

СОВОКУПНАЯ ОЦЕНКА ТОНУСА И РЕАКТИВНОСТИ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ *IN VIVO*. ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДА

Д.А. Рогаткин, А.Л. Ивлиева, М.Е. Штыфлюк
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва

CUMULATIVE ASSESSMENT OF TONE AND REACTIVITY OF THE MICROVASCULAR BED BASED ON *IN VIVO* OPTICAL FLOWMETRY DATA. JUSTIFICATION OF THE APPROACH

D.A. Rogatkin, A.L. Ivlieva, M.E. Shtyflyuk
Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Реферат

Несмотря на то, что в силу ряда причин неинвазивные методы оптической флоуметрии не используются в практической медицине, в научных исследованиях они показывают хороший потенциал. В работе предпринята попытка устранить один из основных недостатков этих методов, сдерживающих их внедрение, – отсутствие методики интерпретации результатов измерений в понятных врачам терминах тонуса и реактивности микрососудов. В статье теоретически обосновывается и предлагается такая методика, приводятся формулы для вычислений в двух разных вариантах, рассматриваются числовые примеры. В качестве важного результата и следствия вскрывается ряд проблем, ранее не известных из литературы в этой области исследований. Также формулируется важная практическая задача, на основе решения которой в дальнейшем в клинике и/или эксперименте можно будет получить более строгое научное обоснование для выбора одного из двух вариантов вычислений.

Ключевые слова: гемодинамика, кровь, сосуды, тонус, реактивность, артериальное давление, система микроциркуляции, функциональная проба, оптическая флоуметрия

Abstract

Despite the fact that for a number of reasons non-invasive optical flowmetry methods are not used in practical medicine, they show good potential in scientific research. The paper attempts to eliminate one of the main drawbacks of these methods that hinders their implementation - the lack of a methodology for interpreting measurement results in terms of microvessel's tone and reactivity that are understandable to doctors. The article theoretically substantiates and proposes such a methodology, provides formulas for calculations in two different versions, and considers numerical examples. As an important result and consequence, a number of problems previously unknown from the literature in this area of research are revealed. In addition, an important practical task is formulated, based on the solution of which in clinics and/or experiments in the future it will be possible to obtain a more rigorous scientific justification for choosing one of the two calculation options.

Key words: hemodynamics, blood, vessels, tone, reactivity, arterial blood pressure, microcirculation system, functional test, optical flowmetry

E-mail: shtyfluk@medphyslab.com

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-103-3-65-82>

Введение

Важность оценки работы сердечно-сосудистой системы (ССС) трудно переоценить. Заболевания ССС и осложнения от них – основная причина смертности и потери трудоспособности населения во всем мире [1]. Соответственно, постоянный контроль артериального давления (АД), периодическое снятие электрокардиограмм (ЭКГ), как минимум ежегодно при диспансеризации, исследование состояния сосудов, определение их тонуса, реактивности и т.д. – важная компонента в лечении и профилактике заболеваний ССС. Однако, если для контроля работы сердца, АД и центральной гемодинамики есть сегодня достаточно простые и доступные средства инструментальной диагностики – персональные тонометры АД, суточные ЭКГ-мониторы и т.д., то для оценки периферической гемодинамики и диагностики состояния периферических сосудов, особенно мелких, таких простых и стандартизованных средств диагностики пока нет [2, 3].

Безусловно, в наше время в клиниках у врачей есть внушительный арсенал разных методов диагностики состояния сосудов. Это и компьютерная контрастная ангиография, и магнитно-резонансная томография (МРТ), и ультразвуковые методы исследования (УЗИ) с визуализацией, включая эластографию, и другие методы [4]. Но обследование с их помощью дорого и длительно во времени. Необходимо попасть к разным специалистам, а это обычно еще и разные дни с интервалом от одного дня до нескольких недель, что часто делает несопоставимыми результаты исследований разными методами, т.к. динамические параметры сосудов, такие как тонус, очень переменчивы во времени и адаптивны под внешние условия. Кроме того, эти методы эффективны для крупных сосудов, а для измерений тонуса и реактивности мелких артерий, а также для обследования микроциркуляторного русла в целом, в практическом здравоохранении вообще нет сегодня стандартизованных и общепринятых методов исследования *in vivo* [3].

Конечно, в последние 25–30 лет было предпринято много попыток создать и для системы микроциркуляции такие стандартные методы. Появилась фотоплетизмография (ФПГ), лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), методы лазерного спекл-контрастного анализа (ЛАСКА), оптоакустической томографии и ряд других [5]. Но до повседневной кли-

нической практики ни один из этих методов так и не дошел. Тому есть несколько причин. Помимо того, что все указанные приборы не являются до сих пор ни в одной стране мира средствами измерения медицинского назначения и метрологически никак не аттестуются и не поверяются, что ставит под сомнение количественные показатели, которые они регистрируют [5, 6], одной из главных причин является еще и сложность физиологической интерпретации их показателей с точки зрения медицины. В частности, такой параметр, как перфузия тканей кровью, который регистрируют методы оптической флоуметрии (ЛДФ, ЛАСКА, ФПГ и др.), отсутствует в учебниках по физиологии кровообращения (см., например, [7]) и не знаком большинству врачей по их базовому образованию. Его сложно интерпретировать в терминах норма/патология. Непонятно, что советовать пациенту с “ненормальной” перфузией. В национальных руководствах это не отражено. Кроме того, градация перфузии только по абсолютной величине не отражает всего спектра функционального состояния сосудов и работу механизмов регуляции периферического кровообращения (работу гладких мышц, функцию эндотелия и т.д.), которые и ответственны в большинстве случаев за сосудистые патологии.

Чтобы как-то компенсировать этот недостаток, в практику исследований периферической гемодинамики были еще на заре развития указанных методов введены разные функциональные нагрузочные тесты (пробы) с локальным охлаждением, нагревом, артериальной окклюзией и т.д. [4, 8]. Они позволяют оценить не только базовый уровень перфузии, но и её динамику во времени в ответ на провокационную нагрузку, а, значит, тестируют работу реактивных регуляторных механизмов в ССС и адаптационные возможности сосудов к нагрузке. Однако общепринятой трактовки результатов функциональных тестов в терминах тонуса и реактивности сосудов для методов оптической флоуметрии до сих пор так и не выработано.

Между тем, именно тонус и реактивность представляются наиболее важными для оценки параметрами сосудов при наблюдении пациентов с заболеваниями ССС. В частности, повышенный тонус периферических артерий и артериол принято считать одним из ключевых факторов, приводящих к гипертонической болезни, т.к. он влечет за собой повышение общего периферического сосудистого сопротивле-

ния [2, 9]. Но как тонус мелких сосудов достоверно оценить в клинике или на дому? Реактивность же сосудов еще и влияет на результат измерения АД всеми современными автоматическими и полуавтоматическими тонометрами, с осциллометрическим методом измерения [10]. В них принцип регистрации АД основан на анализе амплитуд пульсаций АД на сфигмограмме после сброса давления в плечевой манжете тонометра. Но амплитуда этих пульсаций зависит не только от пульсового АД в плечевой и глубокой артериях плеча, но и от состояния их стенок (жесткости), а также от работы механизмов регуляции сосудистого тонуса. Эти параметры индивидуальны у каждого пациента, однако пока современные тонометры их не учитывают. Во всех приборах применяется единый алгоритм вычисления АД по зарегистрированной сфигмограмме для всех пациентов. Поэтому, и это известно из литературы [11], в ряде случаев автоматические тонометры дают неправильный результат, особенно при наличии сосудистых патологий. А учет у пациента тонуса и реактивности сосудов «здесь и сейчас» может потенциально позволить этот результат индивидуально скорректировать в правильную сторону.

В последние годы в МОНИКИ был создан для этих целей и в научном плане протестирован прототип тонометра Вазотест™ с выносными оптическими датчиками, которые в покое и с помощью локальных нагрузочных тестов позволяют оценивать функционирование периферических сосудов *in vivo* [12]. Оптические датчики реализуют измерения одновременно методами ФПГ и некогерентной оптической флуориметрии (НОФФ) [13]. Используются функциональные пробы с плечевой артериальной окклюзией и с локальным быстрым нагревом кожи (тепловая проба). Такой прибор и технология диагностики в перспективе могут быть эффективны при оценке степени тяжести сосудистых осложнений диабета в виде синдрома диабетической стопы, при атеросклерозе сосудов, при заболеваниях артерий нижних конечностей, при артериальной гипертензии, при синдроме Рейно, например, вследствие развития вибрационной болезни, при других заболеваниях ССС.

Цель данной статьи – методическое обобщение опыта регистрации периферической гемодинамики прототипом прибора Вазотест™ в ответ на нагрузочные пробы и обоснование авторского подхода интерпретации этих резуль-

татов в понятных врачам терминах тонуса и реактивности сосудов, которые могут быть оценены количественно и применимы для определения состояния сосудов отдельного взятого пациента.

Материал и методы

Чтобы однозначно говорить о каких-либо терминах, параметрах и характеристиках, необходимо иметь их строгое научное определение. В настоящее время в литературе по гемодинамике наблюдается явная разногласия в понимании значения терминов “тонус” и “реактивность” сосудов. Поэтому на первых этапах работ был проведен анализ первоисточников по вопросу существующих в медицине определений этих понятий применительно к диагностике функционального состояния сосудов.

Поиск источников на русском и английском языках был проведен в январе 2024 г. в базах данных Киберленинка, Google Scholar, Pubmed и Google. Просмотрено 464 результата поисковой выдачи. Отобраны источники, в которых приведено какое-либо разъяснение значения, включая перечисление подчиненных понятий, одного из следующих терминов: 1) “тонус” применительно к сосудам (“тонус сосудов” или “артериальный тонус”), “vascular tone”, 2) “реактивность” применительно к сосудам (“сосудистая реактивность”, “реактивность сосудов”, “микрососудистая реактивность”), “vascular reactivity” (“microvascular reactivity”). Основную часть источников составили обзорные статьи (64) и книги (8), включая учебники по физиологии человека (4). Также были привлечены русскоязычные и англоязычные словари (6). На основе анализа этих данных в силу, как оказалось, отсутствия общепринятых и устоявшихся определений искомых терминов, были в итоге сформулированы и предложены собственные уточняющие варианты таких определений.

Параллельно в рамках плановых научно-клинических исследований в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского проводилась совокупная регистрация показателей перфузии и сигналов ФПГ у разных пациентов в норме и при наличии сосудистых патологий с помощью технологии Вазотест™ по заложенному в прибор стандартному алгоритму, который выглядит следующим образом [12].



Рис. 1. Регистрация показателей перфузии и сигналов ФПГ с помощью технологии “Вазотест”

Оптические датчики прибора фиксируются гипоаллергенным пластырем на поверхности кожи симметрично на правой и левой стороне тела испытуемого в следующие стандартные позиции: ладонная поверхность дистальной фаланги второго пальца кисти, тыльная сторона стопы в области первого межпальцевого промежутка и подошвенная поверхность дистальной фаланги первого пальца стопы. Испытуемый при этом находится в положении лёжа на спине в покое (рис. 1). Также на область нижней трети плеча испытуемого накладывается манжета от встроенного в прибор тонометра для проведения окклюзионной пробы. В течение первых 60 с регистрируется базовый уровень сигналов с конечностей. Далее интегрированный в прибор автоматический тонометр производит измерение АД, после чего следует период паузы 3–5 мин, необходимый для полного восстановления кровотока в руках испытуемого. Затем автоматиче-

ски с помощью этого же тонометра и встроенных в оптические датчики нагревателей запускается одновременное проведение окклюзионной и тепловой функциональных проб на конечностях испытуемого. Давление для окклюзии выбирается на 60–80 мм рт. ст. выше измеренного у испытуемого систолического АД, т.е. около 200 мм рт. ст., и удерживается в течение 2 мин, а затем быстро стравливается. Встроенные в датчики нагревательные элементы за 5–10 с производят быстрый нагрев кожи под закрепленным датчиком с $32\text{--}33^\circ\text{C}$ до $42\pm 0,3^\circ\text{C}$, и далее температура сохраняется до конца измерений. После снятия окклюзии запись сигналов продолжается еще в течение 3 мин. Всё исследование занимает порядка 10 мин.

Такой протокол исследований соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации и был одобрен Независимым комитетом по этике при МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 5 от 21 марта 2024 г.). Все пациенты перед исследованием проходят процедуру подписания информированного согласия.

В целом в данной статье представлены далее для анализа только результаты оценки перфузии и ее динамики на руках и ногах методом НОФФ. Изменения индекса формы пульсовой волны и других параметров по сигналу ФПГ также регистрировались, но не обсуждаются здесь в силу ряда причин, а будут рассмотрены в отдельной статье.

Анализ терминов и определений

Анализ словарных определений тонуса сосудов

Наибольшим объемом общее понятие “тонус” в медицинском толковании дано в определении словаря [14]: “Тонус (от греч. tonos натяжение, напряжение) – длительно поддерживаемый уровень активности организма в целом, его отдельных систем и органов”. Равно ему по объёму, также в медицинском толковании, англоязычное понятие “tone” в толковом словаре Кембриджа [15]: “Тонус – здоровое напряжение тела, в особенности мышц”. Однако следует сразу отметить различие между данными определениями по их содержанию: понятия “уровень активности” и “напряжение” только частично пересекаются, в основном, применительно к мышцам.

Понятие “сосудистый тонус” (или “тонус сосудов”), как и его англоязычный синоним “vascular [vasomotor] tone”, в общем случае подчинено понятию “тонус” и достаточно строго, казалось бы, определено в [16] (как и во многих других научных первоисточниках, например, в [17]) как “постоянное напряжение стенок кровеносных сосудов, противодействующее их растяжению под воздействием давления крови”. Однако, применение данного определения становится затруднительным в плане медицинской диагностики, т.к. нет методов прижизненного (*in vivo*) измерения напряжений в стенках сосудов. Непонятно, о каких конкретно напряжениях идет речь (растягивающих, сдвиговых), а также в каком слое сосудистой стенки? С точки зрения механики сплошной среды, стенка сосуда не однородна по своим упруго-механическим свойствам [7, 17], поэтому в разных слоях стенки возникают разные напряжения, что, согласно такому определению, приводит к разным тонусам внутри одной и той же стенки сосуда, включая ее гладкомышечный слой. Да и смысл введения отдельного понятия “тонус” при таком определении теряется. Если тонус – это механическое напряжение, то величиной напряжения с его физической размерностью $[Н/м^2]$ тогда и надо оперировать.

В словаре же [14] в понятие “сосудистый тонус” включены “тонус артериальный” и “тонус венозный”: у артерий и вен соответственно. Он “обуславливается сокращением гладкомышечных элементов стенок сосудов” и, применительно к артериальному, “[обусловленный] натяжением эластических соединительнотканых структур стенок сосудов”. Таким образом, понятие “сосудистый тонус” пересекается с понятием “мышечный тонус” (“muscle tone”), а также с подчиненными таковому понятиями “тонус мышц собственный” (“myogenic tone”) и “тонус нервно-мышечный” (“neurogenic tone”), применительно к гладкомышечному слою стенок сосуда [14, 16].

Анализ определений сосудистого тонуса в научных источниках

В рассмотренных научных источниках в связи с понятием “сосудистый тонус” чаще всего (в 19 из 33 источников), упоминают процессы расширения и сужения сосуда (вазоконстрикцию и вазодилатацию). Применительно к методам оценки функционального состояния крупных сосудов данные процессы удобны, т.к. позволяют определить количественные пара-

метры, например, с помощью УЗИ размер просвета сосуда, и принять таковые в качестве меры тонуса. Однако в состав понятия тонуса расширение и(или) сужение сосудов включают только в половине источников (10 из 19). Другие упоминают их как связанные с тонусом процессы, но в сам тонус включают только касающийся гладкой мускулатуры сосуда собственный тонус мышц. В части источников его уточняюще еще обозначают как *базальный** тонус сосуда (“*basal [myogenic] tone*”). Нервно-мышечный тонус упоминают в составе тонуса сосуда наряду с базальным только в 2 из 33 источников, что, возможно, вызвано тем, что по измеряемым *in vivo* параметрам, по которым судят о тонусе, базальный и нервно-мышечный компоненты нельзя оценить по отдельности.

Вместе с тем, для отдельно мышечного тонуса хотя и встречаются более строгие определения, и разработаны даже методы его измерения (миотонметрия), в литературе также часто звучит разногласие. Даже в одной отдельно взятой статье [18] мышечный тонус определяется одновременно и как физическое “напряжение расслабленной мышцы”, и как “сопротивление, ощущаемое ... при пассивном растяжении, когда мышцы находятся в состоянии покоя”, и как “... сложное и динамическое состояние, возникающее в результате иерархической и взаимной анатомической связи”. В этой же статье математически мышечный тонус предлагается описывать как изменение силы сопротивления на единицу изменения длины мышцы (сила/смещение).

В экспериментальном плане мышечный тонус определяется по измерению плотности мышц специальным прибором – миотонметром [19]. Шкала прибора показывает, какую силу нужно приложить, чтобы погрузить щуп миотонметра в напряженную мышцу на определенную глубину. Для объективной оценки сократительной способности мышц используется показатель амплитуды мышечного тонуса, который определялся как разность значений тонуса исследуемых мышц в условных единицах (миотонах) при напряжении и в покое [20]. Очевидно, что для гладких мышц мелких артерий и

* Правильнее, видимо, по смыслу говорить о базовом тонусе от английского *basal*, но в медицинской литературе часто переводят буквально: *базальный*

артериол прижизненное применение такой методики нереально.

Учитывая звучащие определения тонуса как “уровня активности” и “напряжения стенок сосуда”, более корректным представляется исключение факта расширения и сужения сосудов из содержания понятия сосудистого тонуса, т.к. данные процессы – его следствие и цель, но никак не его суть. Подтверждением может служить отсутствие в просмотренных источниках включения в определение тонуса диаметра или просвета сосуда. Величина этих потенциально измеряемых параметров есть следствие вазоконстрикции и вазодилатации, и в источниках их упоминают только как связанные с тонусом понятия (3 источника). Исключение диаметра или просвета сосуда из содержания понятия тонуса также может быть обусловлено необходимостью применять данные понятия ко всем сосудам, ибо второй фактор, обуславливающий диаметр и просвет сосуда, есть структура стенок сосуда и обусловленные ею его вязкоупругие свойства. С рассмотрением этого второго фактора в литературе совсем наблюдается путаница, которая может быть вызвана тем, что разные аспекты структуры и механических свойств стенок сосудов в определении тонуса то учитывают, то нет.

Общепринято и закреплено словарно выделение подчиненных общему понятию «тонус» понятий артериального и венозного тонуса [14], т.е. присутствует общий учет разного строения сосудистой стенки у сосудов разных типов при определении тонуса. Вместе с тем, разница в содержании между понятиями артериального и венозного тонуса, т.е. как именно характерные для типа сосуда особенности строения отражены в тонусе, охарактеризована только в этом первоисточнике. В большинстве других источников измерения показателей, отражающих сосудистый тонус, проводят на артериях, поэтому понятие артериального тонуса занимает в них наибольшую часть понятия тонуса. Что касается капилляров, а, например, при оценке состояния кровотока в коже их вклад, очевидно, входит в измеряемые показатели, понятие тонуса относительно них упомянуто только в [21] и связано с функцией эндотелия сосуда.

В 13 из 33 источников эндотелий сосуда упомянут как связанное с тонусом понятие, но ни в одном из определений тонуса функция эндотелия не включена в содержание понятия. Между тем, эндотелий оказывает значительное

влияние на состояние сосудистой стенки и регуляцию тонуса сосуда. За счет вазоактивных сигнальных молекул он обеспечивает местное сокращение и расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки, контролирует обмен веществ между кровью и слоями стенки, отвечает за перестройку структуры стенки путем стимуляции пролиферации гладкой мускулатуры, участвует в ответе сосуда на системные стимулы и т.д. Таким образом, деятельность эндотелия влияет на содержание понятия сосудистого тонуса в любом аспекте такового, поэтому ее необходимо в определении тонуса учитывать.

На “длительно поддерживаемый уровень активности” конкретного сосуда, что можно трактовать как функциональную активность слоев его стенки, влияют и системные факторы. Как гладкомышечный слой, так и эндотелий воспринимают циркулирующие в системном кровотоке сигнальные молекулы. Возможны отдаленные влияния регуляторных процессов в других частях кровеносной системы. Даже состояние ткани вокруг сосуда отражается на функции такового – например, при воспалении.

Выводы и определение сосудистого тонуса

Итак, определение тонуса сосуда должно охватывать много составляющих, относящихся как к самому сосуду, так и ко всей кровеносной системе, а также отражающих деятельность нервной и эндокринной систем. Следствие тонуса – формирование конкретного диаметра (просвета) сосуда, причем вне зависимости от того, включены ли в понятие тонуса вазоконстрикция и вазодилатация. Тонус, имеющий много составляющих, у сосуда есть в каждый момент времени, и он способен меняться от момента к моменту в зависимости от внешних условий. Таким образом, тонус – это состояние системы (сосуда). В рассмотренных источниках наиболее подходящим определением тонуса как состояния оказалась формулировка из [22]: “Артериальный тонус – комплексное состояние, определяемое (вазо-)релаксантами и (вазо-)констрикторными стимулами в сочетании со структурой артерии и ее податливостью”. Немного сужен здесь, на наш взгляд, ряд факторов, его определяющих,

Поэтому в практических целях предлагается более широкое определение сосудистого тонуса, применимое ко всем типам сосудов и учитывающее как все основные местные, так и системные факторы: *“Тонус сосуда – это его*

комплексное функциональное состояние, определяющее в сочетании с особенностями структуры стенки сосуда и давлением крови в сосуде его просвет в целях регуляции гемодинамики”.

Определяется тонус:

1. Напряжением гладкомышечного слоя, в том числе обусловленным иннервацией со стороны вегетативной нервной системы, соотношением вазоконстрикторов и вазодилаторов в(у) стенки сосуда и наличием рецепторов к таковым в гладкомышечных клетках и(или) в эндотелии.
2. Структурой стенки сосуда и ее упруго-эластическими свойствами.
3. Текущим характером обмена веществ между слоями сосудистой стенки, кровью и тканями вокруг сосуда (уровень кальциевого обмена, отсутствие/наличие воспаления и т.д.).

Соответственно такому определению, измерить тонус в каких-либо известных размерных физических единицах нельзя. Состояние можно характеризовать только качественно, либо количественно, но относительно какого-то базового состояния (активнее в X раз, например), т.е. путем введения безразмерных индексов сравнения.

Анализ словарных определений реактивности сосудов

С общим понятием реактивности в медицинской и биологической литературе меньше неопределенности и больше конкретики. Строгое русскоязычное определение реактивности как свойства в физиологии приведено в [23]: “Реактивность в биологии – свойство живого организма реагировать определенным образом на воздействие каких-либо факторов окружающей среды. Реактивность физиологическая – реактивность в отношении физиологических раздражителей в адекватных условиях существования, носящая защитно-приспособительный характер и направленная на сохранение динамического постоянства внутренней среды организма и на полноценное взаимодействие его с окружающей средой”. Англоязычный термин “reactivity” рассматривается также как свойство в биологическом смысле: “Реактивный – с готовностью отвечающий на стимул” [24]. Здесь нет расхождений в толковании.

Анализ определений реактивности в научных источниках

В первую очередь в целях оптической диагностики *in vivo* нас интересует микрососудистая реактивность и ее определения в практике неинвазивной оптической флоуметрии. В целом, понятие “микрососудистая реактивность” (“microvascular reactivity”) в научных источниках отличается от общей реактивности только своим объемом. Данный термин применяют только к сосудам малого диаметра, преимущественно к артериям и артериолам. В рассмотренных источниках содержание понятия “(микро-)сосудистая реактивность” часто путается с таковым у сосудистого тонуса. В составе сосудистой реактивности упоминаются вазоконстрикция и/или вазодилатация (22 источника). В числе связанных с ней явлений называют эндотелий с его вазоактивными веществами (32 источника), структуру и/или механические свойства сосуда (6 источников) и диаметр/просвет сосуда (5 источников). В то же время, толкование понятия “тонус” редко приводится одновременно с сосудистой реактивностью. В просмотренной выборке всего 5 таких источников. Эквивалентны тонус и реактивность в [25]. Здесь реактивность приравнена к базальному миогенному тонусу сосуда. В [26] и [27] тонус и реактивность уже имеют разный смысл. В [9] специально упомянуто разделение понятий базального тонуса и реактивности. Здесь реактивность выступает в роли надстройки над базальным тонусом как “способность кровеносного сосуда, у которого уже есть тонус, уменьшать или увеличивать свой диаметр с увеличением или уменьшением трансмурального давления”. И, наконец, в [28] сосудистая реактивность “отражает взаимоотношения прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса, как крупных сосудов, так и на микроциркуляторном уровне”. Здесь же перечислены факторы, определяющие сосудистую реактивность. Они согласуются с предложенным выше определением тонуса.

Рядом с реактивностью встречается понятие “сосудистая ауторегуляция”, в т.ч. церебральная. Оно охарактеризовано как процесс [29] или свойство артерий сопротивления в [30]: “Церебральная ауторегуляция потока крови – присущая дистальным церебральным артериям сопротивления способность подстраивать свое сопротивление потоку под превалирующее перфузионное давление”. А реактивность церебральных сосудов названа механиз-

мом реализации церебральной сосудистой ауторегуляции – сочетанием процессов констрикции/дилатации. Только в [31] ауторегуляция приравнена к реактивности. При этом ее определение по смыслу совпадает с приведенным определением ауторегуляции.

Также наряду с понятием микрососудистой реактивности часто употребляют термины “микрососудистая (дис-)функция” и/или “эндотелиальная (дис-)функция” [32]. Эндотелиальной функцией в источниках называют регуляторную функцию эндотелия, и в связи с ней выделяют эндотелий-зависимую часть реактивности. Упомянуто, что в при измерении реактивности показатели часто интерпретируют как меру нарушенности эндотелиальной функции. В трех источниках эндотелиальную функцию включают в состав микрососудистой функции или приравнивают к ней.

Однако определение самой микрососудистой функции очень размыто. В нее включают, помимо эндотелиальной функции, как вазоконстрикцию/вазодилатацию (как вне реактивности, так и в ее составе), так и структурные свойства стенки сосуда, причем разные их сочетания в разных источниках. В [33] приведено самое широкое по объему определение понятия микрососудистой функции “как любая активность микрососудов – как в базальном состоянии, так и после стимуляции. Микрососудистая функция есть результат структуры и функции компонентов стенки сосуда (гладкомышечных клеток, матрикса, эндотелия), которые неразрывно связаны с нейрогенными и местными метаболическими влияниями”. В данное определение реактивность должна входить целиком, т.к. в него входят все ее физические носители и механизмы реактивности.

Выводы и определение реактивности сосудов

Таким образом, с учетом приведенного выше определения тонуса, общепринятым можно считать понимание реактивности сосудов как их способности реагировать на внешние стимулы, в том числе на изменяющееся давление крови на стенку сосуда, путем изменения всех компонентов тонуса сосудов, кроме базального миогенного тонуса. При этом и реактивность, и тонус входят в состав более общего понятия “сосудистой функции”, а миогенная реактивность – лишь часть сосудистой реактивности, осуществляемая гладкомышечным слоем.

Однако при таком определении как способность, реактивность в каком-то смысле объявляется лишь неким потенциалом, не обязательно полностью реализуемым в одной конкретной ситуации. Тогда в эксперименте, при диагностических процедурах в клинике строго можно говорить только о зарегистрированной в данный момент времени “проявленной реактивности”, в данных условиях, а не об общей способности к реакции, которая в конкретно взятых условиях может полностью и не проявиться, а только частично. Тогда задача оценки реактивности превращается в задачу оценки потенциала, в том числе скрытого, что весьма проблематично в практическом плане. Более того, потенциал, способность могут быть разными для разных внешних стимулов и факторов, поэтому в практическом плане правильнее тогда говорить о реактивности к конкретным стимулам, о специфической реактивности, например, к локальному нагреву, а не о реактивности вообще. Обобщение в таком случае имеет смысл, видимо, лишь в фундаментальном научном плане.

Если же взглянуть на реактивность как на свойство сосуда реагировать, как это определяется в [23, 32 и др.], то это свойство в той или иной степени всегда присутствует у сосуда, если он живой, и оно не специфично. Специфической будет конкретная ответная реакция, а задача оценки сосудистой реактивности сводится тогда к задаче оценки конкретного проявления данного свойства в конкретном исследовании при конкретном предъявляемом стимуле, т.е. к задаче оценки амплитуды и времени реакции на конкретный стимул.

На наш взгляд, такая формулировка: “Реактивность сосуда – это его свойство, позволяющее реагировать на внешние стимулы путем управления изменяемыми компонентами тонуса сосуда” представляется сегодня наиболее практико-ориентированной. Кроме того, как и многие другие физические (биофизические) свойства, такие как вязкость, упругость и т.д., реактивность как свойство может характеризоваться и количественно и может (должно) иметь и свою уникальную физическую размерность.

Тонус и реактивность по данным оптической флоуметрии

На рис. 2 схематически представлена типовая запись методом НОФФ динамики перфузии крови в коже пальца руки как функции вре-

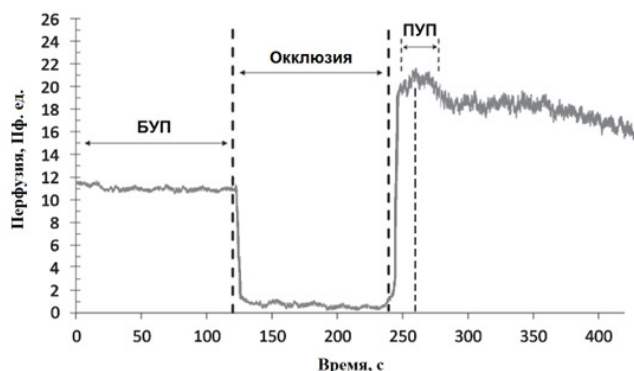


Рис. 2. Динамика перфузии в коже пальца руки при выполнении пробы с плечевой артериальной окклюзией. Начало окклюзии в момент времени 120 с, окончание – 240 с

мени в норме при выполнении функциональной пробы с плечевой артериальной окклюзией (фаза измерения АД и пауза для наглядности вырезаны из записи). Датчик закреплен на ладонной поверхности дистальной фаланги указательного пальца руки. Сначала, в течение первых 120 секунд, регистрируется базовый уровень перфузии (БУП). Затем в манжету тонометра, расположенную на плече этой же руки, нагнетается воздух выше систолического давления АД, перекрывающий кровоток в плечевых артериях, и сигнал перфузии падает практически до нуля. Это фаза полной артериальной окклюзии с развитием острой гипоксии конечности. Далее на 240-й секунде воздух из манжеты быстро стравливается, и наблюдается хорошо известная фаза постокклюзионной реактивной гиперемии как реакция на гипоксию. В фазе реактивной гиперемии можно наблюдать в норме возрастание уровня перфузии часто выше БУП, с достижением в какой-то момент времени (260 с в этом примере) максимального постокклюзионного уровня перфузии (ПУП). Это момент достижения минимального сосудистого тонуса в пальце руки, что было обосновано ранее в [3]. Поскольку БУП, как правило, в норме ниже ПУП, то, очевидно, тонус в целом обратно пропорционален величине регистрируемой перфузии [34]. Это является прямым следствием того, что чем больше просвет сосуда, тем меньшим мы считаем у него тонус, и наоборот*.

* Ситуации тромбов, бляшек, схлопывания сосуда здесь не рассматриваются. Рассматривается модельная ситуация работы условно нормального сосуда в рамках его обычного напряженно-упругого состояния

Согласно физическим принципам регистрации перфузии методом НОФФ [13], перфузия BF (от *blood flow*) характеризует расход объема крови в диагностическом объеме органа (в нашем случае кожи) или скорость изменения объема крови в единицу времени (размерность расхода и скорости изменения объема совпадают):

$$BF \sim \Delta V_b / \Delta t, \tag{1}$$

где: V_b – объем крови, $см^3$ (мл), t – время, с. В свою очередь, V_b определяется кровенаполнением каждого отдельного сосуда и количеством таких сосудов в диагностическом объеме (степенью васкуляризации диагностического объема). Однако понятие “количества мелких сосудов” в единице объема кожи не вполне определено. Например, если сосуд раздваивается в этом объеме на два, как Y , то непонятно, это остается один сосуд, или их уже два или три? Поэтому более наглядно V_b предлагается определять так:

$$V_b = \bar{S} \cdot l, \tag{2}$$

где: \bar{S} – есть средняя эффективная площадь просвета сосудов, $см^2$, l – общая длина микрососудов, $см$, т.е. сумма длин всех ветвей сосудов в диагностическом объеме. Это более конкретно, и l может быть даже измерена *in vivo*, например, методами оптико-акустической визуализации.

Поскольку количество сосудов и их общая длина не меняются в объеме кожи при окклюзии, отношение БУП и ПУП будет характеризовать отношение средних эффективных площадей просветов сосудов. Принимая во внимание, что расход крови меняется как квадрат площади просвета сосуда S (как четвертая степень его диаметра – закон Пуазейля [7]), можно для характеристики базового тонуса сосудов ввести в рассмотрение коэффициент площади просвета сосудов в фазе БУП, оцениваемый в результате выполнения окклюзионной пробы по отношению к максимальному просвету в фазе ПУП:

$$K_{so} = \frac{\text{Базовый просвет сосудов}}{\text{Просвет в фазе максимума реактивной гиперемии}} = \sqrt{\frac{\text{БУП}}{\text{ПУП}}}, \tag{3}$$

где K_{so} – коэффициент площади просвета сосудов в фазе БУП. Например, для рис. 2 $K_{so} \approx 0,72$. Оцененный просвет сосудов в фазе БУП состав-

лял примерно 72 % от максимального просвета в фазе ПУП. Это не означает, конечно, что в данном примере все сосуды диагностического объема синхронно в момент максимума реактивной гиперемии увеличили свой просвет на 28 %. Часть сосудов могла и не отреагировать, а некоторые могли иметь нулевой начальный просвет, быть полностью закрытыми до начала окклюзии и полностью раскрыться после снятия окклюзии как острая реакция на гипоксию. Но интегрально по (3) зарегистрированный эффект можно охарактеризовать именно как увеличение просвета сосудов в диагностическом объеме в среднем на 28 % в фазе максимума реактивной гиперемии.

Иногда для характеристики ответа сосудов на окклюзию вычисляют разницу:

$$\Delta УП = ПУП - БУП. \quad (4)$$

Мы тоже в некоторых своих работах ранее использовали эту формулу. Она не менее наглядно говорит о приросте площади просвета сосудов, т.к. l не меняется. Однако в (4) не учитывается квадратичная зависимость расхода крови от S . Также в (4) остается общая зависимость $\Delta УП$ от l . Поэтому (3) представляется наиболее аргументированным для практики подходом.

Более того, поскольку отношение площадей S можно трактовать как величину, обратно пропорциональную отношению их тонов, можно по результатам окклюзионного теста оценить исходный (базовый) тонус сосудов, проявлявшийся до окклюзии, по отношению к минимальному тонусу, условно принимаемому за единицу, в момент времени ПУП. Для этого логично ввести индекс тонуса сосудов руки (ИТС_р):

$$\begin{aligned} \text{ИТС}_p &= \frac{\text{Базовый тонус сосудов}}{\text{Тонус в момент достижения ПУП}} = \\ &= \frac{1}{K_{so}} = \sqrt{\frac{\text{ПУП}}{\text{БУП}}}. \end{aligned} \quad (5)$$

Для примера на рис. 2 у сосудов в исходном состоянии ИТС $\approx 1,38$. Тонус почти в полтора раза выше минимального (единичного) при ПУП.

Если принять эту методику за основу, то в реальных ситуациях можно с помощью окклюзионной пробы увидеть испытуемых с разным начальным тонусом сосудов. Рис. 3 демонстрирует такие примеры: а) ИТС_р ≈ 2 , б) ИТС_р $\approx 1,5$ и в) ИТС_р ≈ 1 . Можно видеть, что по абсолютным

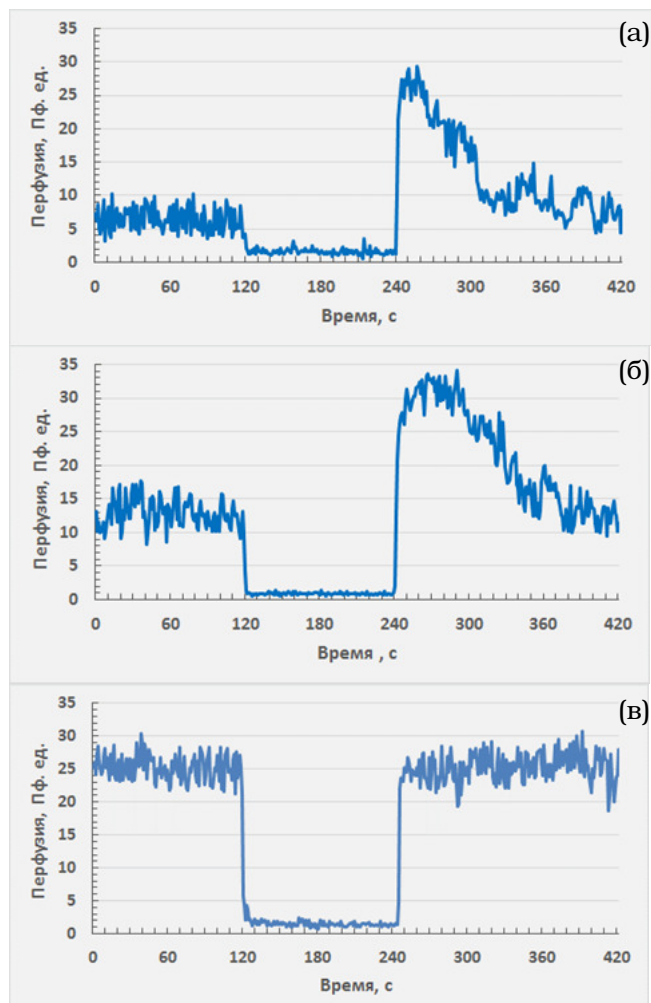


Рис. 3. Разные регистрируемые варианты динамики перфузии при выполнении пробы с артериальной плечевой окклюзией. Начало окклюзии в момент времени 120 с, окончание – 240 с. Испытуемые: (а) условная норма, спастический тип реакции; (б) контроль, нормальная реактивность; (в) условная норма, гиперемический тип реакции

значениям величины ПУП различаются слабо во всех трех примерах. Это косвенно подтверждает, что в момент времени ПУП достигается максимально возможное (или близкое к этому) снижение тонуса, и уровни перфузии выше 40 Пф.ед. редко достижимы в коже пальца руки*. Напротив, величины БУП сильно различаются, что может свидетельствовать о разном

* Не теряя общности можно в (5) в качестве ПУП использовать этот максимальный уровень $\text{ПУП}_{\text{max}}=40$. В данном случае это не сильно меняет оценки, т.к. обычно регистрируемые ПУП того же порядка величины (30–40), и это вопрос выбора (договоренностей в сообществе), что принять за начало (единицу) отсчета

исходном тонусе сосудов. Последний пример (в) наглядно демонстрирует отсутствие выраженной эндотелиально-зависимой дилатации в ответ на острую гипоксию в ситуации и так минимального исходного тонуса, примерно равного таковому при ПУП (сосуду некуда дальше “расслабляться”). В ЛДФ такую форму графика в процессе окклюзионной пробы принято характеризовать как пример “гиперемического типа микроциркуляции”, а график рис. 3а – как пример “спастического типа микроциркуляции” [8, 35]. В целом оба варианта в ЛДФ могут считаться нормой и обычным проявлением индивидуальной физиологической особенности организма, т.к. в ЛДФ не вводится понятие тонуса сосудов.

Однако, если эти варианты рассмотреть под углом зрения исходного тонуса сосудов, как это предложено выше, трактовка может оказаться и другой. При принятии варианта рис. 3б как примера среднестатистического нормального исходного тонуса сосудов ($ИТС_p \approx 1,5$), вариант 3а становится примером повышенного исходного тонуса ($ИТС_p \approx 2$), а вариант рис. 3в – примером явного гипотонического состояния сосудов ($ИТС_p \approx 1$). Являются ли последние два примера вынужденным адаптивным состоянием к какому-то постоянному воздействию фактору или уже патологией – судить надо в комплексе всех показателей в клинике. Но, очевидно, последние два примера (рис. 3а и рис. 3в) – повод задуматься, как минимум, о каких-то происходящих тревожных процессах в организме, требующих таких устойчивых базовых состояний сосудов (состояний гипертонуса и гипотонуса) на пределе их физиологических возможностей изменять дальше свое состояние-тонус в большую сторону для рис. 3а и в меньшую для рис. 3в.

Аналогично можно охарактеризовать и результаты тепловой пробы на ноге. На рис. 4 приведена схематическая типовая запись динамики перфузии как функции времени методом НОФФ в норме в коже подошвенной поверхности большого пальца стопы при выполнении нагрузочного теста с быстрым локальным нагревом кожи (фаза измерения АД и пауза для наглядности также вырезаны из записи). Нагрев начинается со 120-й секунды до достижения температуры поверхности кожи под датчиком примерно 42°C и продолжается все время выполнения теста с поддержанием этой температуры в диапазоне $42 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Четко видна реакция микрососудистого русла и увеличе-

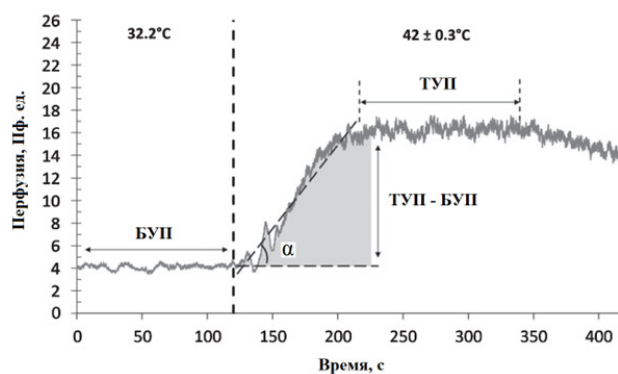


Рис. 4. Динамика перфузии в коже подошвенной части дистальной фаланги большого пальца ноги при выполнении тепловой пробы с быстрым локальным нагревом. Начало нагрева в момент времени 120 с. Целевая достигаемая температура кожи под датчиком 42°C

ние перфузии как следствие увеличения просвета микрососудов в результате нагрева с уровня БУП до максимального теплового уровня перфузии (ТУП). Вне зависимости от механизмов регуляции тонуса сосудов при нагреве, в фазе тепловой гиперемии тонус сосудов также должен быть по определению ниже их базового тонуса до нагрева, а просвет – больше. Это позволяет по аналогии с (3) ввести в рассмотрение коэффициент площади просвета сосудов в фазе БУП на ноге, оцениваемый в результате выполнения тепловой пробы с быстрым локальным нагревом по отношению площадей просвета S до нагрева и в фазе максимальной тепловой гиперемии:

$$K_{ST} = \frac{\text{Тонус в фазе тепловой гиперемии}}{\text{Базовый тонус}} = \frac{\text{Базовый просвет сосудов}}{\text{Просвет в фазе гиперемии}} = \frac{\sqrt{БУП}}{\sqrt{ТУП}}, \quad (6)$$

где K_{ST} – коэффициент площади просвета сосудов в фазе БУП на ноге, оцениваемый по результатам выполнения тепловой пробы с быстрым локальным нагревом. В примере рис. 4 $K_{ST} \approx 0,5$. Площадь просвета в среднем у сосудов изначально была вдвое меньше, чем проявилась в момент максимума ТУП.

Можно по аналогии с (5) вычислить и ИТС для кожи стопы ($ИТС_n$), как величину, обратную K_{ST} по (6), если априори принять для ТУП также минимальный единичный тонус. Однако здесь может возникнуть закономерный вопрос о соотношении ТУП и ПУП для стопы и ладони

руки и о правомерности предположения единичного тонуса для ТУП наравне с ПУП. Опыт наших измерений с помощью прибора Вазотест™ говорит о том, что в среднем в норме отношение БУП на руках и ногах у испытуемых равно примерно 2 [36]. Если предположить, что тонус сосудов в системе микроциркуляции кожи (средняя \bar{S}) сильно не различаются в норме на руках и ногах, то величина 2 – это отношение длин l в диагностических объемах на пальцах рук и ног. Известно, что области подушек пальцев очень богаты сосудами, в т.ч. артерио-венозными анастомозами. Однако, как правило, на подошве толще эпидермис. Поэтому, в диагностический объем под датчиком на ноге может попадать меньше сосудов, и будет меньше у них суммарная l . Это логично объясняет коэффициент 2. Тогда предположение о примерно одинаковом базовом тонусе микрососудов на руках и ногах справедливо, и можно принять гипотезу равного единичного тонуса для моментов времени ТУП и ПУП.

Однако это мы видим для нормы. Более сложным становится интерпретация результатов тепловой пробы в терминах ИТС в случае сосудистых патологий нижних конечностей, например, сосудистых осложнений диабета. На рис. 5 для сравнения представлены результаты тепловой пробы для испытуемого в норме (а) и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: (б) без выявленных конвенциональными методами значимых сосудистых патологий и (в) с осложнениями в виде ретинопатии и синдрома диабетической стопы. Говорить о том, что в случае осложнений в фазе ТУП также достигается максимально возможный просвет сосудов и, соответственно, минимальный единичный тонус, можно, но с оговоркой, что они могут быть не равны таковым в норме. В этом случае, видимо, как и для окклюзионной пробы тоже можно ввести в рассмотрение среднестатистическую по группе условно здоровых испытуемых величину $ТУП_{max}$ в норме, и ИТС на ногах ($ИТС_n$) оценивать с использованием (6), но по отношению к $ТУП_{max}$ (по нашим данным для метода НОФФ $ТУП_{max} \approx 20$). Тогда и в фазе ТУП (непосредственно в фазе нагрева) ИТС в коже стопы при сосудистых патологиях будет отличен от единицы, и его можно оценить так:

$$ИТС_n^* = \sqrt{\frac{ТУП_{max}}{ТУП}}, \quad (7)$$

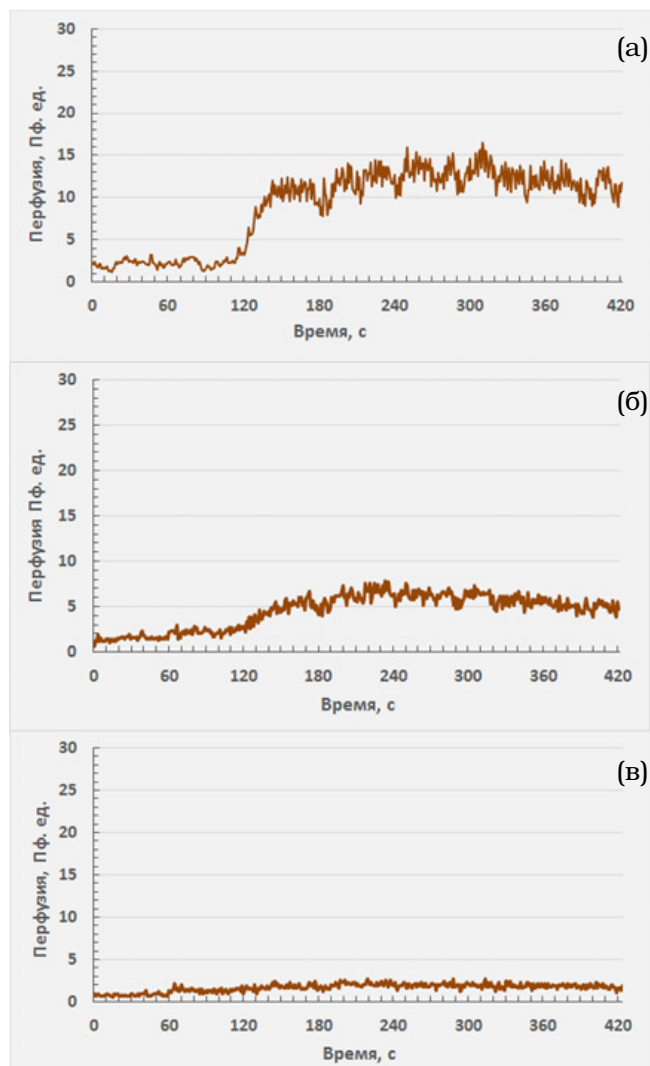


Рис. 5. Динамика перфузии при выполнении тепловой пробы на стопе с быстрым локальным нагревом. Начало нагрева в момент времени 120 с. Испытуемые: (а) условная норма; (б) пациент с сахарным диабетом 2-го типа без выявленных патологий сосудов; (в) пациент с сахарным диабетом 2-го типа с ретинопатией и синдромом диабетической стопы

где $ИТС_n^*$ – ИТС для стопы в момент времени ТУП при использовании $ТУП_{max}$.

Однако для оценки базового тонуса это может дать диаметрально противоположный результат по отношению к методике, когда за единичный тонус принят момент времени ТУП. В качестве примера в табл. 1 представлены для записей рис. 5 результаты расчета $ИТС_n$ по двум вариантам принятия единичного тонуса – для индивидуального ТУП и для среднестатистического $ТУП_{max} = 20$ в группе. В первом случае

Таблица 1

Значения ИТС_н в фазе БУП для записей рис. 5 при разных вариантах выбора минимального единичного тонуса: для ТУП и ТУП_{max}

Пример	БУП, Пф.ед.	ТУП, Пф.ед.	Базовый ИТС _н при выборе единичного ИТС для	
			ТУП	ТУП _{max} =20
Рис. 5а	2,2	13,0	2,43	3,02
Рис. 5б	2,0	7,0	1,87	3,16
Рис. 5в	1,0	2,8	1,67	4,47

базовый ИТС_н с развитием осложнений падает, во втором – растет. Возникает интересная дилемма, поскольку сегодня нет в клинической медицине и патофизиологии однозначного понимания, как меняется тонус мелких сосудов системы микроциркуляции крови при развитии синдрома диабетической стопы. В случае же появления независимых методов оценки ИТС в клинике, вопрос о выборе и обосновании правильного варианта его оценки может быть решен путем измерений, т.е. на практике (экспериментально). Это одно из наиболее неожиданных и интересных следствий предлагаемого методического подхода.

Если же говорить о реактивности, то, как следует из предложенного для нее практического определения, это свойство сосудов следует оценивать и по скорости, и по амплитуде реакции: чем больше амплитуда, тем выше реактивность, чем дольше время достижения максимума реакции, тем реактивность в целом слабее выражена (вялая, замедленная). Соответственно, и амплитуда реакции *Ra* (*reaction amplitude*), и время реакции *Rt* (*reaction time*) должны быть приняты во внимание. Тогда математически реактивность *R* логично характеризовать некоторой скоростью изменения (нарастания) амплитуды реакции:

$$R = Ra/Rt, \tag{8}$$

где *R* – реактивность с размерностью “амплитуда реакции в секунду”, т.е. скорость реакции.

Например, для схематической записи результата окклюзионной пробы рис. 2 амплитуда *Ra* может определяться разницей по (4):

$$Ra = \Delta УП = ПУП - БУП \tag{9}$$

и иметь размерность [Пф.ед.]. В этом случае реактивность физически будет отражать скорость нарастания перфузии. Для примера рис. 2 *Ra* ≈ 10 Пф.ед., *Rt*=20 с (отсчет произведен от момента времени 240 с до момента максимума ПУП 260 с) и *R*=0,5 Пф.ед./с. Однако, как и для (4), в таком случае в понятие реак-

тивность через *Ra* входит зависимость от *l*, что, видимо, не совсем корректно.

Но можно оценить *R* на окклюзию (*R_o*) и независимо от *l*, если использовать ИТС и учесть, что для ПУП принят ИТС=1:

$$R_o = (ИТС_p - 1) / Rt, \tag{10}$$

где *R_o* – реактивность на окклюзию уже с размерностью “единицы тонуса в секунду”. Такой подход представляется более оправданным и позволяет интерпретировать реактивность в терминах относительного изменения тонуса, не привязываясь к абсолютной размерности перфузии, единица которой до сих пор слабо обоснована в медицине. Примеры результатов окклюзионной пробы на рис. 3 по (10) показывают такую реактивность: (а) *R_o*=0,067; (б) *R_o*=0,017 (в) *R_o*=0.

Аналогичный подход для тепловой пробы на ногах тоже позволяет оценить реактивность к нагреву (*R_r*) при начале отсчета времени *Rt* от значения 120 с. При этом следует помнить, что реактивность на окклюзию и реактивность на нагрев – разные по своей природе реактивности. У них, как минимум, разные необходимые физиологические скорости реакции. Реактивность специфична для разных стимулов и в общем случае будет для них различна. Кроме того, поскольку для единичного тонуса в случае сосудистых патологий, как мы видели, могут быть выбраны разные оценки ИТС_н (см. табл. 1), реактивность *R_r* также может быть определена двумя разными способами. В первом варианте используется формула (10) и вычисляется по аналогии реактивность на нагрев *R_r* при использовании вместо ИТС_p значение ИТС_н из предпоследнего столбца табл. 1, а во втором случае используется ИТС_н из последнего столбца табл. 1. Но поскольку во втором варианте при ТУП не достигается ИТС=1, в числителе формулы (10) вычитать из ИТС_н надо не единицу, а промежуточный ИТС_н^{*}, определенный

Таблица 2

Значения реактивности R_T для результатов тепловой пробы рис. 5 при разных вариантах выбора минимального единичного тонуса: для ТУП и ТУП_{max}

Пример	Rt, c	ИТС _н *	R_T при выборе единичного ИТС для	
			ТУП	ТУП _{max} =20
Рис. 5а	150	1,24	0,0095	0,012
Рис. 5б	110	1,69	0,0079	0,013
Рис. 5в	120	2,67	0,0056	0,015

по выражению (7). Таким образом, для второго варианта реактивность R_T^* будет определяться выражением:

$$R_T^* = (\text{ИТС}_n - \text{ИТС}_n^*) / Rt. \quad (11)$$

Эти результаты оценок реактивности представлены в табл. 2. Как видим, и в реактивности прослеживаются принципиальные отличия в результатах между двумя подходами. Если первый результат по индивидуальной ТУП дает уменьшение реактивности с развитием сосудистых осложнений диабета, что полностью укладывается в рамки существующих представлений, то второй, по среднестатистической групповой ТУП_{max}, дает возрастание, причем еще и показывает слабо выраженное различие в реактивности между вариантами 5а–в, что интуитивно представляется сомнительным. Однако, еще раз подчеркнем, что, поскольку других альтернативных методов оценок реактивности и тонуса сосудов системы микроциркуляции в клиниках пока нет, сделать окончательный выбор в пользу того или иного варианта нельзя. Решение должны дать какие-то другие независимые измерения или оценки, в т.ч., возможно, и инвазивные.

Обсуждение и заключение

На наш взгляд, предлагаемый подход и приведенные примеры оценки на его основе реактивности и тонуса мелких периферических сосудов кожи по данным методов оптической флоуметрии (метода НОФФ, в частности) показывают, что, в первую очередь, за счет уточнения определений тонуса и реактивности сосудов в данном исследовании удалось «нащупать» некоторые новые интересные варианты интерпретации результатов оптической флоуметрии, ранее не известные из литературы. Эти варианты не только позволяют выдавать индивиду-

альное диагностическое заключение пациенту в понятных терминах реактивности и тонуса сосудов, но и ставят новую задачу выбора одного из двух вариантов определения условия ИТС=1, которая может быть в перспективе решена экспериментально (на практике). Задача в общем случае формулируется так: “Для какого значения максимальной перфузии при оценке тонуса сосудов следует принимать значение ИТС=1 – для индивидуально достигаемого при функциональном тесте, или для среднестатистического в тесте по группе условно здорового контроля”?

В данном исследовании основной задачей мы ставили перед собой разработку и обоснование методического подхода к оценке показателей, а величину конкретных числовых значений и коэффициентов пересчета, по задумке, должны будут определить последующие уточняющие исследования. Поэтому, конечно, в работе проанализированы лишь единичные случаи результатов измерений, типовые случаи, без должного статистического анализа результатов обследования разных групп испытуемых в норме, а также пациентов с заболеваниями ССС. В этом ограничение исследований, безусловно. И это оставлено на будущее.

Однако даже приведенные единичные примеры позволили высветить ряд интересных проблем, не отраженных ранее в литературе, поэтому привлекающих внимание. Так, интерпретация результатов окклюзионной пробы в ЛДФ в терминах типов микроциркуляции навскидку явно проигрывает интерпретации в терминах базового тонуса сосудов со всеми вытекающими последствиями. Но прямых доказательств правомерности такой интерпретации пока нет.

Или, скажем, в предыдущем разделе в начале обсуждения проблемы вычисления ИТС на ногах по данным тепловой пробы была об-

основана гипотеза примерно равного базового тонуса для сосудов руки и ноги в норме. Если взглянуть на примеры рис. 2 и рис. 4, то ПУП и ТУП на них также отличаются примерно в 2 раза, как и БУП на руках и ногах. Это говорит о равном базовом тонусе сосудов на руках и ногах. Однако это единичный случай. По нашим статистическим данным, в ряде групп испытуемых уровни ТУП на ногах и ПУП на руках у здоровых мужчин и женщин с точностью до индивидуальных вариаций в среднем могут быть примерно равны [37]. Тогда еще более обосновано принятие одинакового единичного тонуса для моментов времени и ТУП, и ПУП, по крайней мере, для нормы, но базовый тонус микрососудов в коже рук и ног окажется различным в 2 раза. На ногах тонус окажется выше. Соответствует ли это положениям нормальной физиологии, и какой подход более правильный, – могли бы показать независимые инструментальные измерения, если появится альтернативная возможность независимо оценить в коже ног и рук тонус микрососудов.

Тем более, важной задачей выбора становится оценка ИТС на ногах по данным тепловой пробы. Увеличивается тонус сосудов системы микроциркуляции с развитием сосудистых осложнений диабета 2-го типа, или уменьшается? Как он ведет себя при других патологиях? Этот вопрос нами уже поднимался в [3], и он может иметь крайне важное практическое значение для пациентов с артериальной гипертензией, т.к. основные лекарственные средства для них – вазодилататоры, снижающие тонус сосудов. Эти препараты могут оказаться слабо эффективными для сосудов сопротивления на периферии с исходно низким ИТС, но сегодня ИТС в клиниках не оценивается. Это перспектива.

Также перспективной оказывается и совместная с ИТС оценка реактивности. Сегодня выявляемая разница в результатах оценки реактивности и ИТС разными методами для сосудов кожи стопы при тепловой пробе позволяет на основе имеющихся знаний предположить, что первый метод более правдоподобный, что реактивность с развитием патологии падает, равно как и тонус микрососудов. Более того, первый метод согласно табл. 2 дает более существенную разницу в реактивности для примеров рис. 5, чем второй. Это тоже аргумент, но пока умозрительный. Вместе с тем, сами величины реактивности для первого метода оказываются на порядок меньше и тоже выглядят

различающимися не столь сильно. Это понижает значимость, но это так, если за единицу отсчета принимать единицу ИТС, некую единицу тонуса, скажем “Тон”. Однако в физике известна масса дольных величин. Можно предложить дополнительно ввести коэффициент пропорциональности 10^3 и оценивать ИТС, условно, в “миллитонах”, т.е. оценивать величину “тысяча ИТС” (1000-ИТС). Тогда реактивность будет иметь симпатичную размерность “миллитон в секунду” [мТон/с], а значения предпоследнего столбца табл. 2 приобретут психологически более различающиеся значения 9,5, 7,9 и 5,6 мТон/с. Тогда более наглядно и попутно возникает обоснование такой размерности величины реактивности. Это тоже плюс для методики.

Не обязательно также всегда оценивать реактивность R_t до момента времени достижения максимума ТУП. С математической точки зрения предлагаемая R_t характеризуется тангенсом угла наклона α перфузионной кривой в фазе роста (рис. 4). Значит, формально, она не обязательно должна быть определена для момента времени ТУП, а может определяться и отдельно для разных участков кривой, т.е. может быть сначала больше, затем замедляться, проявляться слабее и т.д., как это и следует из примера рис. 4. Можно даже построить наглядный график R_t как функции времени.

Одним словом, и здесь открываются варианты для последующих исследований, а предложенная методика подводит, на наш взгляд, под них неплохой новый теоретический базис. Она, безусловно, подлежит уточнению и “настройке” по результатам последующих исследований, но вскрытые с ее помощью и обозначенные выше вопросы, ранее не звучавшие в этой области исследований, в любом случае заставляют присмотреться к этой методике более внимательно и, возможно, потенциально показывают в первом приближении ее неплохой практический потенциал на будущее.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00222, <https://rscf.ru/project/24-25-00222/>.

Список литературы

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases key facts. WHO. 2021; 1-7 (Интернет-ресурс: <https://www.who.int/ru/>)

- news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds), дата обращения 30.07.2024).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. ESH and ESC Guidelines. Blood Pressure. 2013; 23 (1): 72 p. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>.
 - Рогаткин ДА, Глазкова ПА, Куликов ДА и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертонии? Альманах клинической медицины. 2019; 47 (7): 662-8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-073>. Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, et al. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (7): 662-8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-073> (In Russ).
 - Берестень НФ. Функциональная диагностика: национальное руководство. Под ред. Берестень НФ, Сандрикова ВА, Фёдоровой СИ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с. Beresten NF. Functional diagnostics: national guidelines. Ed. Beresten NF, Sandrikov VA, Fedorova SI. - M.: GEOTAR-Media, 2019. - 784 p (In Russ).
 - Рогаткин Д.А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики *in vivo*. Лекция. Медицинская физика. 2017; (4): 75-93. Rogatkin D.A. Physical foundations of modern optical methods for studying microhemodynamics *in vivo*. Lecture. Medical Physics. 2017; (4): 75-93 (In Russ).
 - Рогаткин ДА, Дунаев АВ, Лапаева ЛГ. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии. Медицинская техника. 2010; (2): 30-7. Rogatkin DA, Dunaev AV, Lapaeva LG. Metrological support of methods and instruments for non-invasive medical spectrophotometry. Biomedical Engineering. 2010; (2): 30-7. (In Russ).
 - Гайтон АК, Холл ДжЭ. Медицинская физиология. Пер. с англ., под ред. Кобрин В.И. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Translated from English, Ed. Kobrin VI. – M.: Logosfera, 2008. – 1296 p. (In Russ.).
 - Лапитан ДГ, Рогаткин ДА. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (2): 249-59. Lapitan DG, Rogatkin DA. Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44 (2): 249-59 (In Russ).
 - Bevan JA, Laher I. Pressure and flow-dependent vascular tone. FASEB Journal. 1991; 5 (9): 2267-73. <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.9.1860618>.
 - Молчанова ЕА, Рогаткин ДА. Постановка задачи выявления ошибок при определении артериального давления осциллометрическим методом на основе анализа данных фотоплетизмографии. Лазеры в науке, технике, медицине: Сборник научных трудов XXXIII Международной конференции. 2023; 33: 107-11. Molchanova EA, Rogatkin DA. Statement of the Problem of Detecting and Correcting Errors in Arterial Pressure Determination by the Oscillometric Method Based on the Analysis of Photoplethysmography Signals. Lasers in Science, Technology, Medicine: Collection of scientific papers of the XXXIII International Conference. 2023; 33: 107-11. (In Russ.).
 - Рогоза АН. К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами. Функциональная диагностика. 2003; 1: 56-64. Rogoza AN. On the accuracy of blood pressure measurement with automatic devices. Functional diagnostics. 2003; 1: 56-64 (In Russ).
 - Глазков АА, Лапитан ДГ, Макаров ВВ, Рогаткин ДА. Оптический неинвазивный автоматизированный прибор для исследования центральной и периферической гемодинамики. Физические основы приборостроения. 2021; 10 (42): 28-36. <https://doi.org/10.25210/jfop-2104-028036>. Glazkov AA, Lapiyan DG, Makarov VV, Rogatkin DA. Optical non-invasive automated device for the study of central and peripheral hemodynamics. Physical Bases of Instrumentation. 2021; 10 (42): 28-36. <https://doi.org/10.25210/jfop-2104-028036>. (In Russ).
 - Lapitan DG, Rogatkin DA. Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study. J. Biophotonics. 2021; 14: e202000459. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000459>.

14. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Покровский ВИ, гл. ред. 2-е издание. М.: Медицина; 2001.
Encyclopedic Dictionary of Medical Terms. Pokrovskij VI, editor. 2nd ed. Moscow: Medicine; 2001 (In Russ).
15. Cambridge Dictionary [Internet]. Cambridge: University Press and Assessment; c1999-2024 [cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/tono>.
16. Акжигитов ГН, Акжигитов РГ. Большой англо-русский медицинский словарь. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
Akzhigitov GN, Akzhigitov RG. Great English-Russian medical dictionary. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (In Russ).
17. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. Том 2. Пер. с англ. М.: Мир, 2005.
Schmidt RF, Thews G. Human Physiology. 2nd ed. M.: Mir, 2005. (In Russ.).
18. Ganguly, J., Kulshreshtha, D., Almotiri, M., Jog, M. Muscle Tone Physiology and abnormalities. *Toxins*. 2021; 13: 282. <https://doi.org/10.3390/toxins13040282>.
19. Шифта П., Равдик Д., Юдл Я., Дастых П., Биттнер В., Фантова В. Сравнение эффективности двух выбранных методов для снижения тонуса мышц: пилотное исследование. *Российский журнал биомеханики*. 2013; 17 (3): 82-9.
Sifta P, Ravdik D, Judl J et al. The effectivity of two selected rehabilitation methods used for decreasing muscle tone: a pilot study. *Russian Journal of Biomechanics*. 2013; 17 (3): 82-9. (In Russ.).
20. Аристакесян В.О., Мандриков В.Б., Мицулина М.П. Динамика показателей миоэлектрометрии у студентов медицинского вуза с нарушением функций опорно-двигательного аппарата. *Вестник ВолгГМУ*. 2015; 1: 107-10.
Aristakesyan VO, Mandrikov VB, Mitsulina MP. Dynamics of the change muscle tone in students with combined disorders of the locomotor system. *Bulletin of VolGGMU*. 2015; (1): 107-10. (In Russ.).
21. Christou H, Khalil R.A. Mechanisms of pulmonary vascular dysfunction in pulmonary hypertension and implications for novel therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 322: H702-H724. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00021.2022>.
22. Stanley C.S., Stocker R. Regulation of vascular tone and blood pressure by singlet molecular oxygen in inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021; 30 (2): 145-50. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000679>.
23. Медицинская энциклопедия [Интернет]. SLOVARonline; c2010-2024 [версия от 20.01.2024]. Адрес: <https://rus-medical.slovaronline.com/>.
Medical encyclopedia [Internet]. SLOVARonline; c2010-2024 [cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://rus-medical.slovaronline.com/>.
24. Merriam-Webster Dictionary [Internet]. Merriam-Webster, Incorporated; c2024 [cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/reactivity>.
25. Harraz OF, Jensen LJ. Vascular calcium signalling and ageing. *J Physiol*. 2021; 599.24: 5361-77. <https://doi.org/10.1113/JP280950>.
26. Liu J, Liu Z. Muscle insulin resistance and the inflamed microvasculature: fire from within. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (3): 562. <https://doi.org/10.3390/ijms20030562>.
27. Takahashi J, Suda A, Nishimiya K, Godo S, Yasuda S, Shimokawa H. Pathophysiology and diagnosis of coronary functional abnormalities. *Eur Cardiol*. 2021; 16: 30. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.23>.
28. Николаев КЮ, Гичева ИМ, Лифшиц ГИ, Николаева АА. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 4: 63-6.
Nikolaev KY, Gicheva IM, Lifshicz GI, Nikolaeva AA. Microcirculatory endothelial-dependent vascular reactivity and conventional risk factors. *Bulletin Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006; 4: 63-6 (In Russ).
29. Gomez A, Sainbhi AS, Froese L, Batson C, Alizadeh A, Mendelson AA, et al. Near infrared spectroscopy for high-temporal resolution cerebral physiome characterization in TBI: a narrative review of techniques, applications, and future directions. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 719501. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719501>.
30. Lidington D, Kroetsch JT, Bolz SS. Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow*

- Metab. 2018; 38 (1): 17-37. <https://doi.org/10.1177/0271678X17742548>.
31. Fan X, Ying Y, Zhai R, Sheng Q, Sun Y, Xu H, et al. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (9): 527. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5695>.
32. Troy A.M, Cheng H-L.M. Human microvascular reactivity: a review of vasomodulating stimuli and non-invasive imaging assessment. *Physiol. Meas.* 2021; 42: 09TR01.
33. Houben AJHM, Martens RJH, Stehouwer CDA. Assessing microvascular function in humans from a chronic disease perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec; 28 (12): 3461-72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020157>.
34. Sondermeijer B, Kompa A, Komesaroff P, Krum H. Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005; 18 (9 Pt 1): 1195-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.748>.
35. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. Под. ред. Крупаткина АИ, Сидорова ВВ. М.: Медицина. 2005. 256 с.
Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Manual for doctors. Ed. by Krupatkin AI, Sidorov VV. M.: Medicine. 2005. 256 p. (In Russ.).
36. Глазков АА, Глазкова ПА, Ковалёва ЮА и др. Соотношение перфузии в коже пальцев верхних и нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Физиология человека.* 2022; 48 (6): 119-28. <https://doi.org/10.31857/S0131164622700114>.
Glazkov AA, Glazkova PA, Kovaleva YuA et al. Ratio of perfusion in the skin of the index finger and toe in patients with type 2 diabetes mellitus. *Human Physiology.* 2022; 48 (6): 119-28 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0131164622700114>.
37. Глазков АА, Глазкова ПА, Куликов ДА, Рогаткин ДА. Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2022; 21 (4), 2022: 33-41. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41>.
Glazkov A.A., Glazkova P.A., Kulikov D.A., Rogatkin D.A. The influence of gender differences of skin microhemodynamics parameters assessed in heating and occlusion tests. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022; 21 (4): 33-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41>.