

## **ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННЫХ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ *IN VIVO***

Д.А. Рогаткин

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, Москва

В лекции рассматриваются физические принципы современных неинвазивных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Приводятся сравнительные примеры получаемых с их помощью данных при проведении функциональных нагрузочных тестов на систему микроциркуляции крови. Обсуждаются вопросы информативности и сопоставимости результатов таких измерений. В качестве базового опорного метода подробно рассмотрен метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и его приборные реализации. Описаны существующие подходы и пробелы в его теоретическом обосновании. Показано, как последние достижения в развитии теоретических основ ЛДФ позволили обосновать перспективу проведения измерений на основе простого метода спектрометрии флуктуации интенсивности, что, в свою очередь, указывает и на вероятную общность всех остальных рассматриваемых оптических технологий в плане оценки амплитуды низкочастотных флуктуаций среднего уровня регистрируемых сигналов в каждом из рассматриваемых методов.

Ключевые слова: *излучение, длина волны, доплеровский сдвиг частоты, лазерная доплеровская флоуметрия, спектрометрия, температура, рассеяние, флуктуации, спеклы, диагностика, кровь, микроциркуляция, микрогемодинамика*

### **Введение**

Под микрогемодинамикой в широком смысле понимают биофизические законы, механизмы и процессы движения крови по мелким кровеносным сосудам – артериолам, венулам, артериовенулярным анастомозам (шунтам), капиллярам и т.д. Эти процессы имеют свои особенности в сравнении с центральной гемодинамикой. С функциональной точки зрения главным регулятором локального микрокровотока являются мелкие артериолы диаметром 10–15 мкм [1]. Они имеют сравнительно толстую гладкомышечную стенку, поэтому их диаметр может меняться в широких

пределах, чем и обеспечивается общая локальная модуляция притока крови [2, 3]. В месте отхождения капилляров от терминальных артериол (метартериол) уже нет непрерывного мышечного слоя, но имеются одиночные гладкомышечные клетки, получившие функциональное название прекапиллярные сфинктеры, которые управляют потоком крови через капилляры [4]. Их часто выделяют и рассматривают как отдельный структурно-функциональный элемент микроциркуляторного русла кровообращения вследствие их организующей роли в формировании капиллярного кровотока, его обменно-транспортной и терморегуляторной

функций [1, 4, 5]. В целом, термины “микродинамика” и “микроциркуляция крови” могут считаться синонимами, а указанная совокупность мелких сосудов совместно с элементами управления их работой имеет еще и отдельное название – система микроциркуляции крови (СМЦК).

Процессы микроциркуляции стали рассматриваться в физиологии кровообращения как отдельное явление примерно с середины 1950-х гг. С тех пор актуальность исследования и диагностики нарушений микродинамики в СМЦК была подтверждена многими научными публикациями [2, 3, 5–7 и др.]. С нарушениями микроциркуляции ассоциированы многие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, вибрационная болезнь (синдром Рейно) и другие. При этом многие из них в виде дисфункций микродинамики проявляются уже на ранних стадиях, а сами нарушения микроциркуляции могут быть не только вторичными, но и являться первопричиной заболеваний, сильно определяя в дальнейшем их исход [2, 3]. Поэтому совершенствование методов исследования СМЦК представляет собой одно из интересных и перспективных направлений для теоретической и практической медицины [6–9].

До последнего времени задачи исследования СМЦК *in vivo* не входили напрямую в задачи классической функциональной диагностики ввиду отсутствия необходимого оборудования. До конца 1980-х основными инструментальными методами исследования СМЦК были либо инвазивные методы лабораторного биохимического анализа, например, газов крови, либо морфологические методы и методы прижизненной биомикроскопии с импульсной (скоростной) фото- и киносъемкой [1, 4, 10]. Появление на рубеже XX–XXI веков доступных оптических, в том числе и лазерных инструментов для неинвазивной диагностики дало такие возможности. Широкое распространение получили методы видеокапилляроскопии, фотоплетизмографии, лазерной доплеровской флоуметрии, оптической тканевой оксиметрии, тепловой инфракрасной визуализации и др.\* [11–15].

\* Иногда сюда относят и ультразвуковые доплеровские системы на частотах более 5 МГц (20–25 МГц), например, российский прибор “МИНИМАКС-ДОПЛЕР-К” ([www.minimax.ru](http://www.minimax.ru)). Однако длина волны такого УЗ излучения в биологических тканях и средах составляет порядка 70 мкм, что не позволяет в полной мере изучать работу мелких артериол, венул и капилляров

Это открыло путь к неинвазивной объективизации работы СМЦК в реальном времени и к потенциальной возможности раннего выявления дисфункций микроциркуляции, что может способствовать более раннему назначению (коррекции) необходимой терапии по индивидуальным показателям [6].

Однако пока еще все эти методы находятся на этапе развития, не аттестованы как измерительные технологии, имеют низкую воспроизводимость результатов и другие недостатки, что ограничивает или делает в принципе невозможным пока их применение в практической медицине. Знание и понимание физических основ этих методов – первое и необходимое условие для их совершенствования и доведения до клиники.

Цель данной лекции – дать специалистам по медицинской физике материал для более подробного знакомства с физическими принципами этих диагностических методов.

Здесь анализируются физические принципы основных современных оптических методов прижизненного исследования микродинамики – лазерной доплеровской флоуметрии, лазерного спекл-контрастного анализа и визуализации, функциональной фотоплетизмографии и инфракрасной термографии и визуализации. Приводятся сравнительные примеры получаемых с их помощью результатов при проведении функциональных нагрузочных тестов на СМЦК. В лекции не рассматривается метод видеокапилляроскопии [11], являющийся современным продолжением стандартных методов биомикроскопии и кинофотосъемки, т.к. он, по мнению автора, имеет простое и понятное физическое толкование. В качестве же компенсации приводятся сведения о недавно разработанном новом методе спектрометрии флуктуаций интенсивности, имеющем потенциал стать наиболее массовым методом среди всех обозначенных выше и, частично, объединить идеологически все эти методы в единую диагностическую концепцию.

## Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является сегодня основной технологией для изучения процессов микродинамики. С физической точки зрения ЛДФ основана на регистрации доплеровского сдвига частоты

оптического излучения на движущихся формах элементов крови (ФЭК) при лазерном зондировании живых биотканей (*in vivo*). Поскольку скорость движения крови даже по крупным сосудам, не говоря уже о СМЦК, мала, то мал и доплеровский сдвиг частоты. Его можно обнаружить лишь методом гетеродина при регистрации низкочастотных биений исходной и доплеровской компонент излучения. Это становится возможным благодаря тому, что в ЛДФ всегда регистрируется суммарный оптический сигнал, обратно рассеянный как от движущихся ФЭК (главным образом эритроцитов) – поле  $E_d$  с доплеровским сдвигом частоты  $\omega_d$ , так и от неподвижных клеточных неоднородностей внутри мягкой клеточной биоткани – поле  $E_s$  на исходной частоте зондирующего лазерного излучения  $\omega_0$  (рис. 1). Как было показано Боннером и Носселем в их классической работе [16], ставшей с тех пор признанной теоретической основой ЛДФ, суммируясь на фотоприемнике, эти два сигнала образуют низкочастотные биения с частотами  $\omega_d$ , среднестатистическая частота которых  $\langle \omega \rangle$  прямо пропорциональна средней скорости  $\langle V \rangle$  движения ФЭК в СМЦК.

Пояснить математически это можно так. Если представить исходное, падающее на биоткань оптическое поле  $E_0$  (рис. 1) в виде:

$$E_0(t) = A_0 e^{j\omega_0 t}, \quad (1)$$

где  $A_0$  – амплитуда падающего поля,  $\omega_0$  – его круговая частота;  $t$  – время;  $j = \sqrt{-1}$ ; опорное поле, обратно рассеянное от неподвижных структур ткани  $E_s$ , в виде:

$$E_s(t) = A_s e^{j\omega_0 t}, \quad (2)$$

где:  $A_s$  – амплитуда рассеянного опорного поля  $E_s$ , а обратно рассеянное от ткани и претерпевшее доплеровский сдвиг частоты поле  $E_d$  как:

$$E_d(t) = A_d e^{j(\omega_0 + \omega_d)t}, \quad (3)$$

где:  $A_d$  – амплитуда обратно рассеянного от движущихся ФЭК поля,  $\omega_d$  – доплеровский сдвиг частоты, то на фотоприемнике суммарный сигнал может быть записан в виде:

$$E_\Sigma(t) = E_s(t) + E_d(t) = A_s e^{j\omega_0 t} + A_d e^{j(\omega_0 + \omega_d)t}. \quad (4)$$

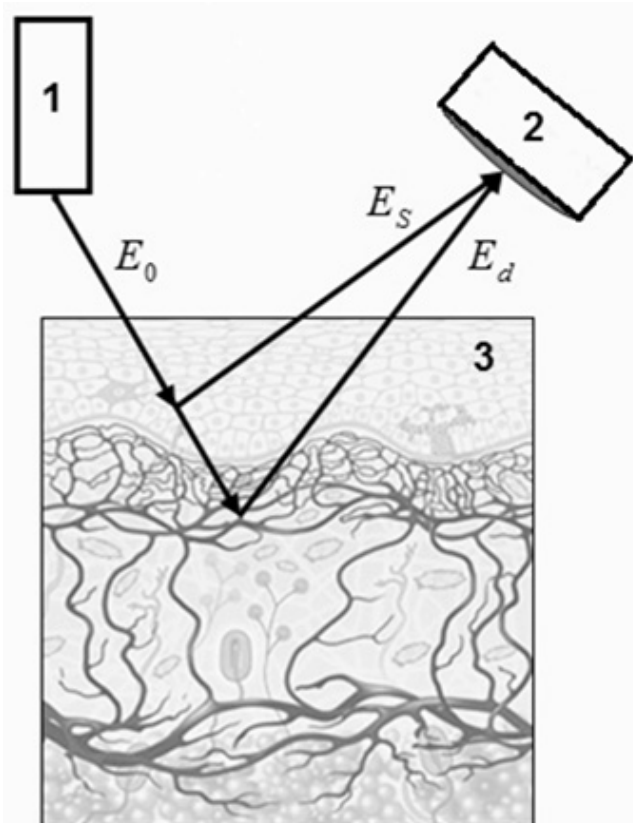


Рис. 1. Схема формирования сигнала биений в ЛДФ: 1 – зондирующий источник излучения (лазер), 2 – фотоприемник, 3 – тестируемый участок биологического объекта с фрагментом СМЦК

Вследствие квадратичности фотоприемника он даст фототок  $i(t)$  с биениями на разностной частоте  $\omega_d$ :

$$i(t) \sim |E_\Sigma(t)|^2 = A_s^2 + A_d^2 + 2A_s A_d \cos \omega_d t. \quad (5)$$

Спектральная плотность фототока  $i(t)$  – квадратичного суммарного сигнала  $|E_\Sigma(t)|^2$  – может быть теоретически определена с помощью известного преобразования Фурье [17]:

$$G_E(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} |E_\Sigma(t)|^2 e^{-j\omega t} dt = (A_s^2 + A_d^2)\delta(\omega) + 2A_s A_d \delta(\omega - \omega_d), \quad (6)$$

где  $G_E(\omega)$  – спектральная плотность квадратичного суммарного сигнала,  $\delta(x)$  – дельта-функция. Поскольку

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(x) dx = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{0-\varepsilon}^{0+\varepsilon} \delta(x) dx = 1, \quad (7)$$

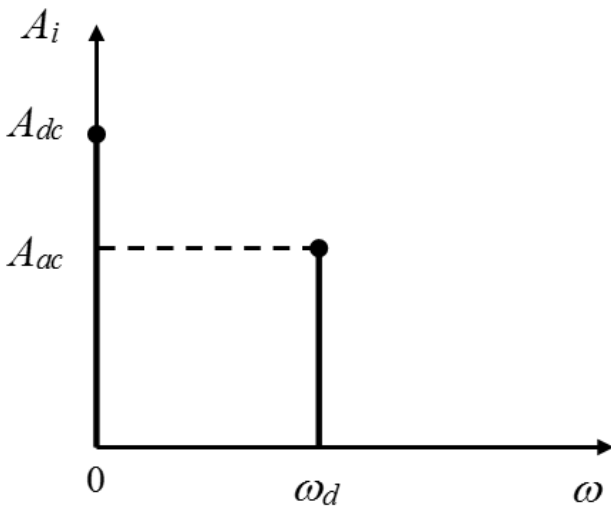


Рис. 2. Дискретный спектр биений двух сигналов

спектральная плотность  $G_s(\omega)$  по (6) представляет собой дискретный (линейчатый) спектр из двух линий (рис. 2). Первая линия с амплитудой  $A_{dc} = A_s^2 + A_d^2$  – постоянная компонента фототока, вторая линия с амплитудой  $A_{ac} = 2A_s A_d$  – его переменная составляющая, отражающая биения полей.

Однако в СМЦК движущиеся ФЭК имеют не одну скорость, а набор скоростей, который при теоретическом описании необходимо как-то характеризовать статистическим распределением частиц по скоростям, например, распределением Максвелла [18]:

$$dF(V) = \frac{\sqrt{2}V^2}{\sigma_v^3 \sqrt{\pi}} \cdot \exp(-V^2/2\sigma_v^2) dV, \quad (8)$$

где  $V$  – скорость частиц,  $\sigma_v$  – среднее квадратическое отклонение. Плотность такого распределения (рис. 3) имеет вид:

$$f(V) = \frac{\sqrt{2}V^2}{\sigma_v^3 \sqrt{\pi}} \cdot \exp(-V^2/2\sigma_v^2). \quad (9)$$

Она также может быть выражена через наиболее вероятное значение скорости  $V_m = \sqrt{2}\sigma_v$ , или через среднее  $\langle V \rangle = 2V_m / \sqrt{\pi}$ .

В [16] использовалось распределение Гаусса, но это не сильно меняет основной результат и вывод: вместо идеализированного линейчатого спектра (рис. 2) для достаточно большой группы частиц, движущихся с разными скоростями, возникает сплошной спектр биений в низкочастотной области, определяю-

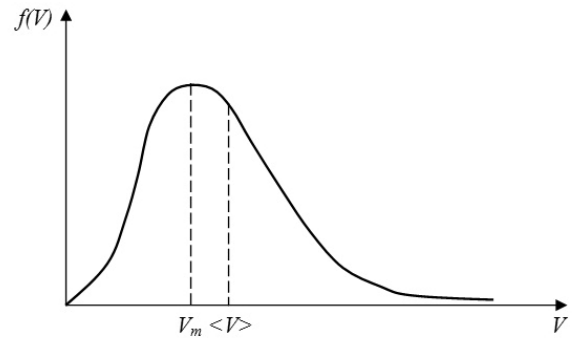


Рис. 3. Функция плотности распределения Максвелла по скоростям движения ФЭК

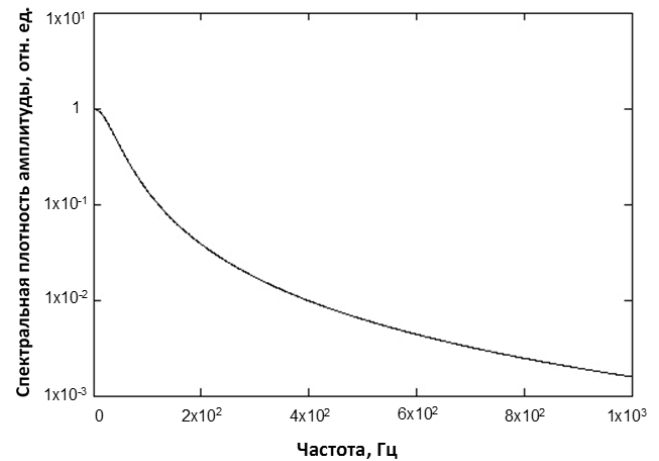


Рис. 4. Спектральная плотность амплитуды колебаний фототока

щий спектральную плотность амплитуды фототока (рис. 4).

Фототок в этом случае фактически становится зависимой от времени случайной величиной [19], в связи с чем использовать преобразование Фурье (6) становится проблематично, но открывается возможность спектральную плотность мощности фототока  $P(\omega)$  выразить через его автокорреляционную функцию согласно известной теореме Винера–Хинчина [20, 21]:

$$P(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} \langle i(t)i(t+\tau) \rangle e^{-j\omega\tau} d\tau. \quad (10)$$

Используя (10) и опираясь на общую теорию спектроскопии оптических биений [21], в [16] авторы показали, что средняя нормированная частота  $\langle \omega \rangle$  флуктуаций мощности  $i(t)$ ,

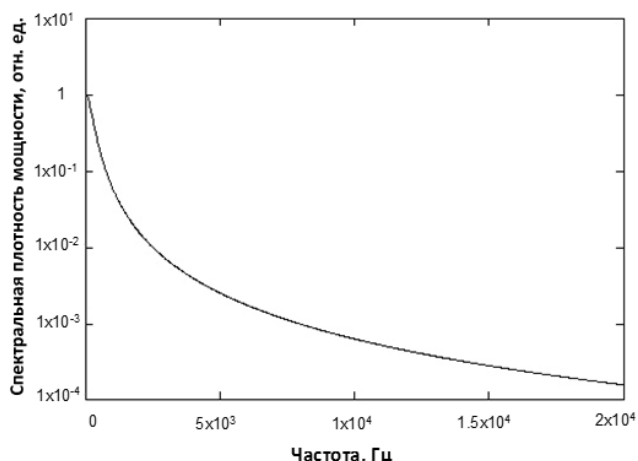


Рис. 5. Спектральная плотность мощности фототока, регистрируемого при ЛДФ

определяемая через нормированный первый момент  $P(\omega)$  как:

$$\langle \omega \rangle = \frac{1}{\langle i(t) \rangle^2} \int_{-\infty}^{\infty} \omega |P(\omega)| d\omega, \tag{11}$$

прямо пропорциональна средней скорости движения ФЭК:

$$\langle \omega \rangle = \frac{\sqrt{\langle V^2 \rangle} \beta}{\sqrt{12} \psi a} f(\bar{m}), \tag{12}$$

где:  $\beta$  – коэффициент, зависящий от когерентности оптических сигналов на поверхности детектора ( $0 < \beta < 1$ ),  $\psi$  – эмпирический коэффициент формы движущихся ФЭК,  $a$  – радиус среднего сферического рассеивателя, сформированного ФЭК,  $\bar{m}$  – средняя кратность рассеяния света на движущихся ФЭК,  $f(\bar{m})$  – корректирующая функция, которая линейно зависит от объема крови в детектируемой области для  $\bar{m} \ll 1$ , или меняется как квадратный корень из объема крови при  $\bar{m} \gg 1$ .

Это выражение (12), по сути, и является с момента выхода в свет статьи [16] базовым теоретическим обоснованием применимости в медицине метода ЛДФ для оценки параметров микрогемодинамики. Необходимо отдельно подчеркнуть, что  $P(\omega)$  по (10) характеризует не спектр флуктуаций амплитуды фототока (рис. 4), а спектр флуктуаций его мощности, т.е. величины, квадратичной по отношению к  $i(t)$ . Спектральная плотность мощности  $P(\omega)$  по своему распределению подобна распределению плотности флуктуации амплитуды (рис. 4), но занимает существенно более широкий диапа-

зон частот (рис. 5). Для ее оценки прибор должен содержать дополнительный квадратичный преобразователь [22].

Нормированная автокорреляционная функция второго порядка, входящая в (11):

$$g^{(2)}(\tau) = \frac{\langle i(t)i(t+\tau) \rangle}{\langle i(t) \rangle^2}, \tag{13}$$

где  $\langle i(t) \rangle^2$  – среднее (постоянное) значение мощности фототока, для случайного Гауссова процесса может быть выражена через нормированную автокорреляционную функцию первого порядка – функцию корреляции поля – согласно известному соотношению Зигерта (Siegert) [21]:

$$g^{(2)}(\tau) = 1 + \beta_g |g^{(1)}(\tau)|^2, \tag{14}$$

где  $g^{(1)}(\tau) = \frac{\langle E_x^*(t)E_x(t+\tau) \rangle}{\langle E_x(t) \rangle^2}$  – нормированная

функция автокорреляции суммарного поля на фотодетекторе первого порядка,  $\beta_g$  – фактор геометрии освещения и приема излучения, зависящий от когерентности поля.

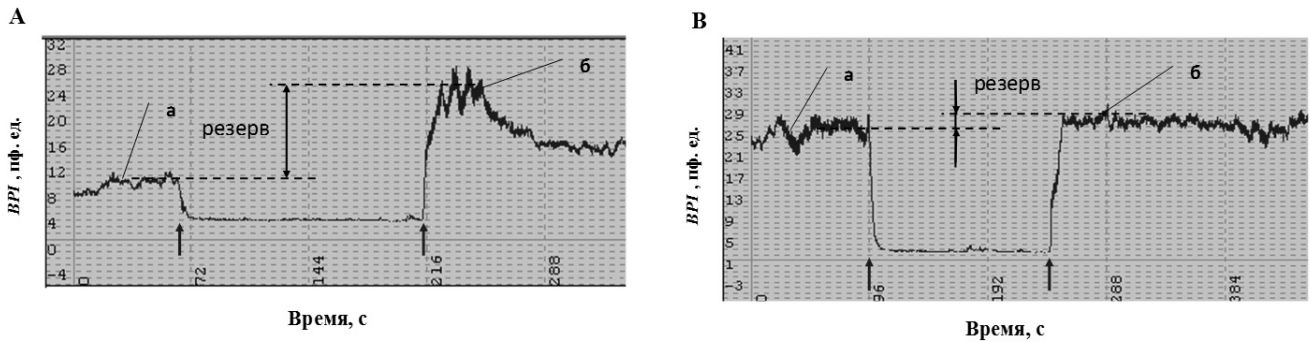
Выражения (9)–(14) полностью математически описывают рассматриваемую задачу и позволяют показать, что регистрация и обработка спектральной плотности мощности фототока  $P(\omega)$  для схемы с гетеродинированием полей на фотоприемнике и с вычислением нормированного первого момента  $P(\omega)$  в диапазоне частот  $[\omega_1, \omega_2]$  (обычно 30 Гц – 30 кГц) с коэффициентом размерности  $k_0$

$$BPI = \frac{k_0}{\langle i(t) \rangle^2} \int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega P(\omega) d\omega \tag{15}$$

позволяет получать сигнал  $BPI$ , пропорциональный (с коэффициентом пропорциональности  $k$ ) для модели однократного рассеяния ( $\bar{m} \leq 1$ ) произведению количества эритроцитов  $N_{ep}$  на среднюю скорость их движения по сосудам:

$$BPI \approx k N_{ep} \langle V \rangle. \tag{16}$$

Таким образом, при ЛДФ оценивается не сам доплеровский сдвиг частоты или скорость кровотока, а некий интегральный параметр  $BPI$ , измеряемый в условных перфузионных (пф) единицах – индекс или показатель микроциркуляции. В англоязычной литературе он носит разные синонимичные названия: индекс



**Рис. 6.** Определение типа микрогемодинамики и резерва кровотока по данным окклюзионного теста. Стрелками отмечено начало и конец окклюзии плечевых артерий. (а) – начальный (базовый) уровень перфузии; (б) – постокклюзионная реактивная гиперемия. (А) – спастический тип микрогемодинамики; (В) – гиперемический тип микрогемодинамики

перфузии крови (*blood perfusion index*), просто перфузия (*perfusion*) или поток крови (*blood flow*). Параметр  $BPI$  является в общем случае функцией времени  $t$ , т.к. от времени зависят  $N_{эр}$  и  $\langle V \rangle$ . Он сильно подвержен индивидуальным физиологическим реакциям и может варьировать в широких пределах в течение суток даже у одного и того же пациента [6, 8]. Если использовать базовый тест, т.е. просто оценивать средний уровень  $M$  показателя  $BPI(t)$  за интервал времени измерений  $T=1-6$  мин (типичные времена в большинстве стандартных методик [5]), что математически выражается интегрированием:

$$M = \frac{1}{T} \int_0^T BPI(t) dt, \quad (17)$$

где  $M$  – средний уровень показателя микроциркуляции за интервал времени  $T$ , а также оценивать коэффициент вариации  $K_{BPI}$ , равный

$$K_{BPI} = \frac{\sigma_M}{M}, \quad (18)$$

где  $\sigma_M$  – среднеквадратическое отклонение  $BPI(t)$  от  $M$  за интервал времени наблюдения  $T$ , то далеко не всегда можно найти разницу в  $M$  или  $K_{BPI}$  по сравнению с нормой даже для пациентов с ярко выраженными нарушениями микроциркуляции [8].

Т.е. базовый тест в ЛДФ оказывается не информативным. Более информативными оказываются показатели, характеризующие особенности функционирования различных регуляторных механизмов микрогемодинамики – гуморального, нейrogenного, метаболического,

эндотелиального [1]. Они выявляются с помощью ЛДФ методом целевых функциональных нагрузочных тестов на СМЦК – теста с артериальной окклюзией, тепловой и холодной пробы, ортостатического теста и т.д. [5, 6, 8]. Именно функциональные исследования позволяют нивелировать сильную индивидуальную вариабельность базового уровня  $BPI(t)$  и вычленять дисфункции микроциркуляции. Например, тест с плечевой артериальной окклюзией на функцию эндотелия сосудов (рис. 6) позволяет количественно определять резерв капиллярного кровотока и оценивать тип микрогемодинамики [15].

Методика выполнения окклюзионного теста достаточно проста [13]. При обследовании верхних конечностей измерения проводятся обычно в области предплечья или внутренней поверхности проксимальных фаланг второго или третьего пальцев. Запись показателей осуществляется в положении сидя, кисть – на уровне сердца, рука лежит на столе (рис. 7). Температура окружающей среды  $+20...22^\circ\text{C}$ . Перед закреплением датчика испытуемому надевают на плечо манжету от стандартного тонометра. Затем крепится датчик прибора и включается запись показателей. После записи в течение 60–90 с базового уровня  $BPI(t)$  быстро накачивается воздух в манжету до давления 280...300 мм рт.ст., которое полностью перекрывает артериальный кровоток. В момент пережатия артерий поступление крови в конечность прекращается и наступает искусственно вызванная ишемия. При продолжении непрерывной записи показателей артериальная окклюзия поддерживается в

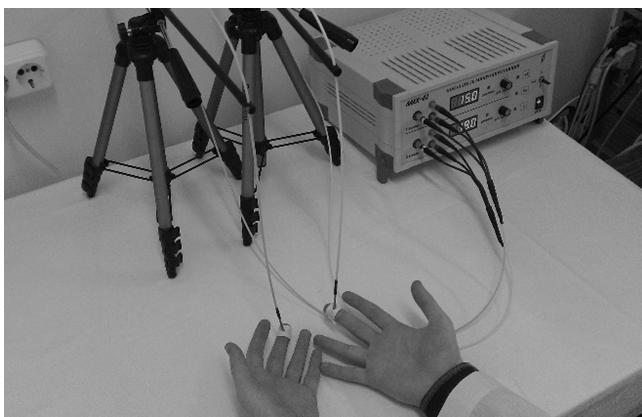


Рис. 7. Исследование микрогемодинамики с помощью ЛДФ-прибора “ЛАКК-022” (РФ)

течение 2,5–3 минут. По истечении этого времени давление в манжете резко сбрасывается, а запись показателей продолжают еще в течение 3–4 мин. По окончании окклюзии (в момент декомпрессии) кровоток в артериях восстанавливается и в тканях развивается реактивная постокклюзионная гиперемия с максимальным заполнением свежей кровью всех работоспособных мелких сосудов и капилляров. Изменение объемного кровенаполнения кожи от средних значений до компрессии до максимальных в процессе реактивной гиперемии характеризует так называемый *резерв* капиллярного кровотока. Окклюзионный тест достаточно наглядный и легко стандартизуемый по своим параметрам, поэтому он часто применяется с разными оптическими диагностическими методами, в том числе и в сравнительном плане (см. далее).

Аналогичную информацию по существующим представлениям о механизмах регуляции микрогемодинамики может дать спектральный или вейвлет-анализ низкочастотных флуктуаций параметра  $BPI(t)$ . Считается [5, 9 и др.], что часть регуляторных механизмов, такие как эндотелиальный, миогенный, нейрогенный и дыхательный, вносят значимый ритмический вклад в динамику перфузии крови в тканях. Каждый вносит свои собственные низкочастотные “ритмы” в регистрируемый  $BPI(t)$ , поэтому частотный анализ  $BPI(t)$  на частотах до 1 Гц позволяет оценивать еще и различные физиологические особенности регуляции микроциркуляции. Хотя в [9] недавно и было показано, что подавляющий вклад в низкочастотные флуктуации  $BPI(t)$  во всех частотных диа-

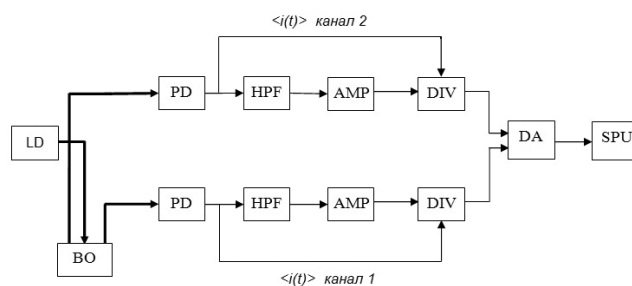


Рис. 8. Блок-диаграмма дифференциальной схемы ЛДФ-приборов серии “ЛАКК”: LD – лазерный диод, BO – биологический объект, PD – фотодетектор (фотодиод), HPF – фильтр высокой частоты, AMP – усилитель, DIV – делитель и квадратичный преобразователь, DA – дифференциальный усилитель, SPU – система обработки и вычисления индекса микроциркуляции по формуле (18)

пазонах вносят гармоники дыхательного ритма и вариабельность кардиоритма, важным преимуществом ЛДФ в этом плане является потенциальная возможность получения *in vivo* всего спектра ритмических процессов в микрососудах, от пульсовых до циркадных.

Приборы – лазерные доплеровские флоуметры, реализующие данную технологию, в большинстве своем содержат полупроводниковый лазер (лазерный диод) для формирования узкополосного когерентного зондирующего излучения и оптические волокна для доставки излучения к зоне обследования и обратно (рис. 7). Длина волны излучения выбирается в районе изобестических точек гемоглобина, обычно в районе 780–810 нм, для исключения влияния на результаты измерений процессов его оксигенации/деоксигенации [13]. Глубина зондирования при этом составляет порядка 1–3 мм для тканей с разным кровенаполнением. Чем меньше крови в ткани, тем из более глубоких слоев можно получить полезный сигнал.

Для минимизации влияния шума и внешней засветки в приборах часто применяется так называемая дифференциальная схема измерений Нильсона с двумя идентичными каналами [20]. В частности, российские приборы серии ЛАКК используют такую дифференциальную схему по американскому патенту US 4,476,875 (рис. 8).

В этой схеме после фотодетекторов PD сигнал разветвляется на два пути. По прямому пути сигнал фильтруется в диапазоне (примерно) 30 Гц – 30 кГц, усиливается и таким

образом формируется переменная компонента фототока  $i_{ac}(t)$ , а параллельно по обводному пути, согласно существующим представлениям, постоянная компонента  $i_{dc} = \langle i(t) \rangle$  поступает в делитель DIV для нормировки  $i_{ac}(t)$ . Типовое соотношение постоянной и переменной составляющих фототока после PD равно 1000:1, т.е. при уровнях, например, постоянного сигнала  $\sim 3$  В на измерительном резисторе в 1 Ом, переменный сигнал биений будет составлять по амплитуде около 3 мВ. Поэтому  $i_{ac}(t)$  требует дополнительного усиления в усилителе AMP для достижения соизмеримости с  $i_{dc}$ , а стабильность излучения лазера и его модовый состав должны быть таковы, чтобы не вносить существенных помех в  $i_{ac}(t)$  при указанных уровнях сигналов.

Как видим, схема прибора оказывается сложной и дорогой за счет лазера и оптических волокон, а также чувствительной к малейшим колебаниям волокна. От вибрации волокна возникают артефакты в записи  $BPI(t)$ , которые ограничивают использование прибора для диагностики пациента в движении. Качественные функциональные тесты с физическими упражнениями с таким приборным оснащением не выполнимы. Кроме того, как показали последние исследования, такая схема порождает ложные спектры (гармоники) в  $i_{ac}(t)$ , что сказывается не только на частотных характеристиках  $BPI(t)$  и на оценке ритмов микроциркуляции, но и на регистрируемом среднем уровне перфузии  $M$  по (17). Он имеет тенденцию к завышению на 3–5 % при наличии искажений, которые увеличиваются с ростом  $\langle V \rangle$  в СМЦК [23]. Поэтому за рубежом в последнее время стали появляться разработки систем ЛДФ без оптических волокон и дифференциальной схемы измерений [24, 25]. Рис. 9 демонстрирует такой подход японской группы проф. R. Sawada. Они разработали ЛДФ-микрочипы с лазерным диодом (ЛД) и фотодиодом (ФД), которые можно крепить прямо на коже.

Это дает преимущества в виде дешевизны прибора и возможности его использования в нагрузочных тестах с движением испытуемого. По всей видимости, за такими приборами будущее. Однако пока нет в литературе сравнительных данных, насколько идентичный или близкий по амплитудно-частотным характеристикам сигнал дают эти приборы в разных клинических ситуациях в сравнении со стандартными оптоволоконными приборами, построенными

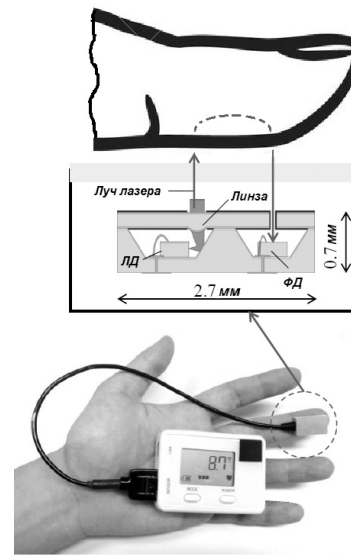


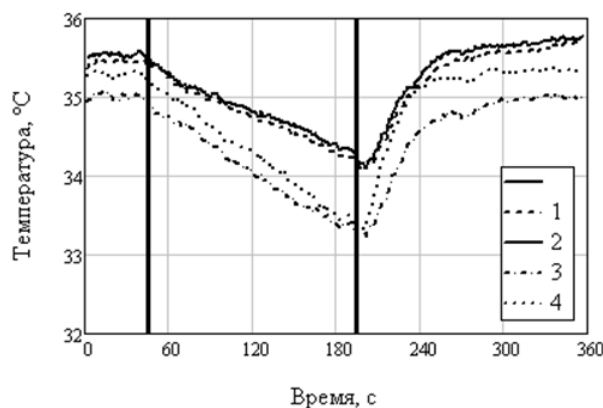
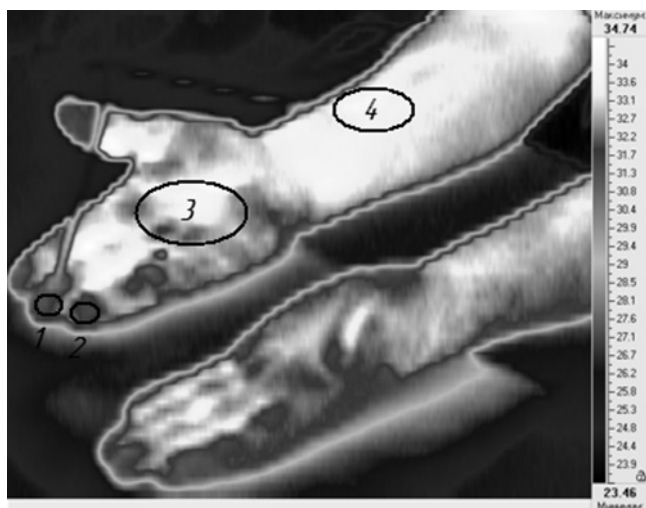
Рис. 9. Подход к созданию носимых приборов ЛДФ японской группы R. Sawada [25]

ми по дифференциальной схеме измерений. Нет у автора сведений и о применении таких носимых ЛДФ-приборов в практическом здравоохранении. Ни эти, ни оптоволоконные приборы и технологии ЛДФ не имеют пока другого, кроме научного, приложения в медицине, т.к. не позволяют пока врачу выдавать достоверное индивидуальное диагностическое заключение по результатам исследования [8]. Они пока применяются только в научных целях для поиска различий в группах испытуемых, когда индивидуальная вариабельность и погрешности измерений нивелируются усреднением данных по группе. Отчасти поэтому параллельно развиваются сегодня и другие оптические технологии в надежде довести их до уровня массового применения в больницах и клиниках.

## Методы инфракрасной термографии и визуализации

Методы измерения температуры в медицине столь же стары, как и сама медицина. Поскольку температура внутри организма выше температуры поверхностных тканей (кожи), а кровь является одним из основных звеньев терморегуляции [1], то очевидно, с изменением микроциркуляции, например, в коже, должна меняться и температура ее поверхности. Это явление давно легло в основу температурных





**Рис. 10.** Тепловизионное изображение кистей рук (слева) и температурные кривые (справа) в процессе проведения теста с плечевой артериальной окклюзией. Контурами и цифрами на изображении выделены области измерения температур. Вертикальными маркерами на графике показаны моменты начала и конца окклюзии.  $\epsilon=1$

методов диагностики микрогемодинамики в коже и в других органах. В частности, холодовая проба для верхних конечностей с оценкой контактными термодатчиками (термопарами) динамики восстановления температуры пальцев рук после их охлаждения в воде со льдом до  $+5^{\circ}\text{C}$  является в нашей стране и по сей день золотым стандартом в диагностике вибрационной болезни и синдрома Рейно [26].

Давно известны в медицине и методы дистанционной оптической инфракрасной (ИК) пирометрии (термометрии) и визуализации [14]. В их основе лежат законы излучения электромагнитных волн нагретыми телами – закон Планка, Рэлея–Джинса, Стефана–Больцмана, и т.д. [27]. В частности, последний гласит, что общая мощность  $W$  электромагнитного излучения, включая оптическое, от нагретого до температуры  $T$  тела может быть вычислена по формуле:

$$W = \epsilon \cdot \sigma_0 \cdot T^4 \cdot S, \tag{19}$$

где  $\sigma_0 = 5,67 \cdot 10^{-8} \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К}^4)$  – постоянная Стефана–Больцмана,  $T$  – температура тела в градусах Кельвина,  $S$  – площадь поверхности тела,  $\epsilon$  – интегральная излучательная способность (степень черноты) тела. Например, тело человека с температурой около  $300^{\circ}\text{K}$  и площадью поверхности  $1 \text{ м}^2$  при  $\epsilon = 1$  излучает каждую секунду электромагнитную энергию с мощностью около 400 Вт. Основной ее спектр (максимум спектральной плотности оптиче-

ской мощности) приходится на диапазон длин волн 9–10 мкм, т.е. на середину ИК диапазона, поэтому детекторами ИК излучения она может быть легко зарегистрирована.

Определенная сложность, правда, во-первых, возникает при ответе на вопрос, за счет чего изменяется (если изменяется)  $W$ , за счет температуры или за счет  $\epsilon$ ? В большинстве случаев принимается  $\epsilon = 1$ , или  $\epsilon = 0,97$  [28, 29], а более подробных и достоверных данных о вариабельности  $\epsilon$  для разных пациентов в разных клинических ситуациях в литературе сегодня, видимо, нет. Анализируя же (19), легко показать, что в области типовых обсуждаемых температур  $35\text{--}36^{\circ}\text{C}$  единица во втором знаке после запятой в  $\epsilon$  дает вклад в определение температуры порядка  $1^{\circ}\text{C}$ . Всегда ли известно  $\epsilon$  с такой точностью? Очевидно, что нет. Поэтому небольшие изменения температуры на  $1\text{--}2^{\circ}\text{C}$  сложно однозначно интерпретировать. Во-вторых, само по себе изменение температуры в медицине – фактор не специфичный. Он имеет много разных причин. Далеко не всегда знание температуры, особенно локальной, может помочь в прояснении патогенеза и этиологии заболевания. Поэтому на протяжении последних 20–25 лет вопрос применимости ИК-термометрии в медицине постоянно то поднимался, то затихал [14, 30].

Применительно к исследованию микроциркуляции крови методы ИК-термометрии в последний раз вновь стали широко обсуждаться после публикации [31]. Авторами было пока-

зано, как при проведении окклюзионной пробы меняется температура кожи кистей рук вместе с индексом  $BPI(t)$ , регистрируемым ЛДФ. Чуть позднее аналогичные результаты были воспроизведены и в нашей стране [32, 33]. Рис. 10 демонстрирует аналогичные тепловизионные измерения, выполненные группой к.т.н. А.В. Дунаева в МОНКИ [33] с использованием отечественного медицинского термографа ИР-ТИС-2000МЕ.

Понятно, что температура поверхности кожи здесь не падает до нуля, как падает  $BPI(t)$  при окклюзии. Микрогемодинамика оценивается этим методом не напрямую, а косвенно, через поверхностную температуру, однако интерпретируемая в терминах температуры общая тенденция в изменении регистрируемой мощности ИК-излучения вследствие отсутствия притока теплой свежей крови видна. Поскольку площадь  $S$  в эксперименте неизменна, мощность  $W$  может уменьшаться либо за счет охлаждения поверхности кожи, либо за счет падения  $\varepsilon$  (здесь на 0,03 единицы к концу окклюзии), что может происходить, например, вследствие ишемии тканей и деоксигенации гемоглобина в периферической крови конечности. Также возможен и какой-то совместный эффект. Однозначно сделать вывод по рис. 10, что именно изменяется при окклюзии, пока нельзя. Тем не менее, такой результат показателен: микрогемодинамика при функциональных тестах *in vivo* может исследоваться не только методом ЛДФ.

Еще более интересный результат был получен в работах [34, 35]. В них было показано, что изменение  $W$  (температуры кожи) в базовом тесте часто имеет схожие низкочастотные колебания, как и у  $BPI(t)$ , которые можно интерпретировать как ритмы микрогемодинамики. Авторы [29] даже определили необходимую разрешающую способность по температуре матричных тепловизоров, которой они должны обладать для уверенной регистрации этих ритмов выше уровня шума. Она оказалась лежащей в диапазоне от  $0,1^\circ\text{C}$  для самого низкочастотного диапазона эндотелиального ритма, до  $0,001^\circ\text{C}$  для кардиоритма. Тысячные доли градуса, даже сотые, конечно, пока экзотика, особенно с учетом неопределенности в  $\varepsilon$ , но низкочастотные колебания с частотами до  $0,1$  Пц могут регистрироваться современными ИК-термографами достаточно уверенно, если поддерживать стандартизованные условия по температуре, влажности и циркуляции воздуха

в помещении (температура поверхности кожи сильно зависит еще и от процессов потоотделения и испарения влаги). Такие данные можно сравнить с данными ЛДФ, и это заставит задуматься, каким образом спектр низкочастотных колебаний  $W$  так хорошо воспроизводит спектр низкочастотных колебаний индекса  $BPI(t)$ , который получен на основе совсем другого метода – на основе “тонкого” эффекта Доплера? Но в целом такой результат интересен и может быть использован в медицине.

К сожалению, метод ИК-термографии и визуализации пока не позволяет проводить измерения в движении испытуемого и, кроме того, как уже упоминалось, это слишком косвенная технология оценки процессов микроциркуляции крови. Интерпретация ее данных требует еще дополнительного изучения влияния величины  $\varepsilon$  на результаты измерений. Пока широкого распространения в практической медицине она тоже не получила. Но нельзя исключать, что для ряда приложений в исследовании СМЦК она может найти свою нишу, особенно по мере удешевления оборудования и при условии разработки диагностических алгоритмов, позволяющих выдавать индивидуальное диагностическое заключение по результатам функциональных тестов.

### Лазерный спекл-контрастный анализ и визуализация

Исторически параллельно разработке ЛДФ с работ [36, 37] началось развитие и другого оптического неинвазивного метода в изучении микроциркуляции крови – метода лазерного спекл-контрастного анализа (ЛАСКА). Он базируется на явлении образования оптических спеклов – гранулярной структуры рассеянного лазерного излучения – при освещении когерентным излучением ансамбля случайно распределенных неоднородностей (рассеивателей). Мягкие клеточные биоткани, например, кожа – хороший пример таких случайно-неоднородных оптических сред. Интерференция рассеянных волн приводит к образованию “пятнистой” картинке на поверхности кожи (рис. 11), контраст которой по полю обзора определяется как [38]:

$$K_s = \frac{\sigma_s}{\langle E(\mathbf{r}, t) E^*(\mathbf{r}, t) \rangle}, \quad (20)$$

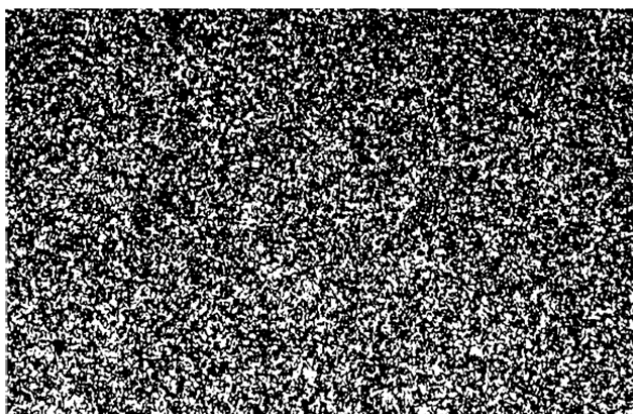


Рис. 11. Гранулярная спекл-структура рассеянного поля

где:  $\mathbf{r}$  – радиус-вектор (координаты) рассматриваемой “точки” поверхности,  $t$  – время,  $\sigma_s$  – стандартное отклонение в интенсивности поля в этой “точке” от среднего значения интенсивности  $\langle I \rangle = \langle E(r,t)E^*(r,t) \rangle$  по всему полю. При этом контраст может определяться как по пространству обзора (пространственный контраст), так и во времени (временной контраст) в зависимости от выбранной модели наблюдения и усреднения поля. Также возможно определение смешанного контраста.

Как было показано в [37], контраст может быть выражен через нормированную функцию автокорреляции первого порядка по формуле (14):

$$K_s^2(T) = \frac{2\beta_g T}{T} \int_0^T \left(1 - \frac{\tau}{T}\right) [g^{(1)}(\tau)]^2 d\tau, \quad (21)$$

где  $T$  – выбранный временной интервал интегрирования (обычно 5–6 мс),  $\beta_g$  – фактор геометрии и когерентности, как и в соотношении Зигерта (14).

Аналогично теории ЛДФ, для модели однократного рассеяния функция автокорреляции первого порядка представляет собой экспоненциальную автокорреляционную функцию\*

$$g^{(1)}(\tau) = e^{-\tau/\tau_s}, \quad (22)$$

где  $\tau_s$  – характерное время корреляции (константа), которое пропорционально скорости

\* Для модели многократного рассеяния выражения (22) и (23) будут иметь более сложный вид [39]

движения ФЭК. Подстановка (22) в (21) и интегрирование дают:

$$K_s^2(T) = \beta_g \left\{ \frac{\tau_s}{T} + \frac{\tau_s^2}{2T^2} \left[ e^{-\frac{2T}{\tau_s}} - 1 \right] \right\}. \quad (23)$$

Обычно в ЛАСКА величину, эквивалентную  $BPI(t)$  в ЛДФ, определяют как обратно пропорциональную квадрату контраста по (23) [38]:

$$BPI_{LASCА} = \frac{\kappa_s}{K_s^2(T)}, \quad (24)$$

где  $\kappa_s$  – коэффициент пропорциональности. Но иногда рассматривают и другие варианты, такие как  $1/\tau_s$ ,  $1/K_s(T)$  и т.п. [41].

Преимуществом ЛАСКА считается возможность построения систем визуализации процессов в СМЦК в реальном времени по большому полю зрения. Рис. 12 демонстрирует систему спекл-контрастной визуализации (PeriCam PSI System, Швеция): головка с регистрирующей камерой закреплена в штативе и направлена на определенную область исследования (руку). В такой схеме, как в ЛДФ и ИК-термографии, также нельзя проводить измерения в движении испытуемого в поле зрения камеры, однако можно, как при ИК-термографии, получать информацию сразу по всей области обзора. Другое дело, что до последнего времени не утихали споры, что же реально отражает регистрируемый методом ЛАСКА параметр  $BPI_{LASCА}$  по (24) – поток или скорость ФЭК [39]? Авторы цитируемой статьи пришли к выводу, что он характеризует ни то, и ни другое, а отражает произведение скорости ФЭК на диаметр

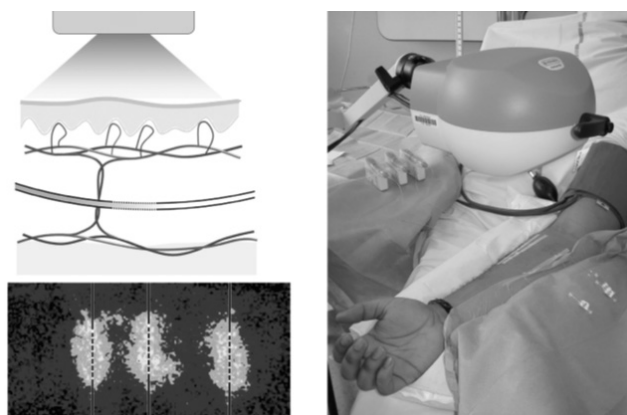


Рис. 12. Объективизация параметров СМЦК с помощью лазерной спекл-контрастной визуализации

сосудов. Можно ли это считать аналогичным параметру  $BPI(t)$  в ЛДФ?

Теоретически очевидно, что параметр  $BPI_{LASCА}$ , определяемый методом ЛАСКА, должен быть как-то связан с  $BPI(t)$ , вычисляемым в ЛДФ. В пользу этого говорит использование функции автокорреляции поля  $g^{(1)}(\tau)$  в основе всех этих вычислений. В последнее время этот вопрос попал в поле зрения ряда исследователей [38, 41 и др.]. В предположении броуновского характера движения ФЭК было, в частности, показано, что существенных различий в числовых значениях этих двух параметров нет [38]. В ЛДФ значение вычисляемой величины, как правило, получается несколько больше, чем в ЛАСКА, а также лучше ее линейность с ростом  $\langle V \rangle$ , особенно для малых скоростей. Для средних скоростей  $\langle V \rangle$ , которые меньше 0,2 мм/с, параметр  $BPI_{LASCА}$  растет с  $\langle V \rangle$  принципиально нелинейно, близко к квадратичной зависимости, в отличие от  $BPI(t)$  в ЛДФ. В [41] же вообще был найден и предложен подробный алгоритм, как  $BPI_{LASCА}$  и  $BPI(t)$  могут быть пересчитаны друг в друга. Найдено прямое соотношение этих двух параметров в виде функции времени экспозиции (интегрирования) в ЛАСКА. Также предложен метод улучшения ЛАСКА на основе использования переменного времени экспозиции. Таким образом, ЛДФ и ЛАСКА, в целом, оказываются с теоретической точки зрения весьма близкими, родственными технологиями, регистрирующими и определяющими взаимосвязанные величины, легко пересчитываемые друг в друга.

## Функциональная фотоплетизмография

Обычно методы фотоплетизмографии (ФПГ) при исследовании гемодинамики упоминают в контексте изучения пульсовой волны периферического кровообращения [12, 42]. Повсеместно применяемая и широко всем известная сегодня пульсоксиметрия [13], фактически, в части оценки пульса и есть технология ФПГ – пульсовая ФПГ (пФПГ). Однако в последнее время ФПГ начала обретать свое “второе дыхание”, после того, как выделять и анализировать в ФПГ стали не только кардиоритм в диапазоне частот пульсаций 0,5–5 Гц, но и средние значения сигнала, а также его низкочастотные флуктуации. Собственно, уже в [42] содержались упоминания о том, что в записи ФПГ-сигнала

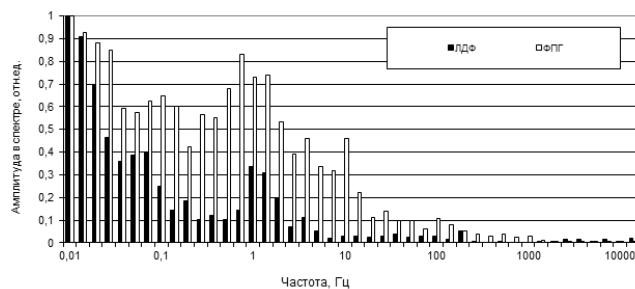


Рис. 13. Сравнительные Фурье-спектрограммы данных ФПГ и ЛДФ [44]

существуют низкочастотные флуктуации – волны Траубэ–Геринга, которые могут быть информативны для врача помимо пульсовой волны.

В конце 1990-х гг. с развитием ЛДФ некоторые авторы обратили свой взор на сравнительные характеристики ФПГ и ЛДФ [43, 44]. В частности, в диссертации [44] автор привел сравнительные данные Фурье-анализа двух сигналов –  $BPI(t)$  с ЛДФ-прибора “ЛАКК-01” для длины волны 632 нм и амплитуды ФПГ-сигнала с 5-канального авторского фотоплетизмографа, регистрирующего сигнал в диапазоне частот 0–5 Гц без отсечки низкочастотной составляющей спектра, для канала с длиной волны 670 нм (рис. 13).

Был сделан вывод, что данные ФПГ на разработанном фотоплетизмографе и данные ЛДФ (как минимум для прибора “ЛАКК-01”) в области частот до 5 Гц при длительном мониторинге кровотока (при базовом тесте) достаточно схожи\* и, видимо, могут быть пересчитаны друг в друга. Следовательно, физические основы этих двух методов очень близки. Хотя, справедливости ради надо отметить, что на момент написания диссертации автор не понимал причину такого сходства, особенно если принять во внимание эффект Доплера, сложные вычисления в ЛДФ и простоту метода абсорбционной спектроскопии в ФПГ, где не требуется особая математическая обработка сигнала. Как два столь разных метода могут давать практически одинаковый конечный результат? Было лишь высказано предположение, что регистрация и анализ в пФПГ помимо пульсовой волны постоянного уровня сигнала и его флуктуаций могут дать врачу существенно более разнoplанную информацию, чем просто пульс.

\* Имеется в виду сходство частотных спектров сигнала при мониторинге кровотока порядка нескольких минут

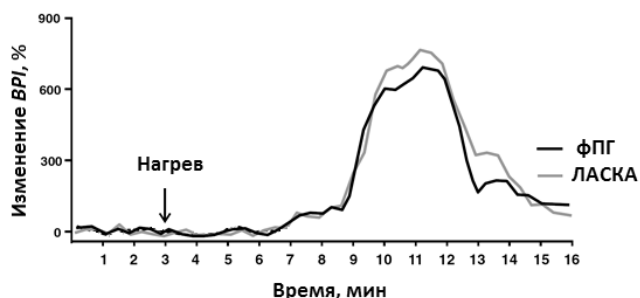


Рис. 14. Данные фФПГ и ЛАСКА для теста с локальным нагревом кожи [45]

В последнее время схожие выводы стали звучать и в работах других авторов [45–47 и др.]. Тенденция учета постоянного уровня сигнала в ФПГ стала теперь доминирующей, а сама ФПГ начинает тестироваться и в задачах функциональной диагностики с нагрузочными тестами на СМЦК, т.е. начинает формироваться на ее основе функциональная ФПГ (фФПГ) [12]. Например, в [45] авторы использовали в качестве диагностического параметра для фФПГ – индекса перфузии крови  $VPI_{PPG}$  – величину:

$$VPI_{PPG} = 100 \cdot \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p_i^2}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N DC_i}, \quad (25)$$

где  $p_i$  – амплитуда переменного сигнала ФПГ, а  $DC_i$  – величина постоянного уровня сигнала ФПГ в  $i$ -ой выборке. Они сравнили  $VPI_{PPG}$  с  $VPI_{LASC}$  в процессе выполнения различных функциональных тестов с нагреванием, с окклюзией, с местной анестезией и показали, что эти сигналы ведут себя схожим образом, практически не отличаясь друг от друга. Рис. 14 демонстрирует пример такого сравнения для теста с локальным нагревом кожи.

Более четко выраженная по сравнению с рис. 13 корреляция спектров низкочастотных флуктуаций для данных ФПГ и ЛДФ была недавно выявлена в [47] с использованием корреляционного вейвлет-анализа. Авторами оценивался и сравнивался интегральный вейвлет-спектр для обоих сигналов, снятых с подушечек пальцев рук 12 испытуемых:

$$IWS(w) = \frac{1}{T} \int_0^T |F_w(w, \tau)|^2 d\tau, \quad (26)$$

где:  $IWS$  – интегральный вейвлет-спектр,  $F_w$  – вейвлет-преобразование сигнала,  $w$  – частота. Сравнение проводилось в 5 частотных диапазонах: 0,6–2; 0,145–0,6; 0,052–0,145; 0,021–0,052 и 0,0095–0,021 Гц, которые в ЛДФ часто соотносят с ритмами регуляции микрогемодинамики – с кардиоритмом, дыхательным, миогенным, нейрогенным и эндотелиальным соответственно. Высокий уровень корреляции был продемонстрирован в диапазонах III–V, чуть более низкий в диапазонах I–II, что авторы интерпретировали как возможное влияние шума на результат ЛДФ в диапазонах дыхательного и кардиоритма. Тем не менее, общий их вывод по результатам исследований фактически совпадает с выводом в [44], что для анализа низкочастотных флуктуаций микрогемодинамики в СМЦК метод ФПГ может заменить ЛДФ и может быть ей более дешевой альтернативой.

### Спектроскопия флуктуаций интенсивности

Таким образом, мы видим, что наметилась, во-первых, явная тенденция сравнивать результаты всех других методов с данными ЛДФ, как с опорным методом в исследовании микроциркуляции, или с ЛАСКА, а, во-вторых, данные всех других методов либо очень неплохо воспроизводят данные ЛДФ в большинстве функциональных тестов (фФПГ, термография), либо прямо могут быть пересчитаны в данные ЛДФ (ЛАСКА). Отсюда возникает вопрос, насколько точно и глубоко мы понимаем физические основы регистрируемого параметра  $VPI(t)$  в ЛДФ, и можно ли его брать за опорную (референсную) характеристику микроциркуляции крови для сравнения и верификации всех других методов? Не упущен ли в теории ЛДФ какой-либо феномен, который мог бы объяснить сходство результатов для разных методов?

Вообще говоря, базовая теория [16] основана на весьма грубой феноменологической модели, базирующейся на целом ряде допущений. В ней предполагается изотропное освещение сосудов по всем направлениям, хотя понятно, что верхняя часть сосудов при такой схеме измерений (рис. 1) освещается более интенсивно. Не принимаются во внимание разные углы взаимодействия света и движущихся эритроцитов, хотя эффект Доплера зависит от взаимной ориентации углов освещения, приема и направления скорости движения ФЭК. Рассея-

ние грубо считается в среде однократным, а не многократным, как есть на самом деле. Не учитывается фактор движения в СМЦК не только ФЭК, но и стенок кровеносных сосудов, которые также колеблются с пульсовой волной, приходят в движение с изменением тона сосудов [48] и имеют свою скорость движения.

Все это приводит к тому, что ключевое выражение (12) оказывается очень грубым приближением, не учитывающим многие реальные факторы и явления. Из этого выражения даже исчезает зависимость от длины волны зондирующего оптического излучения  $\lambda_0$ , хотя известно, что эффект Доплера зависит от длины волны. Основным преимуществом (12) считается линейная зависимость между  $\langle\omega\rangle$  и  $\langle V\rangle$ , однако можно показать, что аналогичный результат может быть получен и более простым путем, причем с сохранением зависимости от длины волны [49]. В цитируемом первоисточнике аналогичная линейная зависимость между  $\langle\omega\rangle$  и  $\langle V\rangle$ , а также аналогичные спектры биений (рис. 4 и 5) были недавно получены как простое следствие эффекта Доплера и изменений в распределении Максвелла с уменьшением  $\langle V\rangle$ . Было показано, что простая огибающая кривая разных распределений с разными  $\langle V\rangle$  практически полностью соответствует спектрам рис. 4 и 5.

Одним из наиболее грубых допущений модели [16] является стационарная амплитуда опорного излучения, освещающего ФЭК, а также стационарная амплитуда поля, рассеянного на неподвижных неоднородностях внутри клеточной биоткани. На практике всегда наблюдаются флуктуации по амплитуде всех компонент излучения, поскольку малейшие движения мышц, стенок кровеносных сосудов, а также малейшие изменения оксигенации крови и среднего уровня кровенаполнения в сосудах, например, за счет действия различных ритмических процессов, участвующих в механизмах регуляции работы СМЦК, отражаются на уровне регистрируемых оптических сигналов и приводят к их амплитудной модуляции [50]. Учет этой амплитудной модуляции несколько видоизменяет теоретическое описание регистрируемых сигналов в ЛДФ.

Если, например, для уравнений (1)–(4) принять в расчет нестационарную амплитуду поля  $E_s$ , например, ввести в рассмотрение амплитудную модуляцию этого поля в виде:

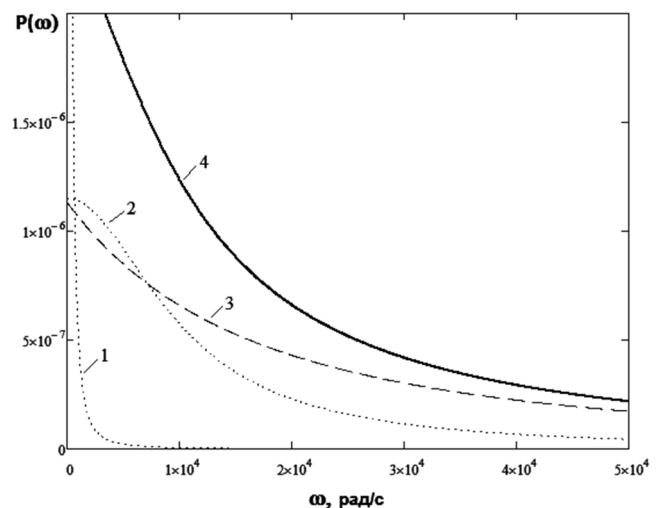
$$E_s(t) = A_s(1 + m \cdot \cos \Omega t) \cdot e^{j\omega_0 t}, \quad (27)$$

где  $m < 1$  – глубина модуляции,  $\Omega$  – частота модуляции, то суммарный регистрируемый сигнал запишется уже так:

$$E_\Sigma(t) = A_s e^{j\omega_0 t} + \frac{mA_s}{2} (e^{j(\omega_0 - \Omega)t} + e^{j(\omega_0 + \Omega)t}) + A_d e^{j(\omega_0 + \omega_d)t}. \quad (28)$$

Экспоненты во втором и последующих слагаемых в правой части (28) с измененной частотой не различаются принципиально между собой, особенно когда  $\Omega$  и  $\omega_d$  становятся одного порядка. Эти слагаемые будут одинаково “биться” с первым слагаемым, будут “биться” между собой, и это будет приводить к добавкам и искажениям при вычислении  $BPI(t)$ , т.к. эти биения не описываются моделью Боннера–Носсееля и не обязательно прямо пропорциональны параметру перфузии.

В работе [51] была недавно детально проанализирована эта ситуация. Было проведено численное моделирование спектральной плотности мощности фототока  $P(\omega)$  с учетом амплитудной модуляции полей в зависимости от параметров модуляции  $m$  и  $\Omega$ . Моделирование показало (рис. 15), что регистрируемый суммарный спектр мощности фототока  $P(\omega)$  распадается в этом случае на спектр амплитудной



**Рис. 15.** Спектральная плотность мощности фототока: 1 – низкочастотная составляющая спектра от амплитудной модуляции  $P_{am}(\omega)$ , 2 – составляющая биений амплитудно-модулированного и доплеровского сигналов  $P_{am,d}(\omega)$ , 3 – доплеровская составляющая  $P_d(\omega)$ , 4 – суммарный спектр  $P(\omega)$

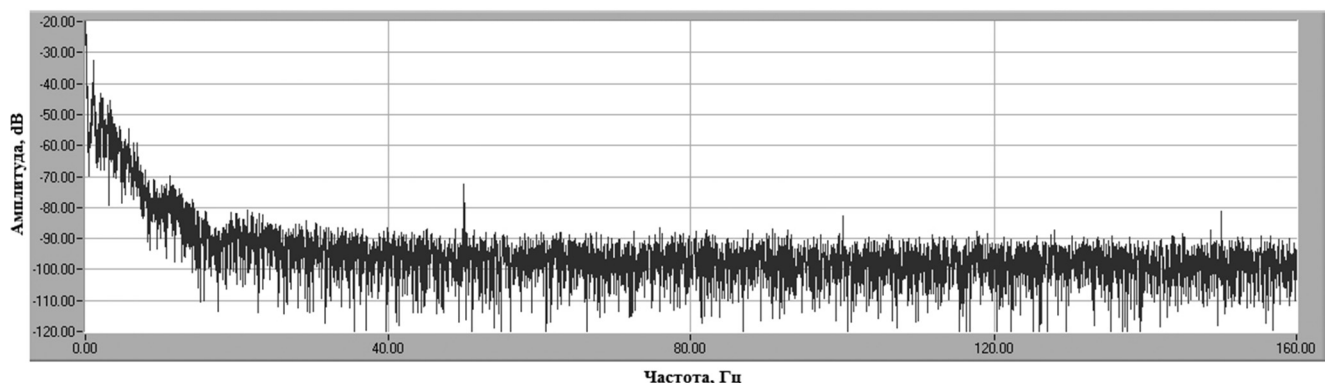


Рис. 16. Спектр сигнала от прибора “ЛАКК-02” в эксперименте со светодиодом 808 нм. По оси ординат отложено уменьшение амплитуды сигнала по отношению к сигналу, создающему падение напряжения на измерительном резисторе в 1 В

модуляции  $P_{am}(\omega)$ , на доплеровский спектр биений  $P_d(\omega)$  и на спектр биений амплитудно-модулированного и доплеровского сигнала  $P_{an,d}(\omega)$  (взаимные биения сигналов).

Анализ этих результатов приводит к однозначному выводу, что в более реальном случае с амплитудной модуляцией полей в суммарном спектре плотности мощности  $P(\omega)$  всегда присутствуют низкочастотные составляющие, не связанные с эффектом Доплера. На их учете и регистрации, в принципе, может базироваться еще одна оптическая неинвазивная технология – спектроскопия амплитудных флуктуаций интенсивности [52], которая может конкурировать с ЛДФ, ФПГ и другими технологиями, причем она не требует обязательного использования лазеров и оптических волокон. Для ее реализации достаточно некогерентного излучения светодиодов, помещаемых в датчике прямо на коже, как показано на рис. 9. Это делает приборы еще более дешевыми и пригодными для проведения функциональных нагрузочных тестов на СМЦК в движении пациента, что важно как в практической медицине, так и в плане развития рынка персональных диагностических приборов мониторингового типа.

Экспериментальным подтверждением сказанному может служить спектр (рис. 16), снятый с помощью прибора ЛДФ “ЛАКК-02” (рис. 8) в одном из каналов сразу после платы фотоприемника (PD) при замене лазерного источника излучения на мощный светодиод с длиной волны 808 нм. Измерения проведены на подушечке пальца руки. Поскольку на рис. 16 представлена спектральная плотность амплитуды колебаний фототока  $i(t)$ , данный

график следует сравнивать с рис. 4. Удаление когерентного источника излучения из схемы измерений приводит к исчезновению в спектре высокочастотных доплеровских биений, однако, как хорошо видно, остаются низкочастотные компоненты амплитудной модуляции и их биений, вплоть до частот 80–100 Гц (по оси ординат отложено уменьшение амплитуды сигнала по отношению к сигналу, создающему падение напряжения на измерительном резисторе в 1 В). В диапазоне частот 40–100 Гц в данном эксперименте эти компоненты не велики по амплитуде, но, тем не менее, их можно уже проследить на фоне шумов уровня –100 dB. В области же частот до 40 Гц они хорошо заметны, а соотношение сигнал/шум превышает 10 dB. Используя этот диапазон частот 0–100 Гц, определяя в нем  $P(\omega)$  и подставляя все данные в уравнение (15), можно получать сигнал, полностью аналогичный  $VPI(t)$ , но уже без эффекта Доплера.

Одним словом, есть веские основания полагать, что существует возможность регистрации параметров микроциркуляции за счет видоизмененной измерительной схемы и совмещения идей технологии спектроскопии флуктуаций интенсивности в низкочастотной области спектра с технологией ЛДФ. Низкочастотные флуктуации интенсивности, видимо, являются и причиной того, что разные оптические диагностические технологии (ФПГ, термометрия и др.) дают схожие с ЛДФ результаты. Как показано в [51], в ряде случаев низкочастотные компоненты спектра перекрывают по амплитуде компоненты доплеровских биений в суммарном сигнале. Поэтому не исключено,

что ЛДФ-приборы регистрируют не столько высокочастотные компоненты спектра и доплеровский сдвиг частоты, сколько обычные низкочастотные флуктуации интенсивности, возникающие за счет амплитудной модуляции полей.

Может, конечно, возникнуть вопрос, как низкочастотные компоненты спектра пройдут на выход схемы прибора ЛДФ, если в классической теории ЛДФ сигнал обрабатывается и анализируется, согласно (15), лишь в диапазоне частот 30 Гц–30 кГц? Анализ схемы рис. 8 дает наиболее вероятный ответ на этот вопрос. При нормировке на “постоянный” уровень сигнала (соотношение (11)) и при использовании нормированных автокорреляционных функций (уравнения (13) и (14)) по каналу нормировки низкочастотные флуктуации могут вносить свой вклад в конечный вычисляемый результат. Такая нормировка, стоит отметить, есть и в ЛАСКА, и в выражении (25) для фФПГ. Ведь, что такое “постоянный” уровень  $i_{dc}$ ? Это, либо, усредненное значение фототока за все время измерений, но тогда нельзя построить систему реального времени и сложно оценивать результаты функциональных нагрузочных тестов на СМЦК, когда фототок может резко возрастать или падать в течение времени выполнения теста, либо, это усредненное значение за небольшой промежуток времени, например, за 50–100 мс. Во втором случае все низкочастотные флуктуации  $i_{dc}$  с частотами менее 10 Гц по каналу нормировки будут неизбежно сказываться на конечном вычисляемом  $BPI(t)$ , что и происходит, видимо, в схеме рис. 8.

Невольно наглядное доказательство сказанному было недавно опубликовано в [53]. Авторы анализировали частотный спектр сигналов с каналов ЛДФ и оптической оксиметрии лазерного диагностического комплекса “ЛАКК-ОП”. Канал ЛДФ в этом комплексе построен по схеме рис. 8, а в канале оксиметрии анализируется простым методом оптической абсорбционной спектроскопии уровень кровенаполнения сосудов в СМЦК и оксигенация гемоглобина циркулирующей в них крови [13]. Сигналы снимаются одновременно по всем каналам с единой области обследования на пальце с одного оптического жгута волокон (датчики в “ЛАКК-ОП” приспособлены для крепления лишь на пальцах руки), поэтому их легко сравнить между собой. На представленных в статье графиках частотного вейвлет-анализа результатов хорошо видно, что отображается по всем кана-

лам один и тот же амплитудно-модулированный сигнал, ибо канал оксиметрии не содержит ограничивающих фильтров, нормировок и вычислений, используемых в ЛДФ, его излучатели работают в импульсном поочередном режиме, и он принципиально может регистрировать и отображать лишь обычные низкочастотные флуктуации мощности оптического сигнала на фотоприемнике. Поскольку  $BPI(t)$  канала ЛДФ точно воспроизводит эти флуктуации, они, скорее всего, и являются доминирующими в исходном оптическом сигнале, формирующим в приборе ЛДФ ток  $i_{dc}$ .

## Заключение

Как видим, все рассмотренные оптические неинвазивные методы исследования процессов микрогемодинамики имеют понятное и четкое физическое обоснование. Однако пока еще все они находятся на этапе развития, не применяются сегодня в практическом здравоохранении, но уже находят широкое применение в научных исследованиях в области физиологии и патофизиологии кровообращения. Это позволяет уже сегодня ставить и решать определенные прикладные медицинские и медико-технические задачи.

Например, как автор попытался здесь показать, во многих функциональных тестах все эти методы дают схожие результаты, что заставляет задуматься о единой диагностической концепции. Последние достижения в изучении и развитии теоретических основ лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) уже позволили обосновать перспективу проведения измерений на основе еще одного простого метода спектрометрии флуктуации интенсивности, что, в свою очередь, показало вероятную общность всех остальных рассматриваемых оптических технологий в плане оценки амплитуды низкочастотных флуктуаций среднего уровня регистрируемых сигналов в каждом из рассматриваемых методов.

Этот последний вывод, конечно, нуждается еще в дополнительной экспериментальной и теоретической проверке. Но из приведенных в статье примеров должно быть понятно, что такая точка зрения имеет под собой определенную основу. Соответственно, возможна дальнейшая коррекция взглядов на интерпретацию результатов измерений, на физические принципы измерений, особенно в плане выбора и



обоснования первично измеряемых физических величин, на развитие практических методов диагностики, на их приборную реализацию и т.д. И без медицинских физиков и инженеров этот путь пройти одним врачам будет очень трудно.

Здесь, видимо, уместно еще и напомнить, что, когда речь идет об измерениях, правомерно сразу же ставить вопрос и о метрологии измерений, о возможных погрешностях измерений, об области неопределенности результатов измерений и т.п., чего пока в практике и теории измерений параметров микрогемодинамики нет [54]. Нет аттестованных эталонов измеряемых величин, приборы не проходят метрологическую аттестацию и поверку, не калибруются единым образом. Нет даже единого и общепринятого определения основной единицы измеряемой величины – перфузионной единицы (пф. ед.). Что есть 1 пф. ед.? Поэтому часто разные авторы оперируют разными параметрами и терминами при использовании разных диагностических методов, что затрудняет или делает совсем невозможным сравнение результатов исследований между собой. Это тоже проблема, требующая еще своего решения.

Не исключено, что объединяющий взгляд с точки зрения анализа амплитуд низкочастотных флуктуаций среднего уровня регистрируемых сигналов в каждой из рассмотренных в лекции диагностических технологий поможет ее решить. Тогда трансляционный путь от научных исследований к практической медицине может оказаться для этих технологий более понятным и открытым.

### Список литературы

1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. под ред. В.И. Кобрина. – М.: Логосфера. 2008. 1296 с.
2. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина. 1984. 429 с.
3. Поленов С.А. Основы микроциркуляции. Лекция. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2008. № 1(25). С. 5–19.
4. Хугаева В.К. Легенды и реальные закономерности микроциркуляции. // Патогенез, 2013. Т. 11. № 2. С. 32–41.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под. ред. А.И. Крупаткина и В.В. Сидорова: Руководство для врачей. – М.: Медицина. 2005. 256 с.
6. Roustit M., Cracowski J.L. Noninvasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // Microcirculation. 2012. Vol. 19. № 1. P. 47–64.
7. Knotzer H., Hasibeder W.R. Microcirculatory function monitoring at the bedside – a view from the intensive care // Physiol. Meas. 2007. Vol. 28. № 3. P. R65–R86.
8. 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.
9. Krasnikov G.V., Tyurina M.Y., Tankanag A.V. et al. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing // Respiratory Physiology & Neurobiology. 2013. Vol. 185. P. 562–570.
10. Александров П.Н., Еникеев Д.А. Методы исследования микроциркуляции. – Уфа: Диалог. 2004. 302 с.
11. Gurfinkel Yu. Computer capillaroscopy as a channel of local visualization, noninvasive diagnostics, and screening of substances in circulating blood // Proc. SPIE. 2000. Vol. 4241. P. 467–472.
12. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // Physiol. Meas. 2007. Vol. 28. № 3. P. R1–R39.
13. Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. Лекция // Мед. физика. 2012. № 2. С. 97–114.
14. Иваницкий Г.Р., Хижняк Е.П., Деев А.А. Биофизические основы медицинского тепловидения // Биофизика. 2012. Т. 57. № 1. С. 130–139.
15. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S., Polyakov P. Laser-based non-invasive spectrophotometry – An overview of possible medical applications // Photonics & Lasers in Medicine. 2013. Vol. 2. № 3. P. 225–240.
16. Bonner R.F., Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue // Appl. Opt. 1981. Vol. 20. P. 2097–2107.
17. Романюк Ю.А. Дискретное преобразование Фурье в цифровом спектральном анализе. – М.: МФТИ. 2007. 120 с.
18. Zhong J., Seifalian A.M., Salerud G.E., Nilsson G.E. A mathematical analysis on the biological

- zero problem in laser Doppler flowmetry // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1998. Vol. 45. № 3. P. 354–364.
19. Binzoni T., Leung T.S., Van De Ville D. The photo-electric current in laser-Doppler flowmetry by Monte Carlo simulations // Phys.med. Biol. 2009. Vol. 54. P. N303–N318.
20. Nilsson G.E., Tenland T., Oberg P.A. A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1980. Vol. 27. № 1. P. 12–19.
21. Cummins H.Z., Swinney H.L. Light Beating Spectroscopy. // Progress in Optics. Vol. VIII. Ed. by E. Wolf. – Amsterdam: North Holland Publishing Co. 1970. P. 141–150.
22. Koelink M.H., DeMul F.F.M., Leerkotte B. et al. Signal processing for a laser-Doppler blood perfusion meter // Signal processing. 1994. Vol. 38. № 2. P. 239–252.
23. Lapitan D., Rogatkin D., Persheyev S., Kotliar K. False spectra formation in the differential two-channel scheme of the laser Doppler flowmeter // Biomed. Eng / Biomedizinische Technik. 2017. Vol. 5. P. 461–469.
24. Hu C.L., Lin Z.S., Chen Y.Y. et al. Portable laser Doppler flowmeter for microcirculation detection // Biomed. Eng. Letters. 2013. Vol. 3. № 2. P. 109–114.
25. Iwasaki W., Nogami H., Takeuchi S. et al. Detection of site-specific blood flow variation in humans during running by a wearable laser Doppler flowmeter // Sensors. 2015. Vol. 15. P. 1–14.
26. Дмитрук Л.И., Любченко П.Н., Рогаткин Д.А. Модификация функциональной холодной пробы, используемой для диагностики вибрационной болезни, на основе новейших методов спектрофотометрии *in vivo* // Альманах клинической медицины. 2008. Т. XVII. № 2. С. 180–183.
27. Шепф Х.Г. От Кирхгофа до Планка. Пер. с нем. Под ред. Д.Н. Зубарева. – М.: Мир. 1981. 192 с.
28. Togawa T., Saito H. Non-contact imaging of thermal properties of the skin // Physiol. Measure. 1994. Vol. 15. № 3. P. 291.
29. Сагайдачный А.А., Фомин А.В., Волков И.Ю. Предельные возможности современных тепловизоров как инструмента для исследования колебаний периферического кровотока человека в различных диапазонах частот // Мед. физика. 2016. № 4. С. 84–91.
30. Ring E.F., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine // Physiol. Measur. 2012. Vol. 33. P. R33–R46.
31. Stikbakke E., Mercer J.B. An infrared thermographic and laser Doppler flowmetric investigation of skin perfusion in the forearm and fingertip following a short period of vascular stasis // Thermol. Intern. 2008. Vol. 18. № 3. P. 107–111.
32. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Протопопов А. А. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу // Саратов. научно-мед. журн. 2009. Т. 5. № 4. С. 554–558.
33. Дмитрук Л.И., Дунаев А.В., Егорова А.И. и соавт. Сочетанная ИК-термометрия и ЛДФ при окклюзионной пробе у больных вибрационной болезнью // Мат. VIII междунар. конф. “Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология” – Ярославль: ЯГПУ им. К.Д. Ушинского. 2011. С. 154.
34. Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. Wavelet-analysis of skin temperature oscillation during local heating for revealing endothelial dysfunction // Microvasc. Res. 2015. Vol. 97. P. 109–114.
35. Сагайдачный А.А., Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Фомин А.В. Метод тепловизионной визуализации колебаний кожного кровотока в конечностях: модификация спектральных составляющих // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. № 1. С. 46–52.
36. Fercher A.F. Velocity measurement by first-order statistics of time-differentiated laser speckles // Opt. Commun. 1980. Vol. 33. P. 129–135.
37. Fercher A.F., Briers J.D. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography // Opt. Commun. 1981. Vol. 37. P. 326–330.
38. Bi R., Dong J., Poh C.L., Lee K. Optical methods for blood perfusion measurement – theoretical comparison among four different modalities // J. Opt. Soc. Amer. A. 2015. Vol. 32. № 5. P. 860–866.
39. Kazmi S.M., Faraji E., Davis M.A. et al. Flux or speed? Examining speckle contrast imaging of vascular flows // Biomed. Opt. Express. 2015. Vol. 6. № 7. P. 2588–2596.
40. Briers J.D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and

- imaging // *Physiol. Measur.* 2001. Vol. 22. P. R35–R66.
41. Fredriksson I., Larsson M. On the equivalence and differences between laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast analysis // *J. Biomed. Optics.* 2016. Vol. 21. № 2. P. 126018.
42. Мошкевич В.С. Фотоплетизмография. – М.: Медицина, 1970. 178 с.
43. Lindberg L.G., Tamura T., Oberg P.A. Photoplethysmography. Part 1. Comparison with laser Doppler flowmetry // *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 1991. Vol. 29. P. 40–47.
44. Рогаткин Д.А. Аппаратное, программное и методическое обеспечение неинвазивной спектрофотометрической диагностики. Дисс. д.т.н. – М.: МОНИКИ-МГИЭМ, 2004. 407 с.
45. Marcinkevics Z., Rubins U., Zaharans J. et al. Imaging photoplethysmography for clinical assessment of cutaneous microcirculation at two different depths // *J. Biomed. Optics.* 2016. Vol. 21. № 3. P. 035005.
46. Addison P.S. Respiratory effort from the photoplethysmogram // *Med. Eng. Phys.* 2017. Vol. 41. P. 9–18.
47. Mizeva I., Maria C., Frick P. et al. Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser Doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillation // *J. Biomed. Optics.* 2015. Vol. 20. № 3. P. 037007.
48. Oberg P.A. Tissue motion – a disturbance in the laser Doppler blood flow signal? // *Technol. Health Care.* 1999. Vol. 7. P. 185–192.
49. Lapitan D., Rogatkin D., Persheyev S., Rogatkin A. New simple phenomenological model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue // *Proc. 10<sup>th</sup> Intern. Joint Conf. on Biomed. Eng. Syst. Technol. (BIOSTEC)* 2017. Vol. 1. P. 98–103.
50. Lapitan D.G., Rogatkin D.A. Variable hyperemia of biological tissue as a noise source in the input optical signal of a medical laser Doppler flowmeter // *J. Opt. Techn.* 2016. Vol. 83. № 1. P. 36–42.
51. Лапитан Д.Г. Модель доплеровского рассеяния с переменным кровенаполнением в лазерной доплеровской флоуметрии // *Биомед. радиоэлектроника.* 2017. № 1. С. 3–13.
52. Александров Е.Б., Голубев Ю.М., Ломакин А.В., Носкин В.А. Спектроскопия флуктуаций интенсивности оптических полей с негауссовой статистикой // *УФН.* 1983. Т. 140. № 4. С. 547–582.
53. Новикова И.Н., Дунаев А.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2015. Т. 14. № 2. С. 47–55.
54. Рогаткин Д.А., Дунаев А.В., Лапаева Л.Г. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии // *Мед. техника.* 2010. № 2. С. 31–36.