

УДК 612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38

Е. Г. РЫЖКОВА^{1, 3}, Т. Б. МОРГУНОВА¹, И. А. РЫЖКОВ²,
В. В. ФАДЕЕВ¹

Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119048, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия
107031, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 25

³ Акционерное общество «Ильинская больница», г. Красногорск, Россия
143421, Россия, г. Красногорск, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2
E-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Статья поступила в редакцию 25.12.23 г.; принята к печати 15.03.24 г.

Резюме

Введение. Кожной микроциркуляции присуща естественная пространственная и временная вариабельность перфузии, обусловленная особенностями строения микроциркуляторного русла и влиянием регуляторных факторов. **Цель** – оценить пространственную гетерогенность и междневную индивидуальную воспроизводимость показателей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с температурными пробами у здоровых испытуемых. **Материалы и методы.** В исследование был включен 51 здоровый доброволец (ж/м – 35/16; возраст 25 [24; 26] лет). Протокол исследования предусматривал 2 дня измерения с интервалом 3–7 дней. У каждого испытуемого регистрировались основные антропометрические, физиологические параметры и микроциркуляция в коже методом ЛДФ на тыльной и вентральной стороне предплечья в состоянии покоя ($M_{\text{базал}}$), при охлаждении ($M_{\text{охл}}$) и нагревании ($M_{\text{нагр}}$). Сравнение величин на тыльной и вентральной стороне предплечья, а также оценка динамики кожной перфузии в ходе температурных проб проводились при помощи критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Междневную индивидуальную воспроизводимость перфузии кожи определяли с использованием коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) и коэффициента вариации (CV, %). Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. **Результаты.** В коже тыльной стороны предплечья показатели микроциркуляции $M_{\text{базал}}$ (7,8 [4,8; 11,1]), $M_{\text{охл}}$ (7,5 [4,8; 10,5]) и $M_{\text{нагр}}$ (7,5 [4,2; 10,9]) статистически значимо ($p < 0,001$) были ниже, чем на вентральной стороне: $M_{\text{базал}}$ 10,4 [5,9; 13,0], $M_{\text{охл}}$ 9,9 [5,6; 13,3], $M_{\text{нагр}}$ 9,5 [5,2; 12,5]. При оценке динамики кожной перфузии в ходе температурных проб выявлены статистически значимые изменения кожного кровотока, как при охлаждении, так и при нагревании на обеих сторонах предплечья ($p < 0,01$ vs $M_{\text{базал}}$). Наилучшая междневная воспроизводимость была у показателей $M_{\text{охл}}$ (CV=8,3 %, ICC=0,56) и $M_{\text{нагр}}$ (CV=19,9 %, ICC=0,563) на тыльной стороне предплечья. **Заключение.** В состоянии покоя и при температурных пробах перфузия кожи, оцененная методом ЛДФ, статистически значимо выше на вентральной стороне предплечья по сравнению с тыльной. Междневная воспроизводимость ЛДФ при тепловой и холодной пробах выше на коже тыльной стороны предплечья, чем на вентральной.

Ключевые слова: микрогемоциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия, температурные функциональные тесты, пространственная гетерогенность, междневная воспроизводимость

Для цитирования: Рыжкова Е. Г., Моргунова Т. Б., Рыжков И. А., Фадеев В. В. Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):30–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38.

EKATERINA G. RYZHKOVA^{1,3}, TATYANA B. MORGUNOVA¹,
IVAN A. RYZHKOV², VALENTIN V. FADEYEV¹

Spatial heterogeneity of skin perfusion and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results with thermal functional tests in healthy volunteers

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
8, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119048

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia
25, Petrovka str., Moscow, Russia, 107031

³ Iyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia
2/2, Rublevskoe predmestie str., Krasnogorsk, Russia, 143421
E-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Received 25.12.23; accepted 15.03.24

Summary

Introduction. Skin microcirculation is characterized by natural spatial and temporal variation of perfusion due to the structure of the cutaneous microvasculature and the influence of regulatory factors. **Objective.** To evaluate spatial heterogeneity of skin perfusion and inter-day individual reproducibility of Laser Doppler flowmetry (LDF) with local thermal tests in healthy volunteers. **Materials and methods.** The study included 51 healthy volunteers (female/man – 35/16; age 25 [24; 26] years). The study protocol included 2 days of measurements with an interval of 3–7 days. After measuring basic anthropometric and physiological parameters, all subjects underwent LDF on the dorsal and ventral side of the forearm at rest (Mbaseline), then during cooling (Mcold) and heating (Mheat). Comparison of variables on the dorsal and ventral sides of the forearm, as well as assessment of the dynamics of skin perfusion during thermal tests were carried out using the Wilcoxon matched pairs test. The inter-day individual reproducibility of skin perfusion was measured by using the intraclass correlation coefficient (ICC) and coefficient of variation (CV, %). Data are expressed as median and interquartile range. **Results.** Mbaseline (7.8 [4.8; 11.1]), Mcold (7.5 [4.8; 10.5]) and Mheat 7.5 [4.2; 10.9] in the skin of the dorsum of the forearm were statistically significantly lower ($p < 0.001$) than on the ventral side: Mbaseline 10.4 [5.9; 13.0], Mcold 9.9 [5.6; 13.3], Mheat 9.5 [5.2; 12.5]. When assessing the dynamics of skin perfusion during the thermal tests, statistically significant changes in skin blood flow were revealed, both during cooling and heating on both sides of the forearm ($p < 0.01$ vs Mbaseline). Mcold (CV=8.3 %, ICC=0.56) and Mheat (CV=19.9 %, ICC=0.563) on the dorsal forearm had the best inter-day reproducibility. **Conclusion.** Skin perfusion, assessed by LDF is statistically significantly higher on the ventral side of the forearm compared to the dorsum. The inter-day reproducibility of LDF during local heating and cooling tests is higher on the skin of the dorsal side of the forearm than on the ventral side.

Keywords: skin microcirculation, Laser Doppler flowmetry, thermal functional tests, spatial heterogeneity, inter-day reproducibility

For citation: Ryzhkova E. G., Morgunova T. B., Ryzhkov I. A., Fadeyev V. V. Spatial heterogeneity of skin perfusion and reproducibility of Laser Doppler flowmetry results with thermal functional tests in healthy volunteers. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):30–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38.

Введение

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – это метод, использующий оптический эффект Доплера для неинвазивной оценки кровотока в тканях. Метод ЛДФ на сегодняшний день широко используется для оценки микроциркуляции в норме и при различных заболеваниях, в том числе с применением функциональных проб [1–3].

Кожная перфузия оценивается в качестве сурrogатного дополнительного диагностического маркера при таких социально значимых заболеваниях, как артериальная гипертензия [4], заболевания коронарных артерий [5], сахарный диабет [6, 7], меланома [8] и др.

При использовании метода ЛДФ для функциональной диагностики состояния микрогемодициркуляции следует учитывать ряд ограничений, присущих данному методу. Так, регистрируемый показатель микроциркуляции хоть и пропорционален перфузии кожи, но измеряется в условных перфузионных единицах (пф. ед.), не позволяя измерить кожный

кровоток в абсолютных величинах (например, мл/мин/100 г ткани) [9]. Кроме того, как было показано в сравнительном исследовании, значения показателя микроциркуляции, измеренные разными приборами в одном и том же участке кожи, могут существенно различаться, что зависит в том числе от длины волны зондирующего излучения [10].

Помимо обозначенных технических аспектов метода ЛДФ, следует также учитывать анатомо-физиологические особенности кожного кровообращения. В частности, у одного и того же индивида показатели микроциркуляции могут существенно различаться в разных анатомических областях или даже смежных участках кожи, что обусловлено пространственной гетерогенностью перфузии кожи [11], что следует учитывать при планировании исследования и проведении клинической функциональной диагностики [12]. С другой стороны, действие ряда эндогенных и экзогенных факторов (стресс, температура окружающей среды и др.) обуславливает вариабельность

показателя микроциркуляции во времени, даже при его измерении на одном и том же участке кожи. Таким образом, микроциркуляторно-тканевым системам организма (и кожной микроциркуляции в особенности) присуща естественная пространственная и временная вариабельность перфузии, обусловленная особенностями строения микроциркуляторного русла и влиянием регуляторных факторов. Выраженность такой вариации перфузии в значительной степени определяет воспроизводимость результатов ЛДФ, и в целом диагностические возможности метода [13]. Кроме того, воспроизводимость метода ЛДФ зависит от типа используемых функциональных проб, позволяющих выявить нарушения микрогемодинамики, компенсированные в покое [14].

Наиболее распространенными функциональными пробами для оценки кожной перфузии являются окклюзионная и температурные функциональные пробы. Каждый из этих тестов задействует относительно разные механизмы микрососудистой функции и различается по воспроизводимости и простоте реализации [14, 15].

Так, по результатам сравнительного исследования G. A. Tew et al. [16] показана хорошая воспроизводимость метода ЛДФ на подушечках пальцев кисти в ходе пробы с нагреванием. Похожие результаты были получены M. Roustit et al. [12], где воспроизводимость тепловой пробы на подушечках пальцев была приемлемой, в то время как на вентральной стороне предплечья наблюдалась большая междневная вариабельность. В работе A. В. Дунаева и др. получена более высокая вариабельность результатов ЛДФ в ходе дыхательной и окклюзионной проб в коже без артериоло-венулярных анастомозов (АВА) (тыльная сторона предплечья) относительно кожи с АВА (подушечки пальцев) [17].

Таким образом, знание топографо-анатомических особенностей кожного кровотока и воспроизводимости результатов измерений во времени определяет диагностическую информативность метода [18]. Кроме того, данные о пространственной и временной вариабельности физиологических параметров необходимы для расчета размера выборки в биомедицинских исследованиях, что является важным для получения надежного результата.

Цель – оценить пространственную гетерогенность и междневную воспроизводимость показателей ЛДФ с температурными пробами у здоровых добровольцев.

Материалы и методы исследования

Дизайн: клиническое экспериментальное проспективное исследование.

В исследование был включен 51 условно здоровый доброволец (35 женщин и 16 мужчин), средний возраст 26 ± 4 года. Критерии невключения: анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания клапанов сердца, сердечная недостаточность), эндокринных (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, заболевания щитовидной железы и надпочечников), кожных (склеродермия, системная красная волчанка, травма и рубцовые изменения кожи

в области измерения) и других тяжелых заболеваний; анемия; лихорадка, симптомы ОРВИ и интенсивная физическая нагрузка в день исследования; прием алкоголя и vasoактивных лекарственных препаратов. Вредные привычки (курение), время последнего приема пищи и кофеин-содержащих напитков фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 02-23 от 26.01.2023 г.). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

Исследование предусматривало два дня измерений с интервалом 3–7 дней. В первый (Д1) и следующий день (Д2) каждому участнику проводились измерения кожного кровотока последовательно на тыльной и вентральной стороне доминантного предплечья в исходном состоянии и с применением температурных функциональных проб.

Перед измерением микроциркуляции в коже у всех испытуемых были измерены основные антропометрические (масса тела и рост) и физиологические показатели. Проводилось неинвазивное измерение систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД) при помощи электронного тонометра OMRON M2 Classic (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислородом артериальной крови (S_pO_2) при помощи пульсоксиметра ChoiceM Med Fingertip Pulse Oximeter (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd., Китай), температуры тела в подмышечной области при помощи электронного термометра OMRON Eco Temp Basic (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония). Вычислялся индекс массы тела (ИМТ).

Регистрация показателей ЛДФ проводилась с помощью аппарата лазерного диагностического «ЛАЗМА СТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), состоящего из анализатора «ЛАЗМА Д» и блока «ЛАЗМА-ТЕСТ». Длина волны в канале ЛДФ – 1064 нм. Использовалось соответствующее программное обеспечение версии 3.2.0.475 и протокол диагностики, указанный в официальной инструкции к данному прибору.

Все исследования проводились в первой половине дня (09:00–12:00), в нейтральных температурных условиях (24–26 °С) в положении сидя после акклиматизации в течение 15 минут. Области измерения – кожа тыльной и вентральной сторон доминантного предплечья (в области ношения наручных часов).

Волоконный оптический зонд и температурный пробник прибора «ЛАЗМА-ТЕСТ» совмещались и устанавливались на коже при помощи фиксирующей ленты. При фиксации волоконного оптического зонда избегалось избыточное давление на исследуемую поверхность тела.

Регистрировалась исходная температура исследуемой области. Далее регистрировалась кожная



Рис. 1. Схема проведения исследования: Д1 – первый день исследования; Д2 – последующий день исследования через 3–7 дней; ХП – холодовая проба, ТП – тепловая проба; Baseline – исходное состояние (в покое)

Fig. 1. Schedule of study visits: Д1 – the first day of the study; Д2 – the next day of the study after 3–7 days; ХП – cold test, ТП – thermal test; Baseline – initial state (at rest)

перфузия в исходном состоянии в течение 4 минут. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции за время измерения ($M_{\text{базал}}$, пф. ед.). После этого последовательно выполнялись холодовая и тепловая функциональные пробы:

– охлаждение области исследования до 10 °С. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА – ТЕСТ» (ЛДФ не регистрировалась). Регистрация записи кожного кровотока в течение 1 минуты. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции при охлаждении ($M_{\text{охл}}$, пф. ед.);

– нагревание области исследования до 35 °С. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА – ТЕСТ» (ЛДФ не регистрировалась). Регистрация записи кожного кровотока в течение 4 минут. Регистрируемый показатель: среднее значение показателя микроциркуляции при нагревании ($M_{\text{нагр}}$, пф. ед.). Схема исследования приведена на рис. 1.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp) и Statistica (StatSoft, США). Оценка закона распределения данных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство исследуемых показателей имели распределение отличное от нормального, были использованы методы непараметрической статистики. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сравнение величин на тыльной и вентральной стороне предплечья, а также оценка динамики кожной перфузии в ходе температурных проб проводились при помощи критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Воспроизводимость (между оценками на Д1 и Д2) была выражена в коэффициентах вариации между субъектами (CV) и коэффициентах внутрикласовой корреляции (ICC). Значения CV менее 25 % считались приемлемыми. Значения ICC оценивались с использованием двухфакторного смешанного подхода (модель – альфа, тип – абсолютное согласие), значения ICC менее 0,40, от 0,40 до 0,75 и более 0,75 считались неудовлетворительными, удовлетворительными и отличными соответственно [19].

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика участников. В ходе исследования 6 испытуемых были исключены из последую-

щего анализа. Причины: измерения были проведены только в один из двух дней и существенные отклонения от протокола исследования.

Общая характеристика испытуемых по основным антропометрическим и физиологическим показателям приведена в табл. 1.

Мужчины и женщины ожидаемо отличались по росту и массе тела, однако по основным физиологическим показателям, в том числе показателям кожной перфузии, статистически значимых различий не выявлено (табл. 2). Поэтому при дальнейшем анализе данных выборка не разделялась по гендерному признаку.

Пространственная гетерогенность. Пространственная гетерогенность кожного кровотока оценивалась путем сравнения показателей кожной перфузии на тыльной и вентральной стороне предплечья.

Кожный кровоток в исходном состоянии ($M_{\text{базал}}$) статистически значимо был выше на вентральной стороне предплечья, чем на тыльной. Кровоток при локальном охлаждении ($M_{\text{охл}}$) и нагревании ($M_{\text{нагр}}$) также был статистически значимо выше на вентральной стороне, чем на тыльной (табл. 3).

Динамика кожного кровотока в ходе проведения температурных проб. На тыльной стороне предплечья перфузия кожи как при охлаждении ($M_{\text{охл}}$ 7,5 [4,8; 10,5]), так и при нагревании ($M_{\text{нагр}}$ 7,5 [4,2; 10,9]) статистически значимо отличалась от перфузии в исходном состоянии ($M_{\text{базал}}$ 7,8 [4,8; 11,1]) (рис. 2). На вентральной стороне предплечья перфузия кожи при охлаждении ($M_{\text{охл}}$ 9,9 [5,6; 13,3]) и при нагревании ($M_{\text{нагр}}$ 9,5 [5,2; 12,5]) также статистически значимо отличалась от значений перфузии в исходном состоянии ($M_{\text{базал}}$ 10,4 [5,9; 13,0]) (рис. 2).

Тем не менее нами не выявлены какие-то закономерные для всей исследуемой выборки изменения перфузии кожи в ходе температурных проб. Например, у ряда испытуемых отмечалось парадоксальное повышение кожного кровотока при холодовой пробе либо его снижение при тепловой пробе (рис. 3).

Междневная воспроизводимость показателей кожной перфузии, оцененная методом ЛДФ. Междневная воспроизводимость показателей $M_{\text{базал}}$, $M_{\text{охл}}$, $M_{\text{нагр}}$ представлена в табл. 4. Из данной таблицы видно, что при оценке воспроизводимости только по критерию коэффициента вариации ($CV < 25\%$) кожная перфузия в состоянии покоя и в ходе температурных проб имела приемлемую воспроизводимость как на тыльной, так и на вентральной стороне предплечья.

Таблица 1

Характеристики испытуемой группы в первый день исследования (Д1)

Table 1

Characteristics of the test group on the first day of the study (D1)

| Параметр | Значение |
|---------------------------------------|-------------------|
| Пол (м/ж) | 16/35 |
| Возраст, лет | 25 [24; 26] |
| Масса тела, кг | 64 [54; 76] |
| Рост, м | 1,69 [1,62; 1,76] |
| ИМТ, кг/м ² | 23 [20; 25] |
| САД, мм рт. ст. | 116 [107; 124] |
| ДАД, мм рт. ст. | 69 [64; 76] |
| АДср, мм рт. ст. | 84 [79; 92] |
| Частота сердечных сокращений, уд./мин | 78 [74; 84] |
| SpO ₂ , % | 98 [97; 98] |
| Температура тела, °С | 36,3 [36; 36,6] |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Таблица 2

Антропометрические и физиологические показатели мужчин и женщин в первый день исследования (Д1)

Table 2

Anthropometric and physiological parameters of men and women on the first day of the study (D1)

| Параметр | Женщины, N=35 | Мужчины, N=16 | p |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Масса тела, кг | 59 [51; 65] | 80 [77; 99] | <0,001 |
| Рост, м | 1,65 [1,60; 1,70] | 1,83 [1,77; 1,91] | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² | 22 [19; 24] | 24 [23; 26] | 0,009 |
| САД, мм рт. ст. | 116 [108; 124] | 117 [106; 125] | 0,860 |
| ДАД, мм рт. ст. | 69 [64; 76] | 69 [64; 76] | 0,909 |
| АДср, мм рт. ст. | 83 [79; 92] | 88 [78; 92] | 0,678 |
| ЧСС, уд./мин | 77 [71; 82] | 80 [75; 87] | 0,171 |
| SpO ₂ , % | 97 [97; 98] | 98 [97; 98] | 0,919 |
| Температура тела, °С | 36 [36; 37] | 36,4 [36,1; 36,5] | 0,918 |
| Температура кожи в точке измерения, °С | 28 [27; 29] | 28 [25; 29] | 0,696 |

Тыльная сторона

| | | | |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| M _{базал} (пф. ед.) | 10,5 [9,2; 12,2] | 9,5 [7,5; 12,7] | 0,512 |
| M _{охл} (пф. ед.) | 10,4 [8,8; 11,7] | 10,0 [8,0; 11,6] | 0,465 |
| M _{нагр} (пф. ед.) | 10,4 [9,0; 11,5] | 9,9 [7,7; 11,5] | 0,563 |

Вентральная сторона

| | | | |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| M _{базал} (пф. ед.) | 11,5 [9,6; 14,2] | 10,6 [5,3; 13,1] | 0,315 |
| M _{охл} (пф. ед.) | 11,0 [8,9; 13,5] | 10,2 [6,3; 12,5] | 0,305 |
| M _{нагр} (пф. ед.) | 11,0 [9,0; 12,8] | 9,6 [5,4; 12,3] | 0,212 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; M_{базал} – кожный кровоток в исходном состоянии; M_{охл} – кожный кровоток при локальном охлаждении; M_{нагр} – кожный кровоток при локальном нагревании. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Кожный кровоток на тыльной и вентральной стороне предплечья в первый день измерения (Д1)

Table 3

Skin blood flow on the dorsal and ventral side of the forearm on the first day of measurement (D1)

| Параметр | Тыльная сторона | Вентральная сторона |
|------------------------------|-----------------|---------------------|
| $M_{\text{базал}}$ (пф. ед.) | 7,8 [4,8; 11,1] | 10,4 [5,9; 13,0]* |
| $M_{\text{охл}}$ (пф. ед.) | 7,5 [4,8; 10,5] | 9,9 [5,6; 13,3]* |
| $M_{\text{нагр}}$ (пф. ед.) | 7,5 [4,2; 10,9] | 9,5 [5,2; 12,5]* |

Примечание: * – $p < 0,001$ для тыльной стороны vs вентральной стороны. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

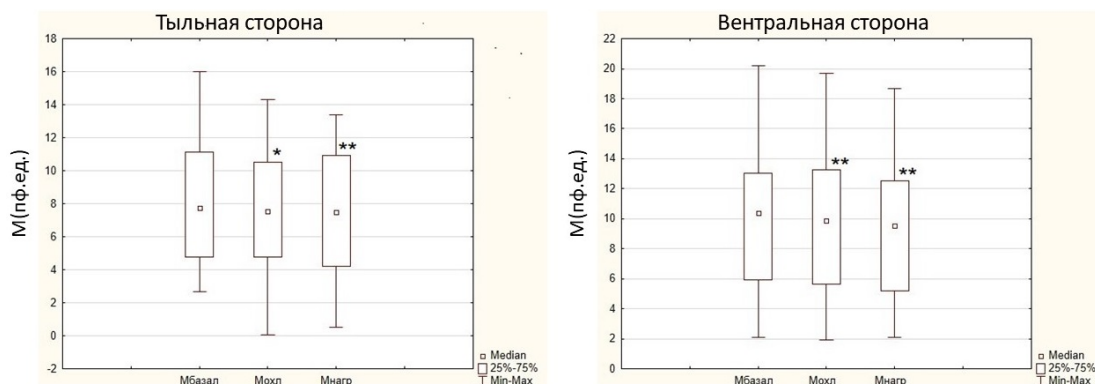


Рис. 2. Динамика кожного кровотока в ходе проведения температурных проб на тыльной и вентральной сторонах предплечья (Д1). * – $p < 0,05$ vs исходное состояние ($M_{\text{базал}}$); ** – $p < 0,01$ vs исходное состояние ($M_{\text{базал}}$)

Fig. 2. Dynamics of skin blood flow during thermal tests on the dorsal and ventral sides of the forearm (D1). * – $p < 0,05$ vs baseline ($M_{\text{базал}}$); ** – $p < 0,05$ vs baseline ($M_{\text{базал}}$)

Однако с учетом значений коэффициента внутрикласовой корреляции (ICC), удовлетворительную воспроизводимость (ICC 0,4–0,75) имели только измерения перфузии кожи на тыльной стороне предплечья при локальном охлаждении и нагревании ($M_{\text{охл}}$ и $M_{\text{нагр}}$).

В нашей работе впервые проводилась оценка междневной индивидуальной воспроизводимости показателей кожной перфузии при температурных пробах (тепловая и холодная) в одной анатомической области (тыльная и вентральная стороны доминантного предплечья). Проведена оценка пространственной гетерогенности кожной перфузии путем ее сравнения на тыльной и вентральной сторонах доминантного предплечья.

Кожный кровоток характеризуется пространственной и функциональной гетерогенностью, обуславливающих вариабельность показателей ЛДФ, что способствует относительно низкой воспроизводимости метода при несоблюдении стандартных условий и методологии исследования [20].

Результаты нашего исследования продемонстрировали различие кожного кровотока на тыльной и вентральной сторонах предплечья. Показатели перфузии кожи на вентральной стороне были статистически значимо выше как в исходном состоянии, так и при локальном охлаждении и нагревании. Одна из возможных причин заключается в измерении кровотока на вентральной стороне предплечья через относительно короткий промежуток времени после проведения исследования на тыльной стороне этого же предплечья. Однако, с другой стороны, все измерения проводились последовательно одним и

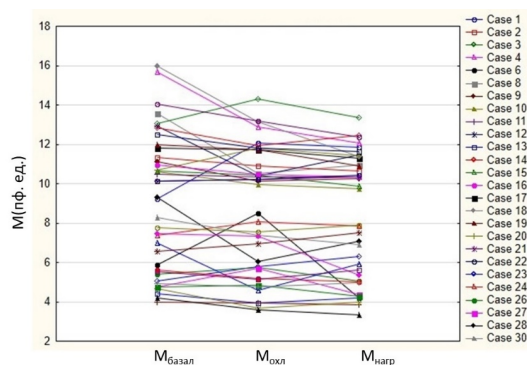


Рис. 3. Линейный график динамики кровотока для отдельных наблюдений: $M_{\text{базал}}$ – кожный кровоток в исходном состоянии; $M_{\text{охл}}$ – кожный кровоток при локальном охлаждении; $M_{\text{нагр}}$ – кожный кровоток при локальном нагревании

Fig. 3. Linear graph of blood flow dynamics for individual observations. $M_{\text{базал}}$ – skin blood flow in the baseline; $M_{\text{охл}}$ – skin blood flow during local cooling; $M_{\text{нагр}}$ – skin blood flow during local heating

тем же прибором «ЛАЗМА СТ», исключая возможную разницу при одновременных измерениях двумя разными приборами. Несмотря на статистическую значимость полученных различий, их клиническое значение, по-видимому, не велико, поскольку с обеих сторон предплечья отмечалась большая групповая вариабельность кожной перфузии (рис. 2, 3). Одним из факторов, обусловивших такую увеличенную групповую вариабельность, можно считать высокую гетерогенность перфузии кожи предплечья в исследуемой нами области ношения часов. Это еще раз подтверждает целесообразность предварительной

Междневная воспроизводимость показателей кожной перфузии, оцененная методом ЛДФ

Table 4

Inter-day reproducibility of skin perfusion parameters assessed by LDF

| Параметр | Область исследования | День 1 | День 2 | CV | ICC |
|------------------------------|----------------------|------------------|------------------|-------------|--------------|
| M _{базал} (пф. ед.) | Тыльная | 7,8 [4,8; 11,1] | 7,6 [5,2; 10,0] | 13,0 | 0,34 |
| | Вентральная | 10,4 [5,9; 13,0] | 9,6 [6,7; 11,3] | 18,0 | 0,332 |
| M _{охл} (пф. ед.) | Тыльная | 7,5 [4,8; 10,5] | 6,6 [4,9; 10,0] | 8,3 | 0,56 |
| | Вентральная | 9,9 [5,6; 13,3] | 8,9 [6,0; 10,9] | 10,9 | 0,34 |
| M _{нагр} (пф. ед.) | Тыльная | 7,5 [4,2; 11,0] | 6,5 [4,6; 9,7] | 19,9 | 0,563 |
| | Вентральная | 9,5 [5,2; 12,5] | 8,68 [5,6; 10,4] | 5,3 | 0,345 |

Примечание: CV – коэффициент вариации между субъектами; ICC – коэффициент внутриклассовой корреляции. Полужирным шрифтом выделены параметры, соответствующие условию CV<25 % и ICC>0,4. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

оценки перфузии кожи в смежных участках исследуемой области для выявления участков с очень низкой перфузией (2–3 пф. ед.) [1].

Несмотря на гетерогенность кожного кровотока, повысить воспроизводимость метода ЛДФ позволяет применение функциональных проб [14].

В проведенных ранее исследованиях при оценке воспроизводимости метода ЛДФ чаще применялась температурная проба с нагреванием [12, 21–23].

Реакция кожного кровотока на локальное нагревание заключается в разной степени вазодилатации, которая обусловлена по крайней мере двумя независимыми механизмами: быстро реагирующей системой (аксон-рефлекс) и более медленной системой, функционирующей через местное высвобождение NO из эндотелия сосудов [24, 25].

При оценке динамики кожной перфузии в ходе температурных функциональных проб мы получили статистически значимые изменения кожного кровотока, как при охлаждении, так и при нагревании на обеих сторонах предплечья. Однако ожидаемая направленность этих изменений (снижение при охлаждении и повышение при нагревании) была часто парадоксальной у ряда испытуемых на фоне высокой вариабельности перфузии с обеих сторон предплечья.

Для регистрации показателей ЛДФ и проведения функциональных температурных проб был использован протокол диагностики, указанный в официальной инструкции к прибору «ЛАЗМА СТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), где предусмотрено локальное нагревание до 35 °C в течение 4 минут. По имеющимся данным, значительная вазодилатация в коже предплечья, опосредованная аксон-рефлексом, достигалась и в температурном диапазоне 30–35 °C [26]. Тем не менее, с учетом полученных нами результатов, для тепловой пробы можно рекомендовать использование более высокой температуры (42 °C) для получения максимальной вазодилатации [27], либо при локальном нагревании до 35 °C увеличивать длительность тепловой пробы и/или промежутки времени после теста с охлаждением.

При оценке воспроизводимости ЛДФ локальное охлаждение используется реже. В настоящее время нет общепринятого протокола данного теста, а так-

же достаточного количества исследований по его воспроизводимости. Ответ кожного кровотока на локальное охлаждение характеризуется начальным снижением перфузии, за которым следует переходящая вазодилатация и вторичная прогрессирующая вазоконстрикция в зависимости от скорости и степени изменения температуры. Реакции опосредованы различными механизмами, включая активацию симпатических адренергических волокон [28]. Этот феномен также затрудняет стандартизацию ЛДФ при холодной пробе. В исследовании M. Roustit et al. [29] воспроизводимыми оказались показатели кожной перфузии, выраженные в виде CVС или в процентах от термонейтрального исходного уровня в ходе пробы с охлаждением до 15 °C в течение 30 минут. Несмотря на то, что по описанию авторов тест хорошо переносился, это довольно длительное исследование для использования в реальной клинической практике.

В представленном исследовании было показано, что все три показателя кожной перфузии (M_{базал}, M_{охл}, M_{нагр}) имели приемлемую воспроизводимость как на тыльной, так и на вентральной стороне предплечья при ее оценке только по CV. Однако ряд авторов считают измерение воспроизводимым только если оно удовлетворяет сразу двум критериям: CV и ICC [16, 21].

Таковыми показателями оказались перфузия кожи при холодной (CV=8,3 %, ICC=0,56) и тепловой пробах (CV=19,9 %, ICC=0,563) на тыльной стороне предплечья.

Из приведенных данных можно заключить, что ICC является более строгим критерием воспроизводимости, чем CV.

Более высокая воспроизводимость показателей микрогемодиализации на коже тыльной стороны предплечья, имеющей волосяной покров, возможно, обусловлена меньшей подверженностью кожного кровотока в данной области влияниям внешних условий [12] из-за отсутствия артериоло-веноулярных анастомозов и иннервации сосудов за счет как адренергических, так и симпатических холинергических нервных волокон [11].

Участки же кожи без волосяного покрова, к которым относят так называемые акральные части тела:

кожа пальцев, ушей, губ, ладоней и подошвенных частей стоп богата артериоло-веноулярными анастомозами и имеет преимущественно симпатическую иннервацию [14]. Показатели перфузии кожи в таких участках наиболее подвержены влиянию внешних факторов, но кожа вентральной стороны предплечья обычно не относится к этому типу.

В нашем исследовании участок кожи не помещался маркером для измерения точно в одном и том же месте, ввиду непрактичности данного подхода в клинической функциональной диагностике [30]. Относительно низкая междневная воспроизводимость кожного кровотока в состоянии покоя может быть обусловлена в том числе этим фактором.

Полученные результаты исследования позволяют в дальнейшем улучшить диагностику нарушений периферического кровообращения, а также будут являться базисом для расчета размера выборки и выбора анатомической области для измерений при планировании других клинических исследований с применением данных диагностических технологий.

Помимо упомянутых выше, данное исследование имело следующие ограничения. Не исключался прием кофеина всеми участниками, хотя непосредственно перед исследованием (за 1–2 часа) испытуемые не употребляли кофеин-содержащие напитки. Кроме того, количество кофеина, содержащееся в стандартной чашке кофе или чая, значительно ниже, чем в исследовании, показавшем снижение постокклюзионной реактивности кожного кровотока после приема 200 мг кофеина [31].

У молодых женщины измерения проводились в разные фазы менструального цикла. Существующие данные по влиянию фазы цикла на кожный кровоток противоречивы. Включение женщин в исследование независимо от дня менструального цикла делают выборку более репрезентативной, а полученные результаты могут быть с большей степенью применимы к общей популяции.

Несмотря на имеющиеся ограничения в нашем исследовании, оно было направлено на выявление наиболее воспроизводимого показателя микроциркуляции с использованием наименее дискомфортной функциональной пробы с оптимальной длительностью.

Заключение

Оценка воспроизводимости методов измерения кожной перфузии является вынужденной диагностической мерой для сравнения результатов разных исследований, несмотря на физиологическую вариабельность кожной перфузии. В состоянии покоя и при температурных пробах перфузия кожи, оцененная методом ЛДФ, статистически значимо выше на вентральной стороне предплечья по сравнению с тыльной. Без специальных мер стандартизации измерений отмечается большая групповая вариабельность перфузии на обеих сторонах предплечья, а междневная воспроизводимость ЛДФ в состоянии покоя относительно низкая как на тыльной, так и на вентральной сторонах предплечья. Междневная воспроизводимость ЛДФ при тепловой и холодной пробах выше на коже тыльной стороны предплечья, чем на вентральной.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity : guide for doctors. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
2. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека : монография. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с. [Dunaev AV. Multimodal'naya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkaneyvkh sistem organizma cheloveka : monografiya. Staryy Oskol, TNT, 2022:440. (In Russ.)].
3. Eun HC. Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry. *Clin Dermatol.* 1995;13(4):337-347. Doi: 10.1016/0738-081X(95)00080-Y.
4. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data. *Microvasc Res.* 2022;144:104419. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104419.
5. Çekiç EG, Başaran Ö, Filiz Başaran N, Elmas O, Doğan V, Mert GÖ, Mert KU, Altun I, Akın F, Biteker M. Cutaneous microvascular reactivity and aortic elasticity in coronary artery disease: Comparison of the laser Doppler flowmetry and echocardiography. *Microvasc Res.* 2017;109:19-25. Doi: 10.1016/j.mvr.2016.09.00.3.
6. Škrha J, Horová E, Šoupal J, Valeriánová A, Malik J, Prázný M, Zima T, Kalousová M, Škrha J. Skin autofluorescence corresponds to microvascular reactivity in diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2022;36(7):108206. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108206.
7. Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremmin VV, Zherebtsov EA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Alimicheva EA, Masalygina GI, Muradyan VF. Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus. *Hum Physiol.* 2017;43(6):693-699. Doi: 10.1134/S0362119717060020.
8. Konschake W, Lutze S, Haase H, Jünger M, Arnold A. Analysis of pigmented skin lesions and malignant melanoma by Laser Doppler flowmetry – Report of different cases and further analysis by a neuronal network. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;76(4):525-533. Doi: 10.3233/CH-200876.
9. Рогаткин Д.А., Дунаев А.В., Лапаева Л.Г. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии // Мед. техника. – 2010. – Т. 260, № 2. – С. 30–37. [DA Rogatkin, AV Dunaev, LG. Lapaeva. Metrologicheskoe obespechenie metodov i priborov neinvazivnoj meditsinskoj spektrofotometrii. Meditsinskaya tekhnika. 2010;260(2):30-37. (In Russ.)].
10. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, №3. – С. 41–50. [Mikhailova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkikh EV, Loktionova YuI, Dunaev AV, Sidorov VV, Drapkina OM. Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy

persons using devices of various modifications. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):41-50. (in Russ.]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

11. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):3-9. Doi: 10.1046/j.1087-0024.2000.00010.x.

12. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc Res*. 2010;79(2):102-108. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.

13. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373-384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

14. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010;109(4):1239-1246. Doi: 10.1152/jappphysiol.00414.2010.

15. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2004;50(1):73-78. Doi: 10.1016/j.vascn.2004.02.002.

16. Tew GA, Klonizakis M, Crank H, Briers JD, Hodges GJ. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res*. 2011;82(3):326-332. Doi: 10.1016/j.mvr.2011.07.007.

17. Дунаев А.В., Новикова И.Н., Жеребцова А.И. и др. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем // Биотехносфера. – 2013. – Т. 29, № 5. – С. 44–53. [Dunaev AV, Novikova IN, Zherebcova AI, Krupatkin AI, Sokolovskij SG, Rafailov EhU. Analiz fiziologicheskogo razbrosa parametrov mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. *Biotechnosfera*. 2013;29(5):44-53. (In Russ.)].

18. Xu C, Sellke FW, Abid MR. Assessments of microvascular function in organ systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;322(6):H891-H905. Doi: 10.1152/ajpheart.00589.2021.

19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

20. Shirazi BR, Valentine RJ, Lang JA. Reproducibility and normalization of reactive hyperemia using laser speckle contrast imaging. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244795. Doi: 10.1371/journal.pone.0244795.

21. Ibrahimi K, De Graaf Y, Draijer R, Jan Danser AH, Maassen VanDenBrink A, van den Meiracker AH. Reproducibility and agreement of different non-invasive methods of endothelial function assessment. *Microvasc Res*. 2018;117:50-56. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.01.004.

22. Agarwal SC, Allen J, Murray A, Purcell IF. Comparative reproducibility of dermal microvascular blood flow changes in response to acetylcholine iontophoresis, hyperthermia and reactive hyperaemia. *Physiol Meas*. 2010;31(1):1-11. Doi: 10.1088/0967-3334/31/1/001.

23. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010;109(4):1229-1238. Doi: 10.1152/jappphysiol.00407.2010.

24. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2001;91(4):1619-1626. Doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.

25. Stephens DP, Charkoudian N, Benevento JM, Johnson JM, Saumet JL. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(3):R894-901. Doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R894.

26. Roberts KA, van Gent T, Hopkins ND, Jones H, Dawson EA, Draijer R, Carter HH, Atkinson CL, Green DJ, Thi-

jssen DHJ, Low DA. Reproducibility of four frequently used local heating protocols to assess cutaneous microvascular function. *Microvasc Res*. 2017;112:65-71. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.03.005.

27. Johnson JM. Mechanisms of vasoconstriction with direct skin cooling in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1690-1691. Doi: 10.1152/ajpheart.00048.2007.

28. Roustit M, Maggi F, Isnard S, Hellmann M, Bakken B, Cracowski JL. Reproducibility of a local cooling test to assess microvascular function in human skin. *Microvasc Res*. 2010;79(1):34-39. Doi: 10.1016/j.mvr.2009.11.004.

29. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):503-508. Doi: 10.1016/j.tips.2006.07.008.

30. Melik Z, Princi T, Grill V, Cankar K. The effect of caffeine on cutaneous postocclusive reactive hyperaemia. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214919. Doi: 10.1371/journal.pone.0214919.

31. Turner CG, Stanhewicz AE, Wong BJ. Female Sex Hormone Effects on the Vasculature: Considering the Validity of Restricting Study Inclusion to Low-Hormone Phases. *Front Physiol*. 2020;11:596507. Doi: 10.3389/fphys.2020.596507.

Информация об авторах

Рыжкова Екатерина Геннадьевна – аспирант кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-0069-1692.

Моргунова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: tanmorgun@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1500-1586.

Рыжков Иван Александрович – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ РР, Москва, Россия, e-mail: riamed21@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0631-5666.

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3026-6315.

Authors information

Ryzhkova Ekaterina G. – Postgraduate Student, Department of Endocrinology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru, ORCID: 0000-0003-0069-1692.

Morgunova Tatyana B. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology № 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: tanmorgun@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1500-1586.

Ryzhkov Ivan A. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Leading Researcher, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, e-mail: riamed21@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0631-5666

Fadeyev Valentin V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy Sciences, Head, Department of Endocrinology № 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: walfad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3026-6315.