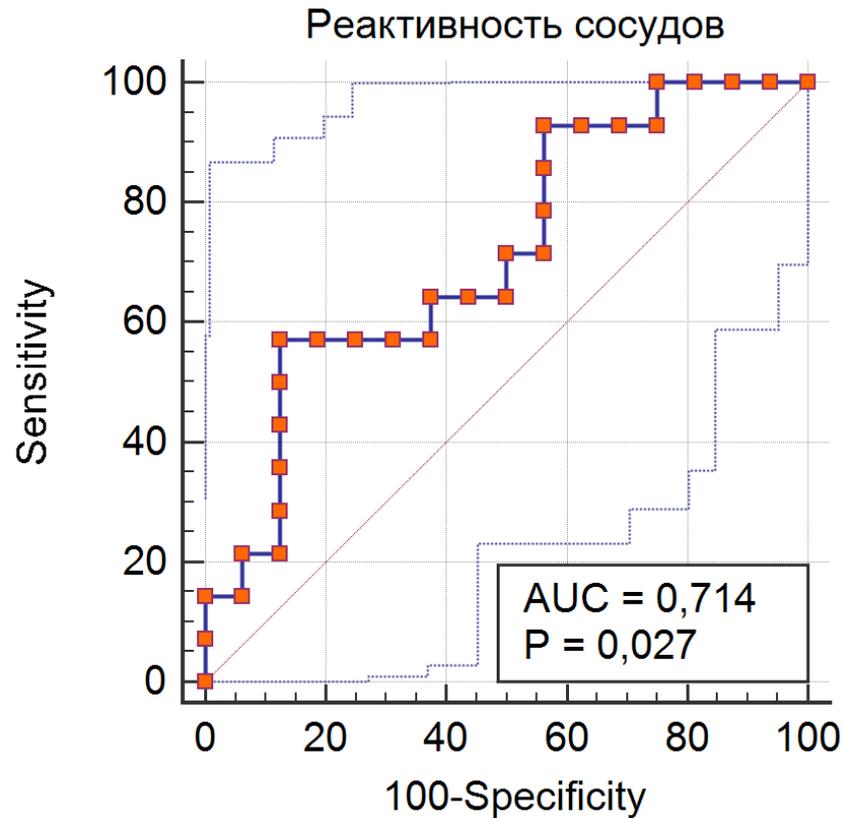


Рисунок 5.6. ROC кривая стандартизированного значения показателя реактивности сосудов у лиц нормальным уровнем и умеренным ее нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с умеренным и тяжелым нарушением **реактивности сосудов**, является 1,876 [95% ДИ 1,874; 1,876;] (индекс Юдена для этой точки составил 0,8125). Это обеспечивало чувствительность 81,25% [95%ДИ 54,4; 96], специфичность 100% [95%ДИ 76,8; 100]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 56,33 [95%ДИ 5,477; 630,2], LR 11,38 [95%ДИ 1,7; 76,3]. Площадь под ROC кривой составила 0,951 [95%ДИ 0,804; 0,997],  $p < 0,0001$  – рисунок 5.7.

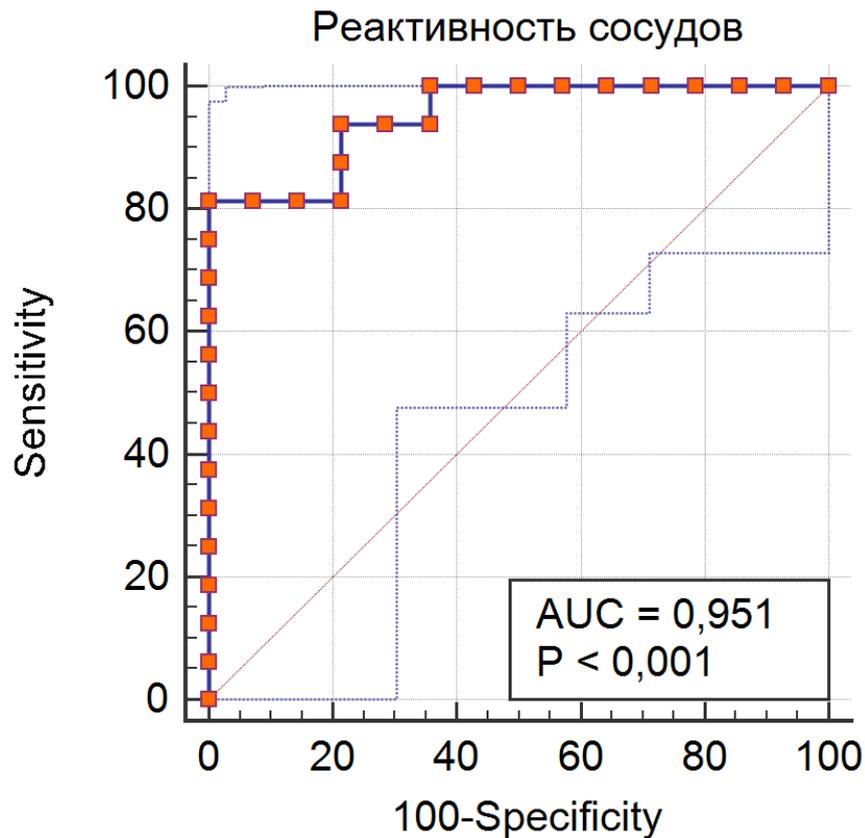


Рисунок 5.7. ROC кривая стандартизированного значения показателя реактивности сосудов у пациентов с умеренным и тяжелым ее нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с нормальной **жесткостью сосудов** и умеренным ее нарушением, является 1,006 [95% ДИ 0,1963; 1,542] (индекс Юдена для этой точки составил 0,6696). Это обеспечивало чувствительность 85,71% [95%ДИ 57,2; 98,2], специфичность 81,25% [95%ДИ 54,4; 96]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 18 [95%ДИ 2,985; 94,95], LR 4,57 [95%ДИ 1,6; 13]. Площадь под ROC кривой составила 0,886 [95%ДИ 0,717; 0,972],  $p < 0,0001$  – рисунок 5.8.

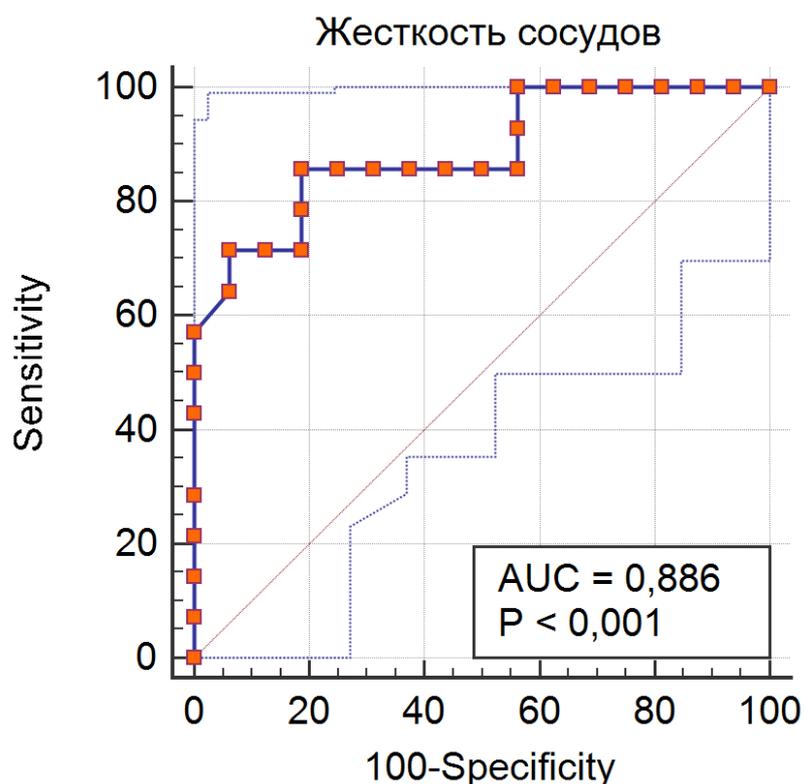


Рисунок 5.8. ROC кривая стандартизированного значения показателя жесткости сосудов у лиц нормальным уровнем и умеренным его нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать пациентов с умеренным и тяжелым нарушением **жесткости сосудов**, является 2,265 [95% ДИ 1,973; 3,641] (индекс Юдена для этой точки составил 0,5962). Это обеспечивало чувствительность 75% [95%ДИ 47,6; 92,7], специфичность 84,62% [95%ДИ 54,6; 98,1]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 10 [95%ДИ 1,951; 43,46], LR 4,87 [95%ДИ 1,3; 18]. Площадь под ROC кривой составила 0,76 [95%ДИ 0,566; 0,898],  $p=0,0083$  – рисунок 5.9.

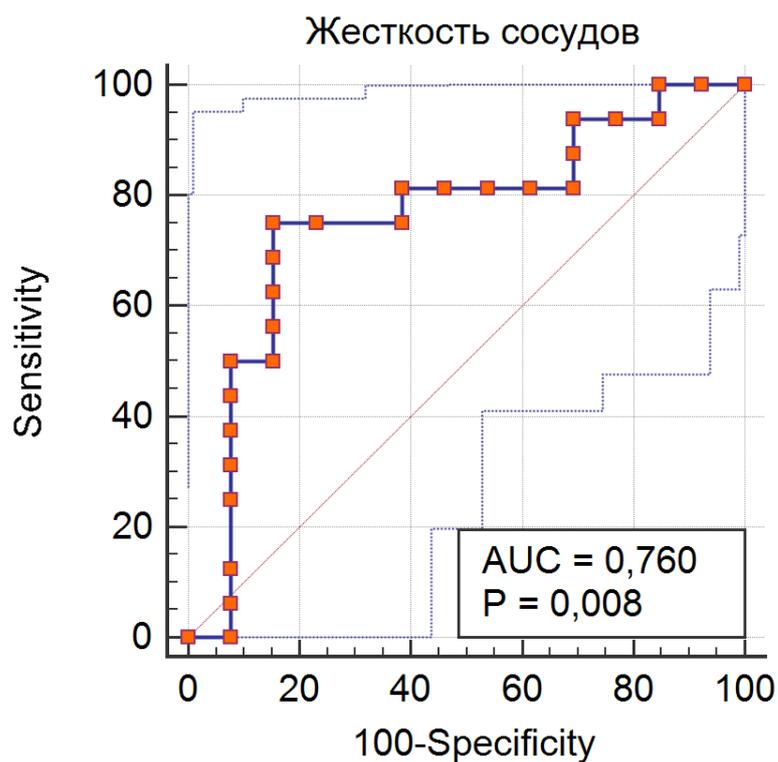


Рисунок 5.9. ROC кривая стандартизированного значения показателя жесткости сосудов у пациентов с умеренным и тяжелым ее нарушением.

Пороговые значения стандартизированных оценок интегральных показателей приведены нами в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Пороговые значения стандартизированных оценок интегральных показателей.

Параметр	Норма	Умеренное нарушение	Тяжелое нарушение
Базовый тонус сосудов	$\leq 2,256$	2,256 - 2,439	$> 2,439$
Эндотелиальная регуляция	$\leq 0,5974$	0,5974 - 1,898	$> 1,898$
Реактивности сосудов	$\leq 1,281$	1,281 - 1,876	$> 1,876$
Жесткость сосудов	$\leq 1,006$	1,006 - 2,265	$> 2,265$

### 5.3. Диагностический критерий тяжести поражения микроциркуляторного русла

Единый интегральный диагностический критерий (ДК), с одной стороны, является состоянием комплексной оценкой тяжести поражения микроциркуляторного русла, а с другой стороны учитывает, как состояние микрососудов, выраженность так и выраженность нарушений наличных механизмов регуляции его тонуса. По сути этот показатель представляет собой усредненную оценку. Регрессионный подход требует большого объема выборки, которой может быть достигнут только в результате многометровых исследований. В связи с этим, при разработке данного диагностического критерия мы применили эмпирический метод. В первом этапе мы составили следующее уравнение:

$$\text{ДК} = \frac{\text{БУП} + \text{ЭР} + \text{Р} + \text{ЖС}}{4}, \quad (6),$$

где ДК – диагностический критерий, БУП – базовый уровень перфузии, ЭР – показатель эндотелиальной регуляции, Р – показатель реактивности сосудов, ЖС – показатель «жесткости» сосудов. Распределение диагностического критерия в группах представлено на рисунке 5.10.

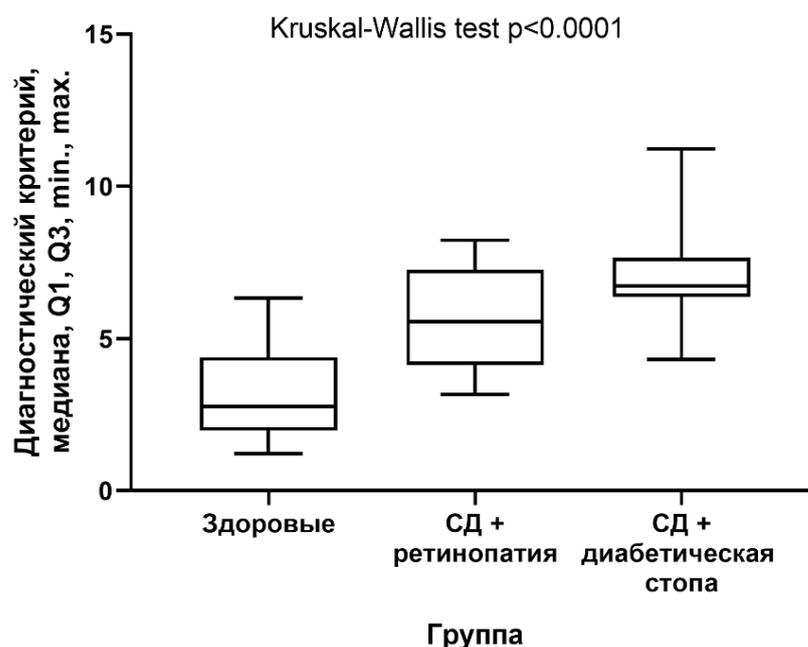


Рисунок 5.10. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Различия между группами были статистически значимы, что свидетельствует об информативности данного показателя. При апостериорных сравнениях мы выявили статистически значимые различия между группами: между группой условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0012$ ), между группой условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p<0,0001$ ) и между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0332$ ).

На втором этапе мы попытались улучшить уравнение 6 за счет его модификации. Очевидно, что один из основных показателей – базовый тонус сосудов может быть подвержен влиянию различных системных факторов. Мы решили учесть влияние пульсового артериального давления:

$$\sqrt{\text{ДК}} = \frac{100 \times \frac{\text{БУП}}{\text{ПАД}} + \text{ЭР} + \text{Р} + \text{ЖС}}{4} \quad (7),$$

где ДК – диагностический критерий, БУП – базовый уровень перфузии, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЭР – показатель эндотелиальной регуляции, Р – показатель реактивности сосудов, ЖС – показатель «жёсткости» сосудов. Распределение диагностического критерия в группах представлено на рисунке 5.11.

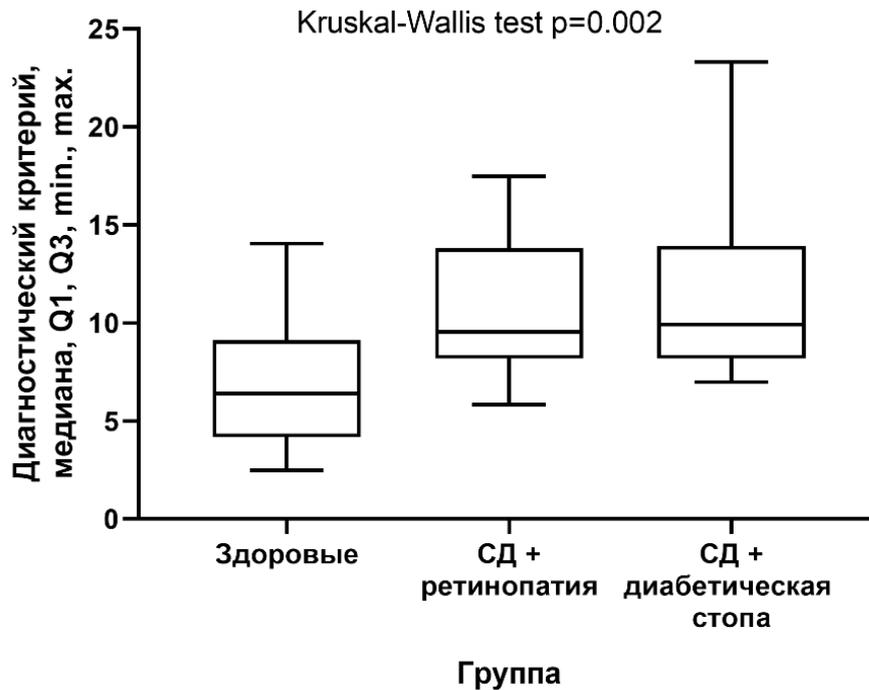


Рисунок 5.11. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0035$ ), между группой условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0015$ ), но не между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,2492$ ).

На следующем этапе мы учли влияние среднего артериального давления:

$$DK = \frac{100 \times \frac{БУП}{СрАД} + ЭР + Р + ЖС}{4} \quad (7),$$

где ДК – диагностический критерий, БУП – базовый уровень перфузии, СрАД – среднее артериальное давление, ЭР – показатель эндотелиальной регуляции, Р – показатель реактивности сосудов, ЖС – показатель «жесткости» сосудов. Распределение диагностического критерия в группах представлено на рисунке 5.12.

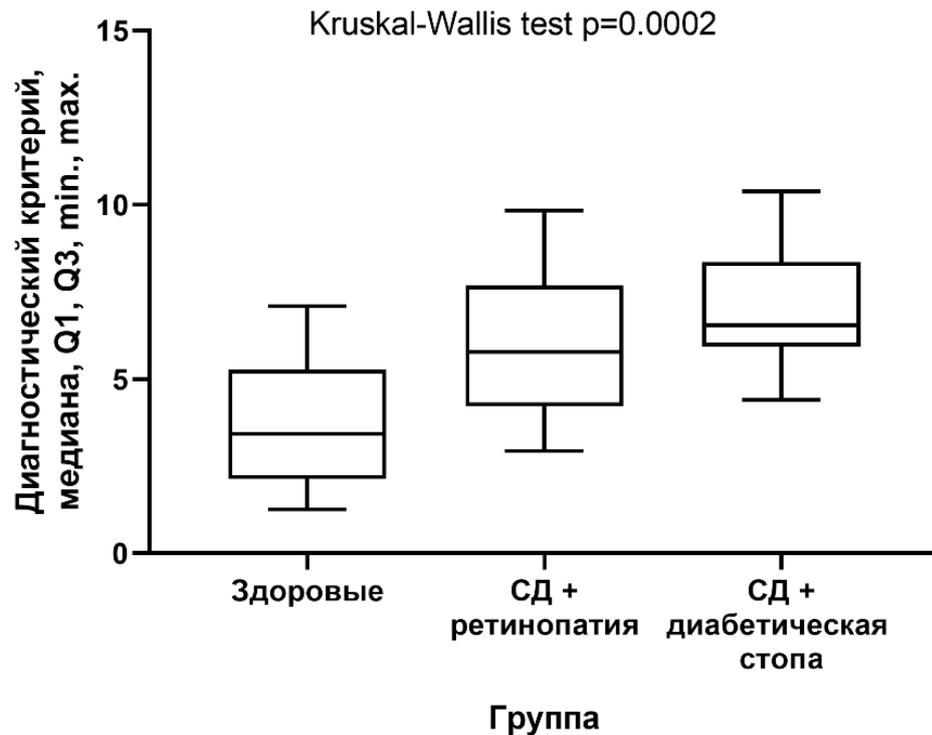


Рисунок 5.12. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0065$ ), между группой относительно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p<0,0001$ ), но не между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0509$ ).

На следующем этапе мы учли влияние пульсового артериального давления и частоты сердечных сокращений:

$$ДК = \frac{60 \times 100 \times \frac{БУП}{ПД \times ЧСС} + ЭР + Р + ЖС}{4} \quad (8),$$

где ДК – диагностический критерий, БУП – базовый уровень перфузии, ПД – пульсовое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭР – показатель эндотелиальной регуляции, Р – показатель реактивности сосудов, ЖС – показатель «жесткости» сосудов. Распределение диагностического критерия в группах представлено на рисунке 5.13.

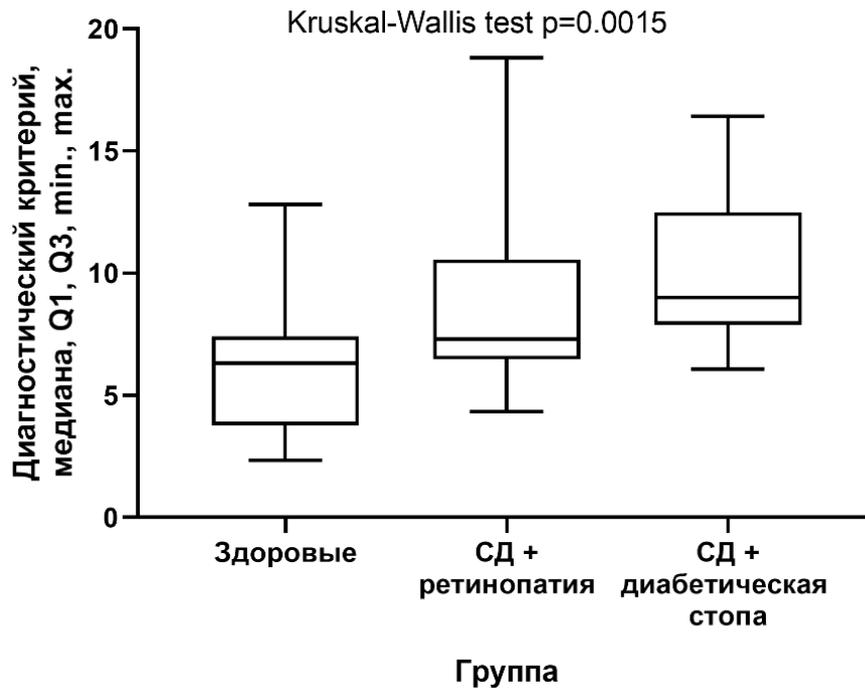


Рисунок 5.13. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами условно здоровых добровольцев и пациентов с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0468$ ), между группой относительно здоровых добровольцев и пациентов с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0007$ ), но не между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,1$ ).

На следующем этапе мы учли влияние среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений:

$$DK = \frac{60 \times 100 \times \frac{БУП}{СрАД \times ЧСС} + ЭР + Р + ЖС}{4} \quad (8),$$

где ДК – диагностический критерий, БУП – базовый уровень перфузии, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭР – показатель эндотелиальной регуляции, Р – показатель реактивности сосудов, ЖС – показатель «жесткости» сосудов. Распределение диагностического критерия в группах представлено на рисунке 5.14.

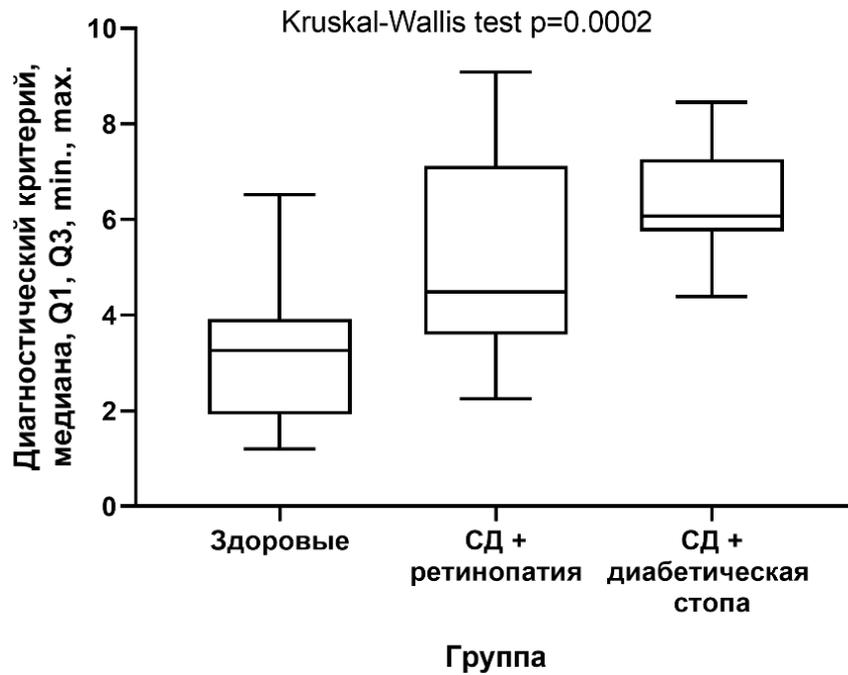


Рисунок 5.14. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами относительно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0104$ ), между группой относительно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p<0,0001$ ) и между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,031$ ).

При сравнении рисунков 5.10 – 5.14 очевидно, что область перекрывающихся областей распределений существенно больше при модификации показателя базового уровня перфузии. В связи с этим в уравнении для вычисления диагностического критерия целесообразно использовать базовый уровень перфузии в нативном виде.

В уравнении 6 вес всех коэффициентов был равнозначным (единица). Вместе с тем, закономерно ожидать, что вклад различных параметров даже после стандартизации не будет эквивалентным. Это определяет потенциальную возможность включения в уравнение дополнительных коэффициентов, подбираемых нами эмпирически. Попробуем модифицировать уравнение таким способом:

$$DK = \frac{БУП + ЭР + 3 \times P + 1,5 \times ЖС}{6,5} \quad (7),$$

Это дает следующее распределение диагностического критерия в группах – рисунок 5.15.

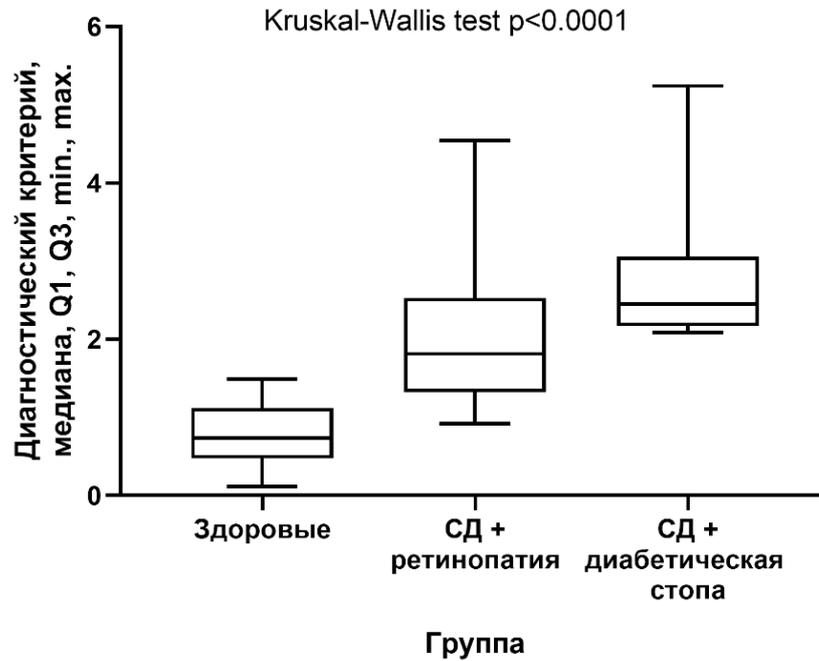


Рисунок 5.15. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0004$ ), между группой относительно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p<0,0001$ ), а также между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0248$ ).

В результате нескольких итераций мы подобрали оптимальные коэффициенты, которые позволяют максимально снизить площади перекрытия распределений в группах. Вид конечного уравнения следующий:

$$DK = \frac{БУП + 2 \times ЭР + 3 \times P + 1,5 \times ЖС}{7,5} \quad (8),$$

Это дает следующее распределение диагностического критерия в группах – рисунок 5.16.

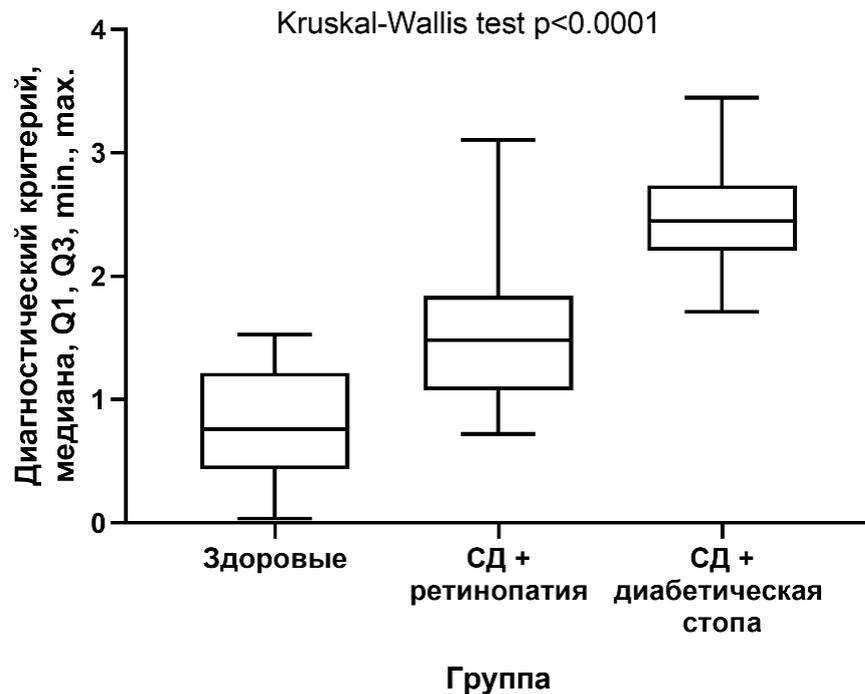


Рисунок 5.16. Диагностический критерий в трех группах (см. текст).

Мы отметили статистически значимые различия между группами условно здоровых добровольцев и пациентами с СД и диабетической ретинопатией ( $p=0,0094$ ), между группой относительно здоровых добровольцев и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p < 0,0001$ ), а также между пациентами с СД и диабетической ретинопатией и пациентами с СД и синдромом диабетической стопы ( $p=0,0094$ ).

При помощи ROC анализа мы определили оптимальные границы диагностического критерия, позволяющие классифицировать лиц по группам риска с наилучшей точностью.

Оптимальным порогом стандартизированным значением, позволяющим верно классифицировать лиц без нарушений микроциркуляции и лиц с умеренным ее нарушением является значение диагностического критерия 0,9511 [95% ДИ 0,7141; 1,525] (индекс Юдена для этой точки составил 0,6161). Это обеспечивало чувствительность 92,86% [95%ДИ 66,1; 99,8], специфичность 68,75% [95%ДИ 41,3 - 89,0]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 28,6 [95%ДИ 3,303;

326,1], LR 2,97 [95%ДИ 1,4; 6,2]. Площадь под ROC кривой составила 0,862 [95%ДИ 0,687; 0,96],  $p < 0,0001$  – рисунок 5.17.

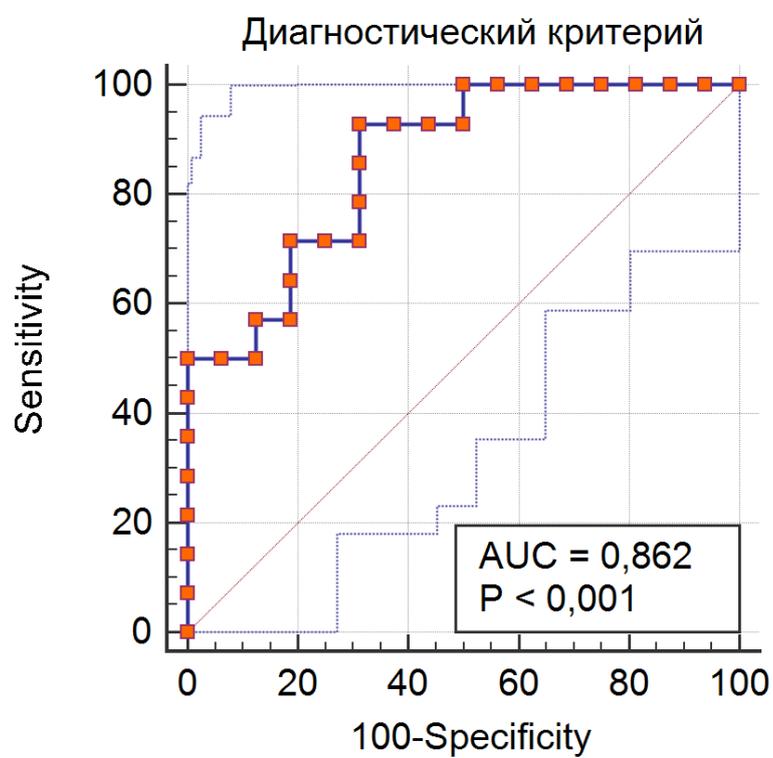


Рисунок 5.17. ROC кривая стандартизованного значения показателя жесткости сосудов у пациентов с умеренным и тяжелым ее нарушением.

Оптимальным порогом (стандартизованным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с умеренным и выраженным нарушением микроциркуляции является значение диагностического критерия 1,906 [95% ДИ 1,818; 1,906] (индекс Юдена для этой точки составил 0,7946). Это обеспечивало чувствительность 93,75% [95%ДИ 69,8; 99,8], специфичность 85,71% [95%ДИ 57,2; - 98,2]. OR умеренных нарушений микроциркуляции составило 90 [95%ДИ 7,164; 996,3], LR 6,56 [95%ДИ 1,8; 23,8]. Площадь под ROC кривой составила 0,875 [95%ДИ 0,703; 0,967],  $p < 0,0001$  – рисунок 5.18.

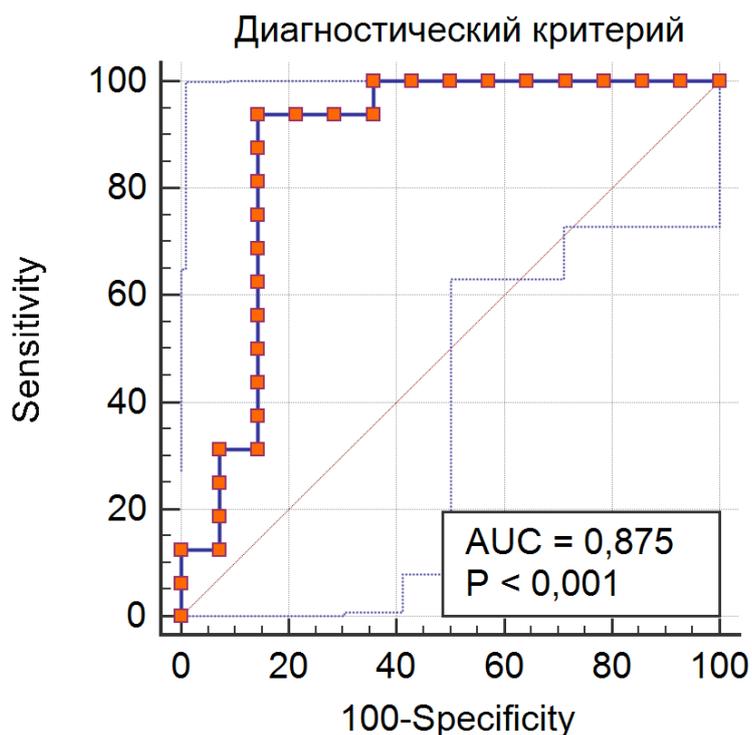


Рисунок 5.18. ROC кривая стандартизированного значения показателя жесткости сосудов у пациентов с умеренным и тяжелым ее нарушением.

Таким образом, частота верных классификаций при использовании диагностического критерия, вычисленного по формуле 8 составляет 85%.

#### **5.4. Аппаратная реализация метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии**

Результаты оценки показателей состояния и регуляции микрососудов могут быть подвержены вариабельности вследствие особенностей измерения. Кроме того, комплексная оценка микроциркуляции требует выполнения функциональных проб, что усложняет методику применения НОФФ. Обе эти проблемы могут быть решены в результате разработки прибора, для автоматизации процесса измерений.

Аппарат и методика проведения исследования представлена нами в разделе 2.4. Мы приведем несколько клинических примеров использования прототипа прибора у пациентов с сахарным диабетом.

Клинический пример №2.

*Пациентка А., женщина, 47 лет. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%. Диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсорная форма. Гипертоническая болезнь I стадии, 2 степени, риск 3. Многоузловой нетоксический зоб I ст. по ВОЗ. Хронический пиелонефрит, вне обострения.*

*Данные анамнеза: стаж СД 5 лет, стаж артериальной гипертензии – 9 лет.*

*Данные лабораторного обследования: общий холестерин – 6,3 ммоль/л, триглицериды – 2 ммоль/л, глюкоза венозной плазмы – 5,3 ммоль/л, HbA1c – 6,41 %.*

*Пациентке было проведено исследование с помощью прототипа прибора – рисунок 5.19.*

*Показатель базового тонуса сосудов составил 2,4 (умеренное нарушение), показатель жёсткости сосудов – 1,7 (умеренное нарушение), показатель эндотелиальной регуляции – 1,5 (умеренное нарушение), показатель реактивности микроциркуляторного русла – 1,8 (умеренное нарушение). По результатам обследования было выявлено отсутствие выраженных нарушений гемодинамики на фоне проводимой терапии.*



Рисунок 5.19. Проведение исследования с применением прототипа прибора (НОФФ). Клинический пример 2. Пациентка А., женщина, 47 лет.

#### Клинический пример №3:

*Пациент Н., мужчина, 56 лет. Диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия, ХБП С2А3. Диабетическая нейропатия, дистальный тип, сенсо-моторная форма. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, язва на подошвенной поверхности левой стопы 1 ст. по Вагнеру; состояние после ампутации первого пальца правой стопы от 2017 г. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 2015). Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск 4. Ожирение I степени.*

*Данные физикального обследования: АД 170 и 84 мм.рт.ст., ЧСС – 60 уд. / мин., рост – 186 см, масса тела – 117 кг, ИМТ – 33,9 кг/м<sup>2</sup>.*

*Данные лабораторного обследования: общий холестерин – 5 мкмоль/л, триглицериды – 1,3 мкмоль/л, глюкоза венозной плазмы – 5,2 мкмоль/л, HbA1c – 5,79 %.*

*По результатам исследования с помощью прототипа прибора (рисунок 5.20) были получены следующие значения: показатель базового тонуса сосудов составил 2,6 (тяжёлое нарушение), показатель жёсткости сосудов – 2,7 (тяжёлое нарушение), показатель эндотелиальной регуляции – 2,2 (тяжёлое нарушение), показатель реактивности микроциркуляторного русла – 2,1 (тяжёлое нарушение). По всем оцененным показателям у пациента были выявлены тяжёлые нарушения. По результатам исследования принято решение о необходимости проведения реваскуляризации нижней конечности.*



Рисунок 5.20. Проведение исследования с применением прототипа прибора (НОФФ). Клинический пример 3. Пациент Н., мужчина, 56 лет.

#### Клинический пример №4.

*Пациентка М, 62 года. Диагноз: Гипертоническая болезнь I стадии, Артериальная гипертензия I степени, риск 2.*

*Данные анамнеза: Жалобы на головную боль и шум в голове при повышении АД. Стаж заболевания 1 год, максимальные цифры артериального давления 145/85 мм рт.ст. Пациентка не курит. Семейный анамнез не отягощен. Ведет активный образ жизни.*

*Данные физикального обследования: АД 138/80 мм рт.ст., ЧСС 60 уд./мин, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Отеков нет. Рост 162 см, вес 75 кг (индекс массы тела 28,6 м/кг<sup>2</sup>).*

*Данные лабораторного обследования: общий холестерин – 7,2 мкмоль/л, глюкоза венозной плазмы – 5,9 мкмоль/л, HbA1c – 5,2 %.*

*Проведено обследование на прототипе прибора (рисунок 5.21). Поражения органов-мишеней не выявлено. Показатель базового тонуса сосудов составил 3,4 (тяжёлое нарушение), показатель жёсткости сосудов – 3,2 (тяжёлое нарушение), показатель эндотелиальной регуляции – 0,4 (норма), показатель реактивности микроциркуляторного русла – 1,2 (норма).*



Рисунок 5.21. Проведение исследования с применением прототипа прибора (НОФФ). Клинический пример 4. Пациентка М., 62 года.

*Была согласована целесообразность получаемой терапии с лечащим врачом. Лечащим врачом рекомендована коррекция гиполипидемической терапии для снижения сердечно-сосудистых рисков и коррекции изменений состояния сосудов.*

*Клинический пример №5.*

*Пациент В., мужчина, 65 лет. Диагноз: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 2015 года). Стентирование правой межжелудочковой ветви от 2015 года. Гипертоническая болезнь III стадии, Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA. Избыточная масса тела.*

*Данные анамнеза: жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, на боли за грудиной, возникающие при минимальной физической нагрузке, длящиеся 5-10 мин, проходящие в покое, головокружение, общую слабость. Вредные привычки отрицает. Наследственность отягощена: мать и отец умерли от инфаркта миокарда.*

*Данные физикального обследования: АД 150/80 мм рт.ст., ЧСС 62 уд./мин, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Отеков нет. Рост 178 см, вес 90 кг (индекс массы тела 8,4 м/кг<sup>2</sup>).*

*Данные лабораторного обследования: общий холестерин – 3,5 мкмоль/л, триглицериды – 0,7 мкмоль/л, глюкоза венозной плазмы – 4,5 мкмоль/л, HbA1c – 4,9 %.*

*По ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка.*

*При обследовании методом НОФФ при помощи прототипа прибора (рисунок 5.22) были получены следующие показатели: показатель базового тонуса сосудов – 1,8 (нормальное значение), показатель жёсткости сосудов – 2,4 (тяжёлое нарушение), показатель эндотелиальной регуляции – 1,9 (тяжёлое нарушение), показатель реактивности микроциркуляторного русла – 0,4 (нормальное значение).*



Рисунок 5.22. Проведение исследования с применением прототипа прибора (НОФФ). Клинический пример 4. Пациент В., 65 лет.

*Пациенту рекомендовано обследование на наличие повреждений органов-мишеней, проведено согласование целесообразности получаемой терапии с лечащим врачом. Назначено контрольное обследование на приборе через 3 месяца.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество лиц с хроническими заболеваниями увеличивается с каждым годом. Частично этому способствует и постепенное «старение» населения. Хронические заболевания, протекающие с поражением микроциркуляторного русла, ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения и экономику стран мира.

Ведущей причиной заболеваемости и смертности взрослого населения остаются сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. Одним из самых значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их тяжелых, нередко – фатальных осложнений, является сахарный диабет, проявляющийся тяжелым нарушением микроциркуляторного русла. Помимо прямых затрат на лечение, профилактику и изучение СД, государства теряют огромные средства вследствие утраты трудоспособности населением (the indirect costs of diabetes). Основная опасность СД связана с высокой частотой развития осложнений: слепота, хроническая болезнь почек, диабетическая стопа и др. Патогенез развития данных осложнений неразрывно связан с системными микроциркуляторными нарушениями. Они приводят к развитию микроангиопатий (нефропатия, ретинопатия), участвуют в формировании нейропатии через первичное поражение сосудов, кровоснабжающих периферические отделы нервной системы. Нарушения нервной регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла, макроангиопатия, поражение почек приводят к еще большим отклонениям в функционировании микроциркуляторной сети и к замыканию «порочного круга» развития осложнений. Кроме того, нарушения микроциркуляции обнаруживаются и на ранних этапах развития СД. Оценка состояния микроциркуляторного русла у пациентов с СД является перспективным инструментом для уточнения риска развития осложнений, мониторинга эффективности лечения и даже для оценки риска развития СД.

Рутинной процедурой, позволяющей косвенно судить о состоянии микроциркуляции, является осмотр глазного дна офтальмологом. Метод субъективен и выявляет микроциркуляторные изменения уже после манифестации осложнений, не

позволяя проводить их раннюю диагностику, что, в итоге, не дает в полной мере реализовать возможности оценки микроциркуляции у пациентов для более эффективного контроля заболевания.

Альтернативной локализацией для оценки состояния микроциркуляторной сети может быть наиболее доступный для этого орган – кожа. Лазерная доплеровская флоуметрия выделяется среди прочих методов оценки кожного микрокровотока возможностью неинвазивно проводить тесты с различными видами функциональных воздействий, является относительно недорогим и простым в использовании, что обуславливает высокий интерес к ЛДФ в научной среде.

Предложено множество методов оценки микроциркуляции (капилляроскопия, видеокапилляроскопия, термография, измерение транскутанного напряжения кислорода, фотоплетизмография, ортогональная поляризационная спектроскопия, ближняя инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия обратного рассеивания, оптическая когерентная томография, лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная доплеровская визуализация, лазерная контрастная спекл-визуализация, некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия) и они, со своими преимуществами и недостатками, представлены в обзоре литературы. Вместе с тем на лицо тот факт, что несмотря на обилие методов, они крайне слабо представлены в рутинной клинической практике. Ограничения существующих методов оценки микроциркуляции, появление новых перспективных методов, а также сохраняющаяся значительная потребность во внедрении этих методов в клиническую практику определяет большую актуальность данной работы и стала основанием для ее проведения.

Мы провели исследование, целью которого была разработка и патогенетическое обоснование использования новых подходов к оценке состояния микрососудистого русла у пациентов терапевтического профиля с применением неинвазивных технологий. Для достижения цели были определены следующие задачи: изучить возможности использования параметров микроциркуляции, отражающих состояние микрососудистого русла кожи, при оценке риска сердечно-сосудистых

осложнений; исследовать диагностические возможности нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии в оценке микроциркуляторных нарушений; предложить новые диагностические подходы для комплексной оценки состояния кожной микроциркуляции у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; разработать алгоритм диагностики микроциркуляторных нарушений на основании комплексной оценки состояния микрососудистого русла; определить перспективы использования разработанных алгоритма и диагностических подходов в научных исследованиях, при обследовании и лечении пациентов терапевтического профиля.

Работа была проведена в несколько этапов, основана на большом объеме клинического материала (559 лиц, из них: 142 здоровых добровольца и 417 пациентов с заболеваниями, для которых характерно нарушение микроциркуляции) и в завершении ее был разработан и изготовлен прототип прибора, который был апробирован в клинической практике. Клинические этапы исследования по дизайну представляли собой проспективное поперечное исследование «случай-контроль». Их протокол был одобрен локальным этическим комитетом и был утвержден Учёным советом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациенты и условно здоровые добровольцы подписали добровольное информированное согласие, возраст их, на момент включения в исследование, был старше 18 лет (в соответствии с критериями включения).

Мы изучили диагностические возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии. В исследование было включено 513 лиц: 126 условно-здоровых добровольцев и 387 пациентов. Вовремя прескрининга и скрининга кандидаты были оценены на соответствие критериям включения/невключения. Условно здоровые добровольцы не имели нарушений углеводного обмена, хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, нарушений липидограммы, индекс массы тела составил менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Медиана возраста условно-здоровых добровольцев составила 27 лет, Q1-Q3: 24; 37 лет, от 20 до 68. Добровольцы, включенные в этот этап исследования, не имели тяжелых хронических заболеваний, острых за-

болеваний. Для исключения ишемической болезни сердца, и хронической сердечной недостаточности проводился опрос на предмет наличия характерных болей в области сердца, одышки при физической активности, снятия электрокардиограммы. Диагностика отсутствия артериальной гипертензии осуществлялась анамнестически (отсутствие эпизодов повышения артериального давления). Кроме этого, у всех пациентов данной группы проводилось определение глюкозы крови натощак.

У пациентов с заболеваниями, для которых характерно нарушение микроциркуляции, напротив, имели подтвержденный диагноз сахарного диабета и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы (одно или более: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). Патология сердечно-сосудистой системы была выявлена нами у 55,6% пациентов (215 из 387): у 55,3 – артериальная гипертензия (214 из 387), у 32,6% – ИБС (126 из 387), у 27,9% – ХСН (108 из 387). Среди этих пациентов было 245 женщин (63,3%) и 142 мужчины (36,7%). Медиана возраста пациентов составила 56 лет, Q1-Q3: 41; 63 лет, от 19 до 78.

Измерение кожной микроциркуляции методом ЛДФ было выполнено на приборе ЛАКК-02 (комплекс ЛАКК-02, ООО НПП “ЛАЗМА”, Москва, Российская Федерация). Измерения регистрировались в виде записи ЛДФ-граммы и проводились как на этапе базовой перфузии, так и при выполнении функциональных проб (тепловой и окклюзионной), что позволило существенно дополнить представление о состоянии микроциркуляторного русла.

Ограничения метода ЛДФ побудили нас к дальнейшим исследованиям. В итоге была предложена методика оценки состояния микроциркуляции, основанная на иных физических принципах – некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии, дополненной функциональными пробами. В этот этап исследования было включено 56 лиц: 16 условно здоровых добровольцев и 40 пациентов с сахарным диабетом.

Условно здоровые добровольцы имели те же критерии включения/невключения / исключения, что и условно здоровые добровольцы, включенные в первый

этап исследования. Медиана их возраста составила 26 лет [Q1-Q3: 22,75; 32,25] (от 21 до 44).

Пациенты с сахарным диабетом были рандомизированы в одну из двух подгрупп с зависимости от его тяжести. Основными критериями включения в подгруппы пациентов с «умеренным» течением сахарного диабета были средний и пожилой возраст по критериям ВОЗ, установленный диагноз сахарного диабета, наличие микрососудистых осложнений, таких как не-препролиферативная ретиноптия, периферическая нейропатия (за исключением автономной нейропатии), отсутствие сердечно-сосудистых событий и синдрома диабетической стопы в анамнезе. Медиана возраста этих 14 пациентов составила 57 лет [Q1-Q3: 46,25; 63] (от 37 до 71).

16 пациентов с «тяжелым» течением сахарного диабета также были среднего или пожилого возраста по критериям ВОЗ, имели подтвержденный диагноз сахарного диабета и синдрома диабетической стопы. Также в этой группе пациентов наличие автономной нейропатии не была критерием исключения. Медиана возраста этих пациентов составила 64,5 лет [Q1-Q3: 58,25; 70,75] (от 55 до 73).

Критерии невключения в исследование были общими для всех пациентов обоих этапов: подтвержденные злокачественные заболевания, заболеваний крови, аутоиммунных новообразования, тяжелые нарушения ритма сердца, наличие острых вирусных инфекций, обострение сопутствующих хронических заболеваний, беременность, хроническая болезнь почек 5 стадии. Также мы учитывали и сопутствующую медикаментозную терапию: в исследование не включались пациенты, получающие стероидные или нестероидных противовоспалительные препараты, заместительную гормональную терапию.

Был разработан прототип прибора, который позволили в полной мере раскрыть потенциал метода НОФФ. Далее проведена клиническая апробация прибора.

Измерения показателей НОФФ проведены нами на оригинальном прототипе прибора с функцией автоматизированного контроля гемодинамических показателей в коже конечностей, который предназначен для оценки состояния центральной и периферической гемодинамики. Измерения перфузии также были дополнены

тепловой и окклюзионной пробами, но в несколько отличной от первого этапе реализации. Измерения с датчиков регистрировались прибором и в результате исследования формировалась итоговая диагностическая карта пациента, позволяющая оценить состояние микроциркуляторного русла, а также его регуляторные механизмы.

Все полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу. Были использованы критерии проверки статистических гипотез с учетом соблюдения условий их применимости. В большинстве случаев мы применяли непараметрические критерии. Считаем важным подчеркнуть - чтобы избежать проблем, связанных с множественным тестированием гипотез (что увеличивало вероятность допустить ошибку первого рода, иными словами – найти статистически значимые различия там, где их нет), была применена коррекция уровня значимости. Это существенно увеличивает достоверность полученных результатов. Мы применяли коррекцию уровня значимости по методу false discovery rate (процедуру Benjamani, Krieger and Yekutieli).

Показатель перфузии, регистрируемый при ЛДФ, подвержен изменению со временем, а тем более – при проведении функциональных проб. Для стандартизации получаемых оценок мы исследовали их у 126 условно-здоровых добровольцев.

После оценки медиан и изучили динамику этих показателей. Мы отметили существенные изменения в динамике всех показателей ( $p < 0,0001$ ). Кроме этого, изменению подверглись и показатели дисперсии этого показателя: стандартное отклонение и коэффициент вариации ( $p < 0,0001$ ). Причем, главным образом, показатель перфузии, а также его стандартное отклонение и коэффициент вариации возрастают в результате тепловой пробы.

Потенциально, информативностью может обладать показатель относительного изменения прироста перфузии. При анализе динамики этого показателя, мы получили результаты, повторяющие результаты анализа динамики абсолютного значения прироста перфузии.

Особый интерес представляют собой интегральные показатели перфузии: наклон линии перфузии, а также площадь под кривой перфузии, отражающее не

только достигнутую величину, но и тем прироста показателя перфузии. При анализе динамики наклона линии регрессии, а также площади под линией перфузии мы отметили статистически значимые различия ( $p < 0,0001$  в обоих случаях). Относительно линейное изменение этих показателей, косвенно отражающих темп прироста и достигнутую величину показателя перфузии, свидетельствует в пользу того, что достигнутая величина показателя перфузии в ходе тепловой пробы остается относительно стабильной.

Очевидно, что показатели микрогемодинамики зависят от макрогемодинамики. Показатель сосудистой проводимости позволяет не только учитывать уровень перфузии, но и артериальное давление на момент исследования. Динамика сосудистой проводимости и его прироста (отношение разности показателя перфузии на двух этапах к среднему артериальному давлению) также была статистически значима ( $p < 0,0001$  во обоих случаях).

Поскольку все показатели ЛДФ-граммы тем или иным образом, связаны между собой, можно ожидать сильных корреляций между ними. Большинство показателей были связаны между собой сильными, статистически значимыми связями (с учетом поправки на множественные сравнения FDR).

На результаты ЛДФ может влиять ряд факторов. С возрастом происходят изменения микроциркуляции, которые можно зарегистрировать методом ЛДФ. Возраст имеет слабую, но статистически значимую положительную с базовой перфузией и сосудистой проводимостью на этом этапе, а также отрицательную – с суммарным приростом сосудистой проводимости ( $\Delta$  Пров7-1). Среднее АД имело слабую отрицательную статистически значимую связь только с показателем наклона линии регрессии через 240 секунд нагрева. Самым важным фактором, который потенциально может влиять на параметры ЛДФ у условно здоровых добровольцев – ИМТ. Этот показатель имел статистически значимую положительную связь с показателем базовой сосудистой проводимости и отрицательную – с суммарным (достигнутым в результате тепловой и окклюзионной проб) приростом абсолютного значения перфузии, наклоном линии регрессии (НЛР<sub>120</sub>, НЛР<sub>180</sub>, НЛР<sub>240</sub>), площадью

под кривой ЛДФ через 180 и 240 секунд, а также – показателями приростом сосудистой проводимости, достигнутом в результате тепловой пробы и суммарным ее приростом. Это косвенно свидетельствует о том, что ЛДФ позволяет зафиксировать поражения микроциркуляции гипертонического генеза и возраст-ассоциированные.

Поскольку при курении происходит спазм периферических микрососудов, нам представлялось важным оценить связь курения и показателей ЛДФ. Однако эта гипотеза не подтвердилась: показатели ЛДФ не имели статистически значимой связи с курением за исключением показателя наклона регрессионной кривой ЛДФ через 240 секунд нагрева ( $НЛР_{240}$ ). Так образом, ЛДФ может быть информативна вне зависимости от того, курил ли обследуемый в анамнезе. Вместе с тем, курение непосредственно перед процедурой может несколько исказить некоторые параметры. Курение менее чем за два часа до исследования способствует уменьшению базовой перфузии ( $ПП_1$ ) и увеличению прироста перфузии, достигнутого в результате тепловой пробы.

Потенциально основным фактором, влияющим на показатели ЛДФ является поражение микроциркуляторного русла при различных заболеваниях. И действительно, развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета или их сочетания приводит к существенному изменению почти всех, показателей ЛДФ. Мы не отметили статистически значимых различий только для показателя базовой сосудистой проводимости. С одной стороны, это свидетельствует о том, что ЛДФ может быть полезна для оценки тяжести этих заболеваний или дифференциальной диагностики, а с другой стороны – о том, что для раскрытия потенциала этого метода он должен быть дополнен функциональными пробами.

Таким образом, в рамках данного фрагмента работы была продемонстрирована информативность метода ЛДФ при выявлении изменений в функционировании системы микрососудов кожи.

Наиболее часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеванием среди лиц, включенных в исследование, была артериальная гипертензия. Мы выявили статистически значимые различия в значениях следующих показателей: перфузия

на этапе тепловой гиперемии, прирост перфузии между этапами базовой перфузии и темповой гиперемии, сосудистая проводимость на этапах базовой перфузии, тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии, а также прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии. При этом мы не отметили статистически значимых связей показателей ЛДФ с длительностью артериальной гипертензии. При анализе различий у пациентов с различными стадиями артериальной гипертензии мы выявили различия по следующим показателям ЛДФ: прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии и прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии.

Оценка сердечно-сосудистого риска крайне важна с практической точки зрения. Показатели перфузии на этапе тепловой гиперемии, перфузии на этапе постокклюзионной гиперемии, прироста перфузии между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии, сосудистой проводимости на этапе тепловой гиперемии и сосудистой проводимости на этапе постокклюзионной гиперемии могут быть полезны для оценки сердечно-сосудистого риска.

Известно, что микрососудистые поражения при артериальной гипертензии включают в себя увеличение отношения толщины стенки к просвету сосудов, нарушение вазомоции с преобладанием вазоконстрикторных влияний, разрежение сосудов, увеличение вязкости крови, замедление кровотока. 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. Данный феномен требует дальнейшего изучения. 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. Таким образом, тепловая проба направлена на выявление нарушений сенсорного звена нервной регуляции и эндотелиальной дисфункции (NO-зависимой вазодилатации). Анализ площади под кривой перфузии 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 артериальной гипертензией, вероятно, может трактоваться как дисфункция сенсорных нервов. В большинстве исследовательских работ применяется существенно меньшая скорость нагрева, 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). 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; в отличие от тепловой вазодилатации, влияние эндотелиального NO в этом процессе минимально или отсутствует. 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 условно здоровых добровольцев увеличение микроциркуляции на фоне совместного влияния двух вазодилатирующих факторов приводит к значимо большему расширению сосудов, чем при воздействии только нагрева (у пациентов с АГ значимого аналогичного увеличения

перфузии показано не было, однако это могло быть обусловлено большой вариабельностью параметров перфузии в данной группе, что привело к большой величине ошибки первого рода ( $p$ ) и отсутствию значимости различий). Увеличение микроциркуляции на фоне постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом по сравнению с базовым уровнем микроциркуляции 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 «полярных» групп позволило наглядно продемонстрировать возможность повышения информативности метода ЛДФ с помощью используемых подходов.

Показатели ЛДФ также потенциально могут быть использованы для оценки тяжести течения хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Однако, мы установили, что показатели ЛДФ не имели статистически значимых различий у пациентов с различными функциональными классами ишемической болезни сердца и функциональными классами хронической сердечной недостаточности.

Тяжелые поражения микроциркуляции развиваются при сахарном диабете, который также значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Базовая перфузия, перфузия на этапе постокклюзионной гиперемии, прирост перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии, прирост перфузии между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии, сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии, сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии, прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и тепловой гиперемии, прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии, прирост сосудистой проводимости между этапами базовой перфузии и постокклюзионной гиперемии были статистически значимо связаны с типом сахарного диабета.

В отличие от ситуации с артериальной гипертензией, все показатели ЛДФ были статистически значимо связаны с длительностью сахарного диабета, кроме

базовой перфузии, прироста перфузии между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии, наклона линии регрессии через 240 секунд нагрева, сосудистой проводимости на этапе базовой перфузии и прироста сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и постокклюзионной гиперемии. В то же время, мы не отметили статистически значимых различий показателей ЛДФ у пациентов с «умеренным» и «тяжелым» течением сахарного диабета. Тем не менее, если сосредоточиться на группе пациентов с «тяжёлым» течением сахарного диабета, то мы выявили статистически значимую связь с наклоном линии регрессии через 120 секунд нагрева, площадью под кривой ЛДФ через 240 секунд нагрева, показателем перфузии на этапе тепловой гиперемии и приростом перфузии между этапами тепловой гиперемии и базовой перфузии. Однако мы не обнаружили связи показателей ЛДФ и диабетической нефропатии.

Мы оценили связь показателей ЛДФ с серьёзными нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями (острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда или потребностью в реваскуляризации миокарда). Информативными показателями ЛДФ могут служить площадь под кривой ЛДФ через 120, 180 и 240 секунда нагрева. Оптимальным пороговым значение площади под кривой ЛДФ через 120 секунд нагрева было 277,56 ед. [95%ДИ 192,18; 1010,85], Это обеспечивало достаточные уровни чувствительности и специфичности. Значения  $AUC_{120} \leq 277,56$  ед.,  $AUC_{180} \leq 602,28$  ед. и  $AUC_{240} \leq 564,79$  ед. шансы серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений значительно увеличивались:  $OR=9,11$  [95%ДИ 2,58; 31,83],  $p=0,0009$ ;  $OR=7,41$  [95%ДИ 1,97; 22,43],  $p=0,0023$  и  $OR=12,83$  [95%ДИ 2,68; 64],  $p=0,0017$  соответственно.

Показатели ЛДФ могут полезны при прогнозировании типа серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события. В частности, дополнение ЛДФ не только тепловой, но и окклюзионной пробы дает дополнительную информацию: прирост как абсолютного значения показателя перфузии между этапами постокклюзионной гиперемии и тепловой гиперемии, так и относительное изменение этого показателя оказался статистически значимо меньше в пациентов с невроло-

гические осложнениями, по сравнению с кардиологическими нежелательными явлениями. Оптимальным пороговым значением прироста абсолютного значения перфузии, достигнутый в результате окклюзионной пробы по сравнению с тепловой, позволяющим дифференцировать тип СНЯ среди тех пациентов, у которых оно произошло, является 2,12 [95%ДИ 2,09; 3,37]. Значения  $\Delta$  ПП<sub>7-3</sub>  $\leq$  2,12 ед. свидетельствуют о большем риске кардиологических серьезных нежелательных явлений: OR= 10,67 [95%ДИ 1,67; 121,5], p=0,0129.

В целом, ЛДФ обладает приемлемой точностью при прогнозировании серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Доля верных классификаций составила 78,5% [95%ДИ 66,5; 87,7]. В то же время, как показали наши исследования, метод позволяет лишь выявить пациентов с высоким риском СНЯ, но не прогнозировать его тип.

Метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ) является не просто наследником метода ЛДФ, но его эволюцией и основан на несколько иных физических принципах, и позволяет включать в итоговый анализ оценку совокупности дополнительных параметров.

Как и в случае с ЛДФ, одним из основных способов оценки состояния микроциркуляторного русла является уровень базовой перфузии. При этом кровоснабжение мягких тканей на руке и несколько отличается, что отражается на уровне базовой перфузии. Другим важным показателем регуляции тонуса сосудов является «эндотелиальная регуляция» - ЭР. Показатель ЭР может быть определен как разность БУП и постокклюзионным уровнем перфузии (ПУП). Показатель реактивности сосудистого русла (Р) характеризует возможность микроциркуляторного русла отвечать на температурное воздействие и снижается у пациентов с поражением сосудов. Этот показатель может быть определен как разность БУП и тепловым уровнем перфузии (ТУП). Вследствие нескольких разных путей регуляции тонуса микрососудов закономерно ожидать, что параметры НОФФ могут различаться не только на конечностях, но и на разных типах кожи. Так, мы показали, что показатель базовой перфузии на волосистой и не волосистой коже ноги существенно

различается. При этом реактивность микрососудов неволосистой части стопы значительно выше. В результате тепловой пробы тепловой уровень перфузии неволосистой кожи возрастает значительно сильнее, чем волосистой. Помимо прочего, это означает, что при оценке реактивности сосудов необходимо учитывать, как перфузию волосистой, так и неволосистой кожи.

Важно не только оценить уровень перфузии, но и состояние сосудов. Это может быть достигнуто при помощи анализа индекс формы пульсовой волны и индекса скорости распространения пульсовой волны, регистрируемых при помощи фотоплетизмограммы. При этом показатели индекс формы пульсовой волны на ноге и руке у одного и того же пациента существенно различаются.

Для оценки информативности показателей НОФФ мы сравнили их в трех группах: группе условно здоровых добровольцев, у пациентов с сахарным диабетом без синдрома диабетической стопы (проявлением диабета была диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия) и у пациентов с «тяжелым» течением сахарного диабета, осложненном развитием синдрома диабетической стопы. Мы отметили статистически значимые различия в показателе базовой перфузии. При оценке связи группы и базового уровня перфузии отдельно на волосистой и неволосистой коже ноги также были получены статистически значимые различия. Показатель «базовый уровень перфузии» увеличивался у пациентов с СД и диабетической ретинопатией и СД с синдромом диабетической стопы на руке, но такой картины не наблюдалось на ноге.

Мы отметили статистически значимые различия по уровню систолического и пульсового артериального давления в трех группах. При этом этот показатель подвержен серьезным изменениям при поражении магистральных сосудов нижних конечностей. Таким образом, по результатам анализа показателей базовый уровень перфузии может быть сделан следующий промежуточный вывод: показатели БУП на ноге и на руке согласуются между собой и связаны с уровнем артериального давления, однако наличие нарушений проходимости в артериях нижней конечности, наблюдаемое у пациентов с синдромом диабетической стопы искажает значения показателя БУП в датчиках, установленных на ноге.

Мы выявили статистически значимые различия между группами по показателю индекса формы пульсовой волны, измеренный на руке и ноге, но не по индексу скорости пульсовой волны, измеренного на руке и ноге.

Метод тканевой оксиметрии (используется для изучения потребления тканями кислорода), в сравнении с остальными методами, реализованными в новом оборудовании, показал ограниченную информативность в персонализированной оценке состояния микроциркуляции. Однако патогенетическая связь таких показателей и явлений как потребление тканями кислорода и гипоксия определяет перспективность включения метода тканевой оксиметрии в число перспективных, преимущественно для научных исследований.

Поскольку наша конечная цель заключалась в разработке единого показателя, отражающего совокупную тяжесть поражения микрососудистого русла, удобно, когда все показатели измерены по одной шкале. Для этого мы применили стандартизацию. Далее в расчетах использовали нормализованные на группу условно здоровых добровольцев значения оценок.

Для практического использования полученных оценок важно определить пороговое значение количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность. С этой целью нами был применен ROC анализ. Пороговое значение определили по максимальному значению индекса Юдена. При этом мы определили оптимальные пороговые значения, позволяющие максимально эффективно классифицировать пациентов с умеренным и тяжёлым течением сахарного диабета. Полученные пороговые значения систематизированы в таблице 5.2.

Единый интегральный диагностический критерий (ДК), с одной стороны, является инструментом для комплексной оценки тяжести поражения микроциркуляторного русла, а с другой - учитывает, как состояние микрососудов, так и выраженность нарушений различных механизмов регуляции их тонуса. Это крайне удобный с практической точки зрения скрининговый показатель. Для его расчета мы использовали показатель базового уровня перфузии, эндотелиальной регуляции, реактивности сосудов и жесткости сосудов. Были подобраны соответствующие

щие коэффициенты этих параметров, обеспечивающие наибольшую информативность диагностического критерия для наиболее эффективной классификации пациентов. Итоговым уравнением является

$\overline{ДК} = (\text{БУП} + 2 \times \text{ЭР} + 3 \times \text{Р} + 1,5 \times \text{ЖС}) / 7,5$ . При этом, включение среднего артериального давления и пульса в уравнение не позволило улучшить его качество. Оптимальным порогом, позволяющим верно классифицировать лиц без нарушений микроциркуляции и лиц с умеренным ее нарушением является значение диагностического критерия 0,9511 [95% ДИ 0,7141; 1,525]. Оптимальным порогом, позволяющим верно классифицировать лиц с умеренным и выраженным нарушением микроциркуляции, является значение диагностического критерия 1,906 [95% ДИ 1,818; 1,906].

\*\*\*

В результате многоэтапного исследования предложены и обоснованы теоретическая модель регуляции микрокровотока, перечень методов для неинвазивной оценки ключевых факторов регуляции, алгоритмы их регистрации и обработки данных, рассчитаны количественные диагностические критерии. Разработан прототип прибора с программным обеспечением, реализующий предыдущие изыскания на практике.

Сегодня наблюдается дефицит инструментальных методик для объективного изучения сосудов малого диаметра, являющихся органом-мишенью при многих патологиях (артериальная гипертензия, ревматологические заболевания и др.). Проведенные нами научно-исследовательские и опытно-конструкторские исследования дают основания и возможность количественной, неинвазивной, комплексной оценки состояния микрососудов.

Разработанные алгоритмы, критерии, оборудование могут быть использованы не только для фундаментальных научных исследований (до настоящего времени изучение микроциркуляции не нашло широкого клинического применения),

но в практической медицине. Показана информативность объективной, инструментальной и при этом минимально оператор-зависимой оценки состояния микрососудов кожи для определения шансов наличия нежелательных сердечно-сосудистых явлений, что перспективно для использования при скрининге сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний и их осложнений. Открывается возможность неинвазивного длительного мониторинга комплекса гемодинамических параметров для оценки эффективности проводимой терапии, объективизации прогноза.

Простота использования, неинвазивность, высокие чувствительность и специфичность разработанных подходов для персонализированной дифференциации пациентов по тяжести нарушений в работе микрососудистого русла позволяет рассчитывать, что важным направлением развития технологии будет дистанционный мониторинг. Доступ врача к данным мониторинга даст основание для коррекции проводимого лечения, а пациент сможет получать автоматические предупреждения об улучшениях/ухудшениях в работе его сердечно-сосудистой системы и, в случае необходимости, рекомендации консультации специалиста. В отличие от значительного количества клинических показателей (возраст, стаж заболевания и др.), показатели состояния микроциркуляторного русла чувствительны к текущему статусу организма и могут обратимо и значимо меняться. Это также выгодно отличает их от ряда инструментальных показателей, которые «несут шлейф» перенесенных событий (например, показатели электрокардиограммы после перенесенного инфаркта миокарда). Кроме того, комплексный, «прямой» анализ работы микрососудов – важный инструмент для научных исследований в области фармакологии, в том числе персонализированной.

Представленные в диссертационном исследовании результаты являются решением научной проблемы по обоснованию информативности и аппаратной реализации комплексного подхода к мониторингу состояния микрососудов при хронических заболеваниях внутренних органов.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели кожной микроциркуляции крови могут быть использованы для оценки сердечно-сосудистого риска. Так, изменение реактивности микроциркуляторного русла, которое может быть измерено при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии и выражено в параметрах «площадь под кривой микроциркуляции через 120-180-240 секунд после нагрева», позволяет выявить повышенный риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений: OR=9,11 [95%ДИ 2,58; 31,83],  $p=0,0009$ ; OR=7,41 [95%ДИ 1,97; 22,43],  $p=0,0023$ ; OR=12,83 [95%ДИ 2,68; 64],  $p=0,0017$  соответственно.
2. Новый неинвазивный метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии позволяет выявлять статистически значимое изменение параметров, характеризующих работу микроциркуляторного русла, а также проводить обратную классификацию пациентов по группам в зависимости от выраженности выявляемых нарушений с чувствительностью и специфичностью до 87,5% и 100% соответственно.
3. Предложена теоретическая модель регуляции микрокровотока, учитывающая влияние ключевых факторов центральной и периферической гемодинамики и достаточная для фундаментальных и прикладных научных исследований в области неинвазивной диагностики состояния кожной микроциркуляции, в том числе разработки нового диагностического оборудования.
4. Разработан прототип нового неинвазивного прибора для мониторинга микроциркуляции, алгоритм проведения исследования, обоснован диагностический критерий (принципы расчёта, количественные значения) для интегральной оценки состояния микроциркуляторного русла с учётом параметров центральной и периферической гемодинамики - чувствительность и специфичность предложенного алгоритма при классификации лиц с умеренным и выраженным нарушением микроциркуляции составляет 93,75% [95%ДИ 69,8; 99,8] и 85,71% [95%ДИ 57,2; 98,2] соответственно.

5. Разработанные подходы и технологии могут быть использованы для диагностики и оценки тяжести микрососудистых нарушений - частота верных классификаций составляет 85%. Изучение интегральных показателей в динамике (рассчитаны пороговые значения стандартизированных оценок - индексы тонуса, реактивности, жесткости сосудов, эндотелиальной регуляции) позволит не только анализировать эффективность проводимой терапии, но и изучать фундаментальные аспекты нарушения микроциркуляции. Неинвазивный, автоматизированный характер измерений позволяет проводить динамический мониторинг микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения информативности оценки микроциркуляции при использовании методов ЛДФ и НОФФ исследование должно быть дополнено тепловой и окклюзионной пробами.

2. С целью выявления лиц с повышенным риском серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений на основе ЛДФ, дополненной функциональными пробами, целесообразно использовать показатель площади под кривой микроциркуляции через 240 секунд нагрева. При этом оптимальным пороговым значением площади под кривой ЛДФ через 240 секунд нагрева ( $AUC_{240}$ ), обеспечивающим наилучшую дискриминационную способность этого параметра, является 564,79 ед. [95%ДИ 163,96; 1114,18].

3. С учетом различий перфузии кожи верхних и нижних конечностей в норме и при поражении магистральных артерий, а также различий механизмов регуляции кровотока волосистой и неволосистой кожи при оценке состояния микроциркуляторного русла методом НОФФ целесообразно использование трех датчиков: на пальце руки, тыле стопы и ее подошвенной поверхности.

4. Оценка состояния и регуляции микрососудов должна носить комплексный характер с учетом вариабельности показателей. Оценка состояния базового тонуса сосудов может быть получена исходя из показателя базового уровня перфузии по формуле  $БУП_i / 5,5 - 0,81$ ; оценка эндотелиальной регуляции – исходя из показателя базового уровня перфузии и постокклюзионного уровня перфузии по формуле  $(БУП_i - ПУП_i) / 6,2 + 2,15$ ; показатель «реактивности» сосудистого русла – исходя из показателя базового уровня перфузии и теплового уровня перфузии по формуле  $(БУП_{н2} - ТУП_{н2}) / 3,8 + (БУП_{н3} - ТУП_{н3}) / 11,4 + 2,85$ ; показатель жёсткости сосудов – исходя с индекса формы пульсовой волны с учетом пола по формуле  $((1 + 0,2K)) / (0,23 * ИФПВ) - 1,78$ .

5. С целью интегральной оценки состояния микроциркуляторного русла, а также механизмов его регуляции целесообразно вычисление диагностического критерия по формуле:  $DK = (БУП + 2 \times ЭР + 3 \times Р + 1,5 \times ЖС) / 7,5$ . Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц без нарушений микроциркуляции и лиц с умеренным ее нарушением, является значение диагностического критерия 0,9511 [95% ДИ 0,7141; 1,525]. Оптимальным порогом (стандартизированным значением), позволяющим верно классифицировать лиц с умеренным и выраженным нарушением микроциркуляции, является значение диагностического критерия 1,906 [95% ДИ 1,818; 1,906].

6. Разработанное оборудование для оценки микроциркуляции целесообразно к использованию в объективизации скрининговых исследований на наличие повышенного сердечно-сосудистого риска, а также для создания автоматизированных систем мониторинга состояния макро- и микрогемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

95%ДИ – 95% доверительный интервал

$\Delta$  Пров<sub>3-1</sub> – прирост сосудистой проводимости между этапами тепловой гиперемии и базовой перфузии

$\Delta$  Пров<sub>7-1</sub> – прирост сосудистой проводимости между этапами постокклюзионной гиперемии и базовой перфузии

$\Delta$  Пров<sub>7-3</sub> – прирост сосудистой проводимости между этапами постокклюзионной гиперемии и тепловой гиперемии

АГ – артериальная гипертензия

БУП – базовый уровень перфузии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИСПВ – индекс скорости пульсовой волны

ИФПВ – индекс формы пульсовой волны

КВ<sub>1</sub> – коэффициент вариации базового уровня перфузии

КВ<sub>3</sub> – коэффициент вариации уровня теплой перфузии

КВ<sub>7</sub> – коэффициент вариации постокклюзионного уровня перфузии

КТ – компьютерная томография

ЛАД - лодыжечное артериальное давление

ЛДВ - лазерная доплеровская визуализация

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЦК - микроциркуляция

МЦР – микроциркуляторное русло

НЛР<sub>120</sub> – наклон уровня регрессии через 120 секунд нагрева

НЛР<sub>180</sub> – наклон уровня регрессии через 180 секунд нагрева

НЛР<sub>240</sub> – наклон уровня регрессии через 240 секунд нагрева

НОФФ - Некогерентная оптическая флуктуационная флоуметрия

ОКС – острый коронарный синдром

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПП<sub>1</sub> – базовый уровень перфузии

ПП<sub>3</sub> – уровень теплой перфузии (тепловая гиперемия)

ПП<sub>7</sub> – постокклюзионный уровень перфузии

ППИ - пальце-плечевой индекс

Пров<sub>1</sub> – сосудистая проводимость на этапе базовой перфузии

Пров<sub>3</sub> – сосудистая проводимость на этапе тепловой гиперемии

Пров<sub>7</sub> – сосудистая проводимость на этапе постокклюзионной гиперемии

ПУП – постокклюзионный уровень перфузии

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАЭ – российская ассоциация эндокринологов

РКК - резерв коронарного кровотока

САД – систолическое артериальное давление

САНС – симпатическая автономная нервная система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНЯ – серьезные нежелательные явления

СО<sub>1</sub> – стандартное отклонение базового уровня перфузии

СО<sub>3</sub> – стандартное отклонение уровня теплой перфузии

СО<sub>7</sub> – стандартное отклонение постокклюзионного уровня перфузии

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТУП – пост-тепловой уровень перфузии

УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование

УФ-облучения – ультрафиолетовое облучение

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

AUC<sub>180</sub> – площадь под кривой перфузии через 120 секунд нагрева AUC\_INT\_180 –  
площадь под кривой перфузии 180 секунд нагрева

AUC<sub>240</sub> – площадь под кривой перфузии 240 секунд нагрева

CDC - Центры по контролю и профилактике заболеваний США

CFR - резерв коронарного кровотока

CGRP - Calcitonin gene-related peptide

CVC - cutaneous vascular conductance

ECS - Европейское кардиологическое сообщество

EOCAD - ранние признаки ишемической болезни сердца

GBD - Global burden of disease study

HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

IDF - International Diabetes Federation

LSCI - Laser Speckle Contrast Imaging

LTH - локальная тепловая гиперемия

NHANES - Национального исследования состояния здоровья и питания населения

NIRS - ближняя инфракрасная спектроскопия

NO – оксид азота

OPS - ортогональная поляризационная спектроскопия

PORH - постокклюзионная реактивная гиперемия

PPG – фотоплетизмография

PU – перфузионные единицы

Q1 – верхняя граница первого квартиля

Q3 – верхняя граница третьего квартиля

RHT - reactivity heating test

ROC – receiver operating characteristic

SaO<sub>2</sub> - насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

StO<sub>2</sub> –тканевая сатурация

TCOM - Transcutaneous oxygen measurement

TcpO<sub>2</sub> - транскутанное напряжение кислорода

TST – thermal stimulation test

WHO - World Health Organization

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Афанасьев А.И., Рогаткин Д.А. Методики и аппаратура неинвазивной оптической тканевой оксиметрии //Материалы XXVI Школы по когерентной оптике и голографии. Самара - 2008. - С. 505–513.
2. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Микроциркуляторная картина у здоровых и больных артериальной гипертонией с различными вариантами периферической гемодинамики //Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 1. - С 34–39.
3. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П., и др.. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2-го типа //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - Т. 14. - № 4. - С. 28–33.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск) / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва: УП ПРИНТ, 2019. - 216 с.
5. Дунаев А., Новикова И., Жеребцова А. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем //Биотехносфера. - 2013. - Т. 29. - № 5. - С. 44–53.
6. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А., и др. Микроциркуляция и клиничко-функциональный статус у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - Т. 3. - № 5. - С. 74–80.
7. Крупаткин А.И. Оценка объемных параметров общего, нутритивного и шунтового кровотока микрососудистого русла кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии //Физиология человека. - 2005. - Т. 31. - № 1. - С. 114–119.

8. Крупаткин А.И., Сидоров В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И. Крупаткин, В. Сидоров. Москва: Медицина, 2005. - 254 с.
9. Крупаткин А.И. Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи // Физиология человека. - 2006. - Т. 32. - № 5. - С. 95–104.
10. Крупаткин А.И, Рогаткин Д.А, Сидоров В.В. Клинико-диагностические показатели при комплексном исследовании микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции // Материалы VI Международной Конференции «Гемореология и микроциркуляция». Ярославль: ЯГПУ им. Ушинского. - 2007. - С. 106.
11. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - Т. 6. - № 1. - С. 90–92.
12. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - № 4. - С. 279–285.
13. 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. - Т. 44. - № 2. - С. 249–259.
14. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Устройство для неинвазивного измерения потока микроциркуляции крови // Патент России № 2636880.2017. Бюл. № 34. – 2017. - 19 с.
15. Макаров Д.С., Рогаткин Д.А. Физиологический разброс индивидуальных параметров микроциркуляции крови как источник ошибок в неинвазивной медицинской // Труды IX Международной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии». Владимир-Суздаль. - 2010. - С. 78–82.

- 16.Рогаткин Д.А., Лапитан Д.Г., Колбас Ю.Ю., и др. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции //Функциональная диагностика. - 2012. - Т. 4. - С. 24–29.
- 17.Рогаткин Д.А. Физические основы лазерной клинической флюоресцентной спектроскопии *in vivo*. Лекция //Медицинская физика. – 2014. – Т. 4. – № 64. – С. 78-96.
- 18.Рогаткин Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция //Медицинская физика. - 2017. - № 4. - С. 75–93.
- 19.Рогаткин Д.А., Глазкова П.А., Куликов Д.А., и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? //Альманах клинической медицины. - 2019. - Т. 47. - N 7. - С. 662–668.
- 20.Строканев К.С. Методы бесконтактной фотоплетизмографии // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Новые задачи технических наук и пути их решения» - 2017. - С. 215–217.
- 21.Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Изменения состояния микроциркуляции при синдроме диабетической стопы //Сибирский медицинский журнал. - 2016. - Т. 146. - № 7. - С. 5–8.
- 22.Чуян Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции //Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. - 2009. - Т. 22. - № 1. - С. 99–112.
- 23.Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.L.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) //European Heart Journal. - 2018. - V. 39. - N 9. - P. 763–816.
- 24.Allen J., Oates C.P., Lees T.A., et al. Photoplethysmography detection of lower limb peripheral arterial occlusive disease: A comparison of pulse timing, amplitude and shape characteristics //Physiological Measurement. - 2005. - V. 26. - N 5. - P.

- 811–821.
25. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiological Measurement*. - 2007. - V. 28. - N 3. - P. 1–39.
  26. Alias M.A., Wårdell K., Stücker M., et al. Assessment of pigmented skin lesions in terms of blood perfusion estimates // *Skin Research and Technology*. - 2004. - V. 10. - N 1. - P. 43–49.
  27. Amaral Tafner P.F. Do, Chen F.K., Filho R.R., et al. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. - 2017. - V. 29. - N 2. - P. 238–247.
  28. Andersen P.H., Abrams K., Bjerring P., et al. A time-correlation study of ultraviolet B-induced erythema measured by reflectance spectroscopy and laser Doppler flowmetry. // *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. - 1991. - V. 8. - N 3. - P. 123–8.
  29. Antonios T.F.T., Singer D.R.J., Markandu N.D., et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension // *Hypertension*. - 1999. - V. 33. - N 4. - P. 998–1001.
  30. Arcencio L., Evora P.R.B. The lack of clinical applications would be the cause of low interest in an endothelial dysfunction classification // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2017. – V. 108. – N 2. – P. 97-99.
  31. Backer D. De, Dubois M.J. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit // *Current Opinion in Critical Care*. - 2001. - V. 7. - N 3. - P. 200–203.
  32. Backer D. De, Creteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2002. - V. 166. - N 1. - P. 98–104.
  33. Backer D. De, Ospina-Tascon G., Sagado D., et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: Current methods and future approaches // *Intensive Care Medicine*. - 2010. - V. 36. - N 11. - P. 1813–1825.
  34. Badimon L., Bugiardini R., Cenko E., et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation:

- Obesity and heart disease //European Heart Journal. - 2017. - V. 38. - N 25. - P. 1951–1958.
35. Balbinot L.F., Canani L.H., Robinson C.C., et al. Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy //Clinics. - 2012. - V. 67. - N 12. - P. 1419–1425.
36. Barrett E.J., Liu Z., Khamaisi M., et al. Diabetic microvascular disease: An endocrine society scientific statement //Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2017. - V. 102. - N 12. - P. 4343–4410.
37. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C., et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: A feasibility study //Journal of Nuclear Medicine. - 2013. - V. 54. - N 6. - P. 873–879.
38. Bender S.B., Beer V.J. de, Tharp D.L., et al. Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise //Basic Research in Cardiology. - 2016. - V. 111. - N 6. - P. 1–23.
39. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association //Circulation. - 2018. - V. 137. - N 12. - P. 67–492.
40. Berlin D.A., Bakker J. Understanding venous return //Intensive Care Medicine. - 2014. - V. 40. - N 10. - P. 1564–1566.
41. Binggeli C., Spieker L.E., Corti R., et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: A monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? //Journal of the American College of Cardiology. - 2003. - V. 42. - N 1. - P. 71–77.
42. Blaise S., Hellmann M., Roustit M., et al. Oral sildenafil increases skin hyperaemia induced by iontophoresis of sodium nitroprusside in healthy volunteers //British Journal of Pharmacology. - 2010. - V. 160. - N 5. - P. 1128–1134.
43. Boas D. a, Dunn A.K. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics. //Journal of biomedical optics. - 2014. - V. 15. - N 1. - P. 1–12.
44. Bongard O., Miescher P.A., Bounameaux H. Altered Skin Microcirculation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus //International Journal of

- Microcirculation-Clinical and Experimental. - 1997. - V. 17. - N 4. - P. 184–189.
45. Borges J.P., Mendes F. de S.N.S., Lopes G. de O., et al. Is endothelial microvascular function equally impaired among patients with chronic Chagas and ischemic cardiomyopathy? //International Journal of Cardiology. - 2018. - V. 265. - P. 35–37.
46. Bradley S.M., Maddox T.M., Stanislawski M.A., et al. Normal coronary rates for elective angiography in the veterans affairs healthcare system: Insights from the VA CART program (Veterans Affairs Clinical Assessment Reporting and Tracking) //Journal of the American College of Cardiology. - 2014. - V. 63. - N 5. - P. 417–426.
47. Briers J.D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging //Physiological Measurement. - 2001. - V. 22. - N 4. - P. 35–66.
48. Brunt V.E., Minson C.T. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. //Journal of applied physiology. - 2011. - V. 111. - N 1. - P. 5–7.
49. Cenko E., Ricci B., Kedev S., et al. The no-reflow phenomenon in the young and in the elderly //International Journal of Cardiology. - 2016. - V. 222. - P. 1122–1128.
50. Cenko E., Schaar M. van der, Yoon J., et al. Sex-specific treatment effects after primary percutaneous intervention: A study on coronary blood flow and delay to hospital presentation //Journal of the American Heart Association. - 2019. - V. 8. - N 4. - P. 1–12.
51. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States //US Department of Health and Human Services. - 2014. - P. 32.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Health and Economic Costs of Chronic Diseases [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/costs/index.htm> (дата обращения: 03.06.2020).

53. Cerny V., Turek Z., Parízkova R. Orthogonal polarization spectral imaging // *Physiological Research*. - 2007. - V. 56. - N 2. - P. 141–147.
54. Chao C.Y.L., Cheing G.L.Y. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration // *Diabetes. Metabolism Research and Reviews*. - 2009. - V. 25. - N 7. - P. 604–614.
55. Cheng K.S., Huang M.W., Lo P.Y. Objective assessment of sunburn and minimal erythema doses: Comparison of noninvasive in vivo measuring techniques after UVB irradiation // *Eurasip Journal on Advances in Signal Processing*. - 2010. - V. 2010. - N 1. - P. 483562.
56. Cho N.H. *International Diabetes Atlas, 6th ed.* / Cho N.H.: Brussels, 2013. - 160 p.
57. Cho N.H. (chair), Kirigia J., Mbanya J.C. *International Diabetes Federation Atlas* [Электронный ресурс]. URL: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf> (дата обращения: 03.06.2020).
58. Choi J.K., Miki K., Sagawa S., et al. Evaluation of mean skin temperature formulas by infrared thermography // *International Journal of Biometeorology*. - 1997. - V. 41. - N 2. - P. 68–75.
59. Choi P.J., Brunt V.E., Fujii N., et al. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia // *Journal of Applied Physiology*. - 2014. - V. 117. - N 3. - P. 277–283.
60. Cobb J., Claremont D. Noninvasive Measurement Techniques for Monitoring of Microvascular Function in the Diabetic Foot // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. - 2002. - V. 1. - N 3. - P. 161–169.
61. Cole R.P., Jones S.G., Shakespeare P.G. Thermographic assessment of hand burns. // *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. - 1990. - V. 16. - N 1. - P. 60–63.
62. Cracowski J.L., Minson C.T., Salvat-Melis M., et al. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans // *Trends in Pharmacological Sciences*. - 2006. - V. 27. - N 9. - P. 503–508.
63. Cracowski J.-L., Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques // *Microcirculation*. - 2016. -

- V. 23. - N 5. - P. 337–344.
64. Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., et al. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases //Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. - 2007. - V. 21. - N 6. - P. 1093–1108.
65. Cutolo M., Smith V. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases / Edited by M. Cutolo, V. Smith: Elsevier, 2011. – 209 p.
66. Daiber A., Steven S., Weber A., et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction //British Journal of Pharmacology. - 2017. - V. 174. - N 12. - P. 1591–1619.
67. Dharman D., Revikumar K.G., Thomas L. Pharmacoeconomic analysis of type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications //International Journal of Research in Hospital and Clinical Pharmacy. - 2018. - V. 1. - N 1. - P. 11–14.
68. Dremin V. V., Kozlov I.O., Zhrebtsov E.A., et al. The capabilities of laser Doppler flowmetry in assessment of lymph and blood microcirculation //Regional blood circulation and microcirculation. - 2017. - V. 16. - N 4. - P. 42–49.
69. Dubiel M., Królczyk J., Gasowski J., et al. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure //Cardiology Journal. - 2011. - V. 18. - N 3. - P. 270–276.
70. Duncker D.J., Koller A., Merkus D., et al. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease //Progress in Cardiovascular Diseases. - 2015. - V. 57. - N 5. - P. 409–422.
71. Elgendi M. On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals //Current Cardiology Reviews. - 2012. - V. 8. - N 1. - P. 14–25.
72. Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: an update. //International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation. - 1995. - V. 15. - P. 34–40.
73. Farkas K., Kolossvary E., Jarai Z., et al. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser doppler flowmetry in patients with essential hypertension //Atherosclerosis. - 2004. - V. 173. - N 1. - P. 97–102.
74. Feliu F., Hasson D. Endothelial dysfunction and hypertension //Advances in

- Hypertension Research. - 2014. - V. 25. - N 1. - P. 39–68.
75. Ferguson-Pell M., Hagsisawa S. An empirical technique to compensate for melanin when monitoring skin microcirculation using reflectance spectrophotometry //Medical Engineering and Physics. - 1995. - V. 17. - N 2. - P. 104–110.
76. Ferrell W.R., Ramsay J.E., Brooks N., et al. Elimination of electrically induced iontophoretic artefacts: Implications for non-invasive assessment of peripheral microvascular function //Journal of Vascular Research. - 2002. - V. 39. - N 5. - P. 447–455.
77. Fife C.E., Buyukcakir C., Otto G.H., et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: A retrospective analysis of 1144 patients //Wound Repair and Regeneration. - 2002. - V. 10. - N 4. - P. 198–207.
78. Fife C.E., Smart D.R., Sheffield P.J., et al. Transcutaneous oximetry in clinical practice: Consensus statements from an expert panel based on evidence //Undersea and Hyperbaric Medicine. - 2009. - V. 36. - N 1. - P. 43–53.
79. Ford T.J., Rocchiccioli P., Good R., et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina //European Heart Journal. - 2018. - V. 39. - N 46. - P. 4086–4097.
80. Frodin T., Molin L., Skogh M. Effects of single doses of UVA, UVB, and UVC on skin blood flow, water content, and barrier function measured by laser-Doppler flowmetry, optothermal infrared spectrometry, and evaporimetry //Photodermatol. - 1988. - V. 5. - N 4. - P. 187–195.
81. Fuchs D., Dupon P.P., Schaap L.A., et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: A systematic review with meta-analysis //Cardiovascular Diabetology. - 2017. - V. 16. - N 1. - P. 1–12.
82. Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A., et al. Optical coherence tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy //Neoplasia. - 2000. - V. 2. - N 1–2. - P. 9–25.
83. Gallucci F., Russo R., Buono R., et al. Indications and results of

- videocapillaroscopy in clinical practice. //Advances in medical sciences. - 2008. - V. 53. - N 2. - P. 149–157.
84. Gambichler T., Boms S., Stücker M., et al. Acute skin alterations following ultraviolet radiation investigated by optical coherence tomography and histology //Archives of Dermatological Research. - 2005. - V. 297. - N 5. - P. 218–225.
85. Gambichler T., Jaedicke V., Terras S. Optical coherence tomography in dermatology: Technical and clinical aspects //Archives of Dermatological Research. - 2011. - V. 303. - N 7. - P. 457–473.
86. Glazkova P.A., Terpigorev S.A., Kulikov D.A., et al. Increasing the diagnostic significance of the laser doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension //Arterial Hypertension. - 2019. - V. 25. - N 1. - P. 74–83.
87. Glazkova P., Kulikov D.A., Rogatkin D.A., et al. Skin microcirculation in patients with a history of cardiovascular events // Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine. - 2020. - P. 52.
88. Global Burden of Disease Series Collaborators. Global Burden of Disease Study 2015 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.thelancet.com/gbd/2015> (дата обращения: 03.06.2020).
89. Gould K.L., Kirkeeide R.L., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity //Journal of the American College of Cardiology. - 1990. - V. 15. - N 2. - P. 459–474.
90. Grassi W., Angelis R. Capillaroscopy: Questions and answers //Clinical Rheumatology. - 2007. - V. 26. - N 12. - P. 2009–2016.
91. Gutterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and beyond //Circulation Research. - 2016. - V. 118. - N 1. - P. 157–172.
92. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application //Blood Purification. - 2020. - V. 49. - N 1–2. - P. 143–150.
93. Hajat C., Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review //Preventive Medicine Reports. - 2018. - V. 12. - P. 284–293.
94. Hardy G.E. The burden of chronic disease: The future is prevention: Introduction

- to Dr. James Marks' presentation, «the burden of chronic disease and the future of public health» //Preventing Chronic Disease. - 2004. - V. 1. - N 2. - P. 4.
- 95.Hartwig V., Marinelli M., Rocco F., et al. Assessment of microvascular function using near-infrared spectroscopic 2D imaging of whole hand combined with vascular occlusion test //Journal of Medical and Biological Engineering. - 2016. - V. 36. - N 1. - P. 87–95.
- 96.Hein T.W., Liao J.C., Kuo L. oxLDL specifically impairs endothelium-dependent, NO-mediated dilation of coronary arterioles //American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. - 2000. - V. 278. - N 1. - P. 147–151.
- 97.Herscovici R., Sedlak T., Wei J., et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): What is the risk? //Journal of the American Heart Association. - 2018. - V. 7. - N 17. - P. 1075–1092.
- 98.Hess C.N., Kaltenbach L.A., Doll J.A., et al. Race and Sex Differences in Post-Myocardial Infarction Angina Frequency and Risk of 1-Year Unplanned Rehospitalization //Circulation. - 2017. - V. 135. - N 6. - P. 532–543.
- 99.Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function //Journal of Applied Physiology. - 2008. - V. 105. - N 1. - P. 370–372.
100. Humbert P., Sainthillier J.-M., Mac-Mary S., et al. Capillaroscopy and videocapillaroscopy assessment of skin microcirculation: dermatologic and cosmetic approaches //Journal of Cosmetic Dermatology. - 2005. - V. 4. - N 3. - P. 153–162.
101. Humeau A., Steenbergen W., Nilsson H., et al. Laser Doppler perfusion monitoring and imaging: Novel approaches //Medical and Biological Engineering and Computing. - 2007. - V. 45. - N 5. - P. 421–435.
102. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis //Critical Care. - 2005. - V. 9. - N 4. - P. 13–19.
103. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation //Critical Care. - 2016. - V. 20. - N 1. - P. 1–13.

104. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders //Mediators of Inflammation. - 2016. - V. 2016. - P. 1–10.
105. John H.E., Niumsawatt V., Rozen W.M., et al. Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: A systematic review //Gland Surgery. - 2016. - V. 5. - N 2. - P. 122–132.
106. Jonk A.M., Houben A.J., Schaper N.C., et al. Meal-related increases in microvascular vasomotion are impaired in obese individuals: A potential mechanism in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance //Diabetes Care. - 2011. - V. 34. - N 2. - P. 342–348.
107. Jung F., Pindur G., Ohlmann P., et al. Microcirculation in hypertensive patients //Biorheology. - 2013. - V. 50. - N 5–6. - P. 241–255.
108. Kachur S., Morera R., Schutter A. De, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Prehypertension and the Metabolic Syndrome //Current Hypertension Reports. - 2018. - V. 20. - N 2. - P. 51–59.
109. Kali A., Cokic I., Tang R., et al. Persistent Microvascular Obstruction after Myocardial Infarction Culminates in the Confluence of Ferric Iron Oxide Crystals, Proinflammatory Burden, and Adverse Remodeling //Circulation: Cardiovascular Imaging. - 2016. - V. 9. - N 11. - P. e004996.
110. Karaca U., Schram M.T., Houben A.J.H.M., et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension //Diabetes Research and Clinical Practice. - 2014. - V. 103. - N 3. - P. 382–387.
111. Kizub I., Kharchenko O., Kostiuk O., et al. Protein kinase C participation in the mechanisms of vascular tone disturbance upon diabetes mellitus. Part 4 //Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Problems of Physiological Functions Regulation. - 2016. - V. 21. - N 2. - P. 61–66.
112. Kleinert J.M., Gupta A. Pulse volume recording //Hand Clinics. - 1993. - V. 9. - N 1. - P. 13–46.
113. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside - A view from the intensive care //Physiological Measurement. - 2007. -

- V. 28. - N 9. - P. 65–86.
114. Knuuti J., Wijns W., Achenbach S., et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes //European Heart Journal. - 2020. - V. 41. - N 3. - P. 407–477.
115. Krishnan S.T.M., Rayman G. The LDIflare: A novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes //Diabetes Care. - 2004. - V. 27. - N 12. - P. 2930–2935.
116. Kvietyš P.R., Granger D.N. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation //Free Radical Biology and Medicine. - 2012. - V. 52. - N 3. - P. 556–592.
117. Ladurner R., Küper M., Königsrainer I., et al. Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpo<sub>2</sub>) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses //Medical Science Monitor. - 2010. - V. 16. - N 6. - P. 273–277.
118. Lahiri B.B., Bagavathiappan S., Jayakumar T., et al. Medical applications of infrared thermography: A review //Infrared Physics and Technology. - 2012. - V. 55. - N 4. - P. 221–235.
119. Lapitan D.G., Raznitsyn O.A. A Method and a Device Prototype for Noninvasive Measurements of Blood Perfusion in a Tissue //Instruments and Experimental Techniques. - 2018. - V. 61. - N 5. - P. 745–750.
120. Larkin S.W., Williams T.J. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans //Circulation Research. - 1993. - V. 73. - N 1. - P. 147–154.
121. Leahy M.J., Mul F.F.M. De, Nilsson G.E., et al. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique //Technology and Health Care. - 1999. - V. 7. - N 2–3. - P. 143–162.
122. Lelubre C., Vincent J.L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis //Nature Reviews Nephrology. - 2018. - V. 14. - N 7. - P. 417–427.
123. Levy B.I., Heusch G., Camici P.G. The many faces of myocardial ischaemia and angina //Cardiovascular Research. - 2019. - V. 115. - N 10. - P. 1460–1470.

124. Li Q.R., Wang Z., Zhou W., et al. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway //Neural Regeneration Research. - 2016. - V. 11. - N 2. - P. 345–351.
125. Lima A., Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion //Applied Physiology in Intensive Care Medicine. - 2006. - P. 131–141.
126. Lima A., Bommel J. Van, Sikorska K., et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients //Critical Care Medicine. - 2011. - V. 39. - N 7. - P. 1649–1654.
127. Ljung P., Bornmyr S., Svensson H. Wound healing after total elbow replacement in rheumatoid arthritis wound complications in 50 cases and laser-doppler imaging of skin microcirculation //Acta Orthopaedica. - 1995. - V. 66. - N 1. - P. 59–63.
128. Maria G.L. De, Cuculi F., Patel N., et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction? //European Heart Journal. - 2015. - V. 36. - N 45. - P. 3165–3177.
129. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012 //New England Journal of Medicine. - 2017. - V. 376. - N 15. - P. 1419–1429.
130. McPhail S.M. Multimorbidity in chronic disease: Impact on health care resources and costs //Risk Management and Healthcare Policy. - 2016. - V. 9. - P. 143–156.
131. Minson C.T., Berry L.T., Joyner M.J. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating //Journal of Applied Physiology. - 2001. - V. 91. - N 4. - P. 1619–1626.
132. Moosa H.H., Peitzman A.B., Makaroun M.S., et al. Transcutaneous oxygen measurements in lower extremity ischemia: Effects of position, oxygen inhalation, and arterial reconstruction //Surgery. - 1988. - V. 103. - N 2. - P. 193–198.
133. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes //Diabetologia. -

2001. - V. 44. - P. 14–21.
134. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2016 update: A Report from the American Heart Association //Circulation. - 2016. - V. 133. - N 4. - P. 447–454.
135. Mrowietz C., Franke R.P., Pindur G., et al. Reference range and variability of Laser-Doppler-Fluxmetry //Clinical Hemorheology and Microcirculation. - 2017. - V. 67. - N 3–4. - P. 347–353.
136. Neubauer-Geryk J., Kozera G.M., Wolnik B., et al. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in later-onset type 1 diabetes //Diabetes Care. - 2013. - V. 36. - N 4. - P. 950–956.
137. Neubauer-Geryk J., Hoffmann M., Wielicka M., et al. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 1 //Postepy Dermatologii i Alergologii. – 2019a. - V. 36. - N 3. - P. 247–254.
138. Neubauer-Geryk J., Hoffmann M., Wielicka M., et al. Current methods for the assessment of skin microcirculation: Part 2 //Postepy Dermatologii i Alergologii. – 2019b. - V. 36. - N 4. - P. 377–381.
139. Newton D.J., Belch J.J.F. Assessment of microvascular endothelial function in human skin //Clinical Science. - 2001. - V. 101. - P. 567–572.
140. Nichols G.A., Brown J.B. The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes //Diabetes Care. - 2002. - V. 25. - N 3. - P. 482–486.
141. Ninet J., Fronck A. Cutaneous postocclusive reactive hyperemia monitored by Laser Doppler Flux metering and skin temperature //Microvascular Research. - 1985. - V. 30. - N 1. - P. 125–132.
142. Ocampo-Garza S.S., Villarreal-Alarcón M.A., Villarreal-Treviño A. V., et al. Capillaroscopy: A Valuable Diagnostic Tool //Actas Dermo-Sifiliograficas. - 2019. - V. 110. - N 5. - P. 347–352.
143. Ochoa J.L., Yarnitsky D., Marchettini P., et al. Interactions between sympathetic vasoconstrictor outflow and C nociceptor-induced antidromic vasodilatation //Pain. - 1993. - V. 54. - N 2. - P. 191–196.

144. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina //International Journal of Cardiology. - 2018. - V. 250. - P. 16–20.
145. Ovadia-Blechman Z., Avrahami I., Weizman-Shammai E., et al. Peripheral microcirculatory hemodynamic changes in patients with myocardial ischemia //Biomedicine and Pharmacotherapy. - 2015. - V. 74. - P. 83–88.
146. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on «coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease» //Cardiovascular Research. - 2020. - V. 116. - N 4. - P. 741–755.
147. Papa G., Spazzapan L., Pangos M., et al. Compared to coverage by STSG grafts only reconstruction by the dermal substitute Integra® plus STSG increases TcPO<sub>2</sub> values in diabetic feet at 3 and 6 months after reconstruction //Giornale di Chirurgia. - 2014. - V. 35. - N 5–6. - P. 141–145.
148. Park D., Hwang J., Jang K., et al. Use of Laser Doppler Flowmetry for Estimation of the Depth of Burns //Plastic and Reconstructive Surgery. - 1998. - V. 101. - N 6. - P. 1516–1523.
149. Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Bouskela E., et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. //Brazilian journal of medical and biological research. - 1987. - V. 20. - N 6. - P. 777–780.
150. Rajan V., Varghese B., Leeuwen T.G. Van, et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry //Lasers in Medical Science. - 2009. - V. 24. - N 2. - P. 269–283.
151. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Greer I.A., et al. Factors critical to iontophoretic assessment of vascular reactivity: implications for clinical studies of endothelial dysfunction. //Journal of cardiovascular pharmacology. - 2002. - V. 39. - N 1. - P. 9–17.
152. Raposio E., Bertozzi N., Moretti R., et al. Laser doppler flowmetry and transcutaneous oximetry in chronic skin ulcers: A comparative evaluation

- //Wounds. - 2017. - V. 29. - N 7. - P. 190–195.
153. Rosato E., Borghese F., Pisarri S., et al. Laser Doppler perfusion imaging is useful in the study of Raynaud's phenomenon and improves the capillaroscopic diagnosis //Journal of Rheumatology. - 2009. - V. 36. - N 10. - P. 2257–2263.
154. Rossi M., Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease //Biomedicine and Pharmacotherapy. - 2004. - V. 58. - N 8. - P. 427–431.
155. Roustit M., Blaise S., Millet C., et al. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry //Microvascular Research. - 2010. - V. 79. - N 2. - P. 102–108.
156. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods //Microcirculation. - 2012. - V. 19. - N 1. - P. 47–64.
157. Roustit M., Cracowski J.L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation //Trends in Pharmacological Sciences. - 2013. - V. 34. - N 7. - P. 373–384.
158. Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases //Physiological Reviews. - 2020. - V. 100. - N 1. - P. 407–461.
159. Schlager O., Gschwandtner M.E., Herberg K., et al. Correlation of infrared thermography and skin perfusion in Raynaud patients and in healthy controls //Microvascular Research. - 2010. - V. 80. - N 1. - P. 54–57.
160. Schmiedel O., Nurmikko T.J., Schroeter M.L., et al. Alpha adrenoceptor agonist-induced microcirculatory oscillations are reduced in diabetic neuropathy //Microvascular Research. - 2008. - V. 76. - N 2. - P. 124–131.
161. Sena C.M., Pereira A.M., Seica R. Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease //Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. - 2013. - V. 1832. - N 12. - P. 2216–2231.
162. Shin J.Y., Yi H.S. Diagnostic accuracy of laser Doppler imaging in burn depth assessment: Systematic review and meta-analysis //Burns. - 2016. - V. 42. - N 7. - P. 1369–1376.

163. Sikorski B.L., Malukiewicz G., Stafiej J., et al. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy //Mediators of Inflammation. - 2013. - V. 2013. - P. 1–12.
164. Simionescu M., Simionescu N., Palade G.E. Morphometric data on the endothelium of blood capillaries //Journal of Cell Biology. - 1974. - V. 60. - N 1. - P. 128–152.
165. Sivanandam S., Anburajan M., Venkatraman B., et al. Medical thermography: A diagnostic approach for type 2 diabetes based on non-contact infrared thermal imaging //Endocrine. - 2012. - V. 42. - N 2. - P. 343–351.
166. Souza E.G., Lorenzo A. De, Huguenin G., et al. Impairment of systemic microvascular endothelial and smooth muscle function in individuals with early-onset coronary artery disease: Studies with laser speckle contrast imaging //Coronary Artery Disease. - 2014. - V. 25. - N 1. - P. 23–28.
167. Spronk P.E., Zandstra D.F., Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation //Critical Care. - 2004. - V. 8. - N 6. - P. 462–468.
168. Stiefel P., Moreno-Luna R., Vallejo-Vaz A.J., et al. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by Laser-Doppler flowmetry? //Coronary Artery Disease. - 2012. - V. 23. - N 1. - P. 57–61.
169. Strain W.D., Chaturvedi N., Hughes A., et al. Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: The role of blood pressure //Journal of Hypertension. - 2010. - V. 28. - N 5. - P. 952–958.
170. Stücker M., Steinberg J., Memmel U., et al. Differences in the two-dimensionally measured laser Doppler flow at different skin localisations //Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology. - 2001. - V. 14. - N 1. - P. 44–51.
171. Taylor A.E., Moore T.M. Capillary fluid exchange //American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education. - 1999. - V. 22. - N 1. - P. 203–210.
172. Tee G.B.Y., Rasool A.H.G., Halim A.S., et al. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time //Journal of

- Pharmacological and Toxicological Methods. - 2004. - V. 50. - N 1. - P. 73–78.
173. Tesselaar E., Nezirevic Dernroth D., Farnebo S. Acute effects of coffee on skin blood flow and microvascular function //Microvascular Research. - 2017. - V. 114. - P. 58–64.
174. Tibirica E., Souza E.G., Lorenzo A. De, et al. Reduced systemic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease //Microvascular Research. - 2015. - V. 97. - P. 105–108.
175. Tibirica E., Lorenzo A. De, Oliveira G.M.M. de. Microcirculation and cardiovascular diseases //Arquivos Brasileiros de Cardiologia. - 2018. - V. 111. - N 2. - P. 120–121.
176. Tooke J.E. Peripheral microvascular disease in diabetes //Diabetes Research and Clinical Practice. - 1996. - V. 30. - P. 61–65.
177. Triantafyllou A., Anyfanti P., Triantafyllou G., et al. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals //Journal of the American Society of Hypertension. - 2016. - V. 10. - N 8. - P. 640–646.
178. Verri V., Brandao A.A., Tibirica E. Penile microvascular endothelial function in hypertensive patients: Effects of acute type 5 phosphodiesterase inhibition //Brazilian Journal of Medical and Biological Research. - 2018. - V. 51. - N 3. - P. 1–10.
179. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., et al. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. //Diabetes care. - 2001. - V. 24. - N 8. - P. 1468–1475.
180. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction //Diabetes technology & therapeutics. – 2001. – V. 3. – N 1. – P. 29-50.
181. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy //Circulation. - 2007. - V. 115. - N 3. - P. 387–397.
182. Vischer A.S., Burkard T. Principles of blood pressure measurement – current techniques, office vs ambulatory blood pressure measurement //Hypertension: from basic research to clinical practice. - 2017. - P. 85–96.

183. Volpe C.M.O., Villar-Delfino P.H., Anjos P.M.F. Dos, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article //Cell Death and Disease. - 2018. - V. 9. - N 2. - P. 1–9.
184. Waha S. De, Patel M.R., Granger C.B., et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: An individual patient data pooled analysis from seven randomized trials //European Heart Journal. - 2017. - V. 38. - N 47. - P. 3502–3510.
185. Walloe L. Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control //Temperature. - 2016. - V. 3. - N 1. - P. 92–103.
186. Wang H., Naghavi M., Allen C., et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 //The Lancet. - 2016. - V. 388. - N 10053. - P. 1459–1544.
187. Waszczykowska A., Gos R., Waszczykowska E., et al. Assessment of skin microcirculation by laser Doppler flowmetry in systemic sclerosis patients //Postepy Dermatologii i Alergologii. - 2014. - V. 31. - N 1. - P. 6–11.
188. Wiernsperger N., R. Rapin J. Microvascular Diseases: Is A New Era Coming? //Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. - 2012. - V. 10. - N 2. - P. 167–183.
189. Wilkin J.K. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. //The American journal of physiology. - 1986. - V. 250. - N 5. - P. 765–768.
190. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) //Blood Pressure. - 2018. - V. 27. - N 6. - P. 314–340.
191. Wilson R.H., Nadeau K.P., Jaworski F.B., et al. Review of short-wave infrared spectroscopy and imaging methods for biological tissue characterization //Journal of Biomedical Optics. - 2015. - V. 20. - N 3. - P. 030901.

192. World Health Organization. Cardiovascular Diseases [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/> (дата обращения: 03.06.2020).
193. World Health Organization. Diabetes [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) (дата обращения: 03.06.2020).
194. World Health Organization. WHO - The top 10 causes of death [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 03.06.2020).
195. Wright C.I., Kroner C.I., Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation //Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. - 2006. - V. 54. - N 1. - P. 1–25.
196. Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway //Animal Models and Experimental Medicine. - 2018. - V. 1. - N 1. - P. 7–13.
197. Young J.D., Cameron E.M. Dynamics of skin blood flow in human sepsis //Intensive Care Medicine. - 1995. - V. 21. - N 8. - P. 669–674.
198. Yvonne-Tee G.B., Rasool A.H.G., Halim A.S., et al. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin //Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. - 2005. - V. 52. - N 2. - P. 286–292.
199. Yvonne-Tee G.B., Ghulam Rasool A.H., Halim A.S., et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses //Clinical Hemorheology and Microcirculation. - 2006. - V. 34. - N 4. - P. 457–473.
200. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlager H., et al. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis //Circulation. - 1991. - V. 84. - N 5. - P. 1984–1992.