

Микроциркуляторный кровоток в коже кисти у пациентов с артериовенозной фистулой, находящихся на лечении программным гемодиализом

Институт физиологии им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
e-mail: gilobov@yandex.ru

Реферат

Цель исследования — изучить параметры микроциркуляции в коже пальца руки методом лазерной доплерофлуометрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом параметров кровотока у гемодиализных пациентов с артериовенозной фистулой в нижней трети предплечья. Обследованы 86 пациентов (34 мужчины и 52 женщины). Средний возраст пациентов был 48 (диапазон — 33–62) лет. Преимуществом ЛДФ является возможность атравматично и с высокой чувствительностью зарегистрировать минимальные изменения в локальном кровотоке *in vivo*. С помощью лазерного доплерофлуометра LAKK-02 в коже второго пальца руки измеряли базальный кровоток и его колебания, а также уровень кислородной сатурации крови и относительную концентрацию гемоглобина в ткани. Параметры кровотока в коже пальца измеряли перед формированием артериовенозной фистулы и через 3 дня, 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после ее создания. Результаты исследования показывают, что уровень перфузии в коже пальца до формирования артериовенозной фистулы составил в среднем $17,14 \pm 5,21$ пф. ед., он снизился сразу же после формирования артериовенозной фистулы на 17 %, после 6 месяцев функционирования АВФ — на 33 % и после 24 месяцев — на 52 % от исходной величины. По мере функционирования АВФ модуляция микроциркуляции существенно возрастала. Отличительной особенностью, выявленной в этом исследовании, помимо снижения эндотелиальных метаболических процессов и симпатического контроля микроциркуляции, было значительное увеличение миогенной активности в коже (через 24 месяца функционирования АВФ — в три раза). Следует отметить также, что сатурация кислорода в тканях кисти через 24 месяца функционирования АВФ снизилась с $77,4 \pm 11,9$ % до $51,1 \pm 8,4$ %, а относительное содержание гемоглобина — с $11,41 \pm 2,35$ % до $7,25 \pm 1,71$ %.

Мы приходим к заключению, что после формирования АВФ изменения кровотока в тканях кисти на фоне уменьшения уровня перфузии сопровождаются значительным увеличением тонуса артериоло-венулярных шунтов и дилатацией прекапиллярных сфинктеров. Компенсаторные изменения на уровне микроциркуляторного русла перераспределяют поток крови в пользу капилляров, что ведет к увеличению потребления тканями кислорода.

Ключевые слова: артериовенозная фистула, микроциркуляторный кровоток, показатель микроциркуляции, амплитуда нейрогенных и миогенных колебаний, показатель шунтирования.

Lobov G. I., Gurkov A. S., Dvoretzky D. P.

Microcirculatory blood flow in the skin of hands in patients with arteriovenous fistula in treatment program hemodialysis

Pavlov Institute of Physiology, Saint-Petersburg
e-mail: gilobov@yandex.ru

Abstract

The aim of our study was to investigate the parameters of microcirculation in the skin of arm finger on the basis of laser Doppler flowmetry (LDF) with a wavelet analysis of the blood flow in haemodialysis patients with an arteriovenous fistula in the lower third of the forearm. Of our 86 patients, 34 were male and 52 were female. Mean age was 48 (range 33–62) years. The advantage of laser Doppler flowmetry in humans is the fact that it is noninvasive and sensitive enough to record small changes in local blood flow *in vivo*. With the laser Doppler flowmeter LAKK-02 in the skin of arm second finger measured basal blood flow, blood oxygen saturation level and the relative concentration of hemoglobin in the tissue. Blood flow was measured before the formation of an arteriovenous fistula and 3 days, 1, 3, 6, 12, 24 months after formation of an arteriovenous fistula

Blood flow in the skin of the finger to the formation of an arteriovenous fistula was an average of $17,14 \pm 5,21$ perfusion unit, he fell immediately after the formation of an arteriovenous fistula on 17 %, after 6 months on 33 %, and after 24 months — on 52 % from datum level. Our findings suggest that the modulation of the microcirculation in process functioning AVF greatly increased: to significantly reduced the amplitude of neurogenic oscillation of blood flow and 3-fold increased the amplitude of the myogenic oscillation. 6 months later revealed a significant reduction in the amplitude of endothelial oscillation. It should be noted also that the oxygen saturation in tissues after 24 months of functioning AVF has decreased from $77,4 \pm 11,9$ to $51,1 \pm 8,4$ %, and the relative hemoglobin content — from $11,41 \pm 2,35$ to $7,25 \pm 1,71$ %.

We conclude, that changes in the modulation of blood flow in process functioning AVF resulted in a significant increase tone of arteriolenular shunts and dilatation of precapillary sphincters in skin, reduced oxygen saturation

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

in tissues and relative content of hemoglobin in the tissues. Compensatory changes at the level of microvasculature despite a decline in blood flow and hemoglobin in the tissues contributed to the redistribution of blood flow in favor of the nutritive stream and increase of consumption of tissues oxygen.

Keywords: arteriovenous fistula, local blood flow, baseline LDF, neurogenic and myogenic oscillation, shunting indicator.

Введение

В России десятки тысяч больных, страдающих хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии (ТХПН), нуждаются в лечении различными методами внепочечного очищения крови. Их число ежегодно значительно увеличивается, темпы прироста пациентов с ТХПН в России превышают среднемировые [1]. Заместительной почечной терапией, по данным Российского регистра, обеспечено более 20 тысяч пациентов, доля программного гемодиализа в общей массе составляет более 75 % [2]. Перед началом терапии программным гемодиализом у пациентов с терминальной почечной недостаточностью создается постоянный сосудистый доступ. В наибольшей степени требованиям, предъявляемым к оптимальному сосудистому доступу, удовлетворяет нативная артериовенозная фистула (АВФ), признающаяся специалистами методом выбора при формировании постоянного сосудистого доступа, что обусловлено низким уровнем осложнений и стабильной функцией в течение многих лет эксплуатации [7, 40, 42, 49, 50].

Формирование АВФ подразумевает создание анастомоза между артерией и веной, т. е. соединения сосудов с высоким и низким давлением. Согласно достигнутому между нефрологами и сосудистыми хирургами консенсусу, с целью сохранения сосудистого резерва первый анастомоз должен быть сформирован как можно дистальнее [7, 10, 47, 50]. В соответствии с существующими рекомендациями, АВФ в качестве постоянного сосудистого доступа должна отвечать целому ряду требований, среди которых физиологичность стоит, к сожалению, на пятом месте [10]. Чаще всего первичный анастомоз создается в нижней трети предплечья по типу «конец *v. cephalica* — бок *a. radialis*». Гидродинамическое сопротивление сформированного анастомоза существенно ниже по сравнению с сопротивлением сосудов кисти, имеющих меньший диаметр. В связи с этим основная масса крови, поступающая по лучевой артерии, сбрасывается через анастомоз в *v. cephalica*. Кровоток в лучевой артерии, составляющий обычно 20–30 мл/мин, сразу после создания артериовенозной фистулы повышается выше анастомоза до 200–300 мл/мин [40, 42, 49, 50]. Принято считать, что антеградный кровоток по лучевой артерии в сторону кисти после формирования анастомоза существенно уменьшается, в реальности же у значительной части пациентов ниже анастомоза сразу после операции регистрируется ретроградный кровоток [42, 47, 50]. По мере «созревания» артериовенозной фистулы за счет высокой объемной скорости кровотока происходит дилатация вены, и кровоток по артериовенозной фистуле возрастает до 600–1200 мл/мин [30, 42, 50]. Скорость ретроградного кровотока по лучевой артерии ниже анастомоза нарастает, все большая часть

крови, поступающая в кисть по локтевой артерии, не принимает участия в обменных процессах в микроциркуляторном русле тканей кисти и сбрасывается по пальмарной дуге в лучевую артерию, а из нее — в вену. Изменившийся характер кровотока приводит к ишемии тканей кисти, хронической гипоксии и, при несвоевременной коррекции, способствует развитию синдрома «обкрадывания».

Для профилактики периферической ишемии, в крайнем случае, для снижения степени ишемии до приемлемого уровня необходимо периодическое обследование пациентов с артериовенозной фистулой с целью выявления субъективных и объективных признаков ишемии. Делать заключение о степени ишемии по данным доплеровского ультразвукового исследования кровотока по лучевой артерии выше и ниже анастомоза достаточно сложно, в первую очередь, по причине существенного отличия у разных пациентов объемной скорости ретроградного кровотока по лучевой артерии при прочих равных условиях. Оптимальным было бы определение параметров микроциркуляторного кровотока непосредственно в тканях кисти прооперированной руки, и в этом отношении метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) является методом выбора. Несмотря на то, что метод ЛДФ является относительным способом контроля микроциркуляции (калибровке измерений препятствуют гетерогенность распределения эритроцитов в ткани, индивидуальные пигментация и толщина эпидермиса), он имеет серьезные преимущества перед другими, в первую очередь, по той причине, что является неинвазивным [13, 14, 15, 16, 20, 22, 32, 52].

Зондирующее лазерное излучение позволяет получить, в отличие от ультразвукового, исследуемого кровотока в крупных сосудах, отраженный сигнал из тонкого слоя тканей, толщиной до 1 мм, который содержит структуры микроциркуляторного русла, т. е. артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы [8, 13, 14, 22, 52, 53, 54]. Амплитуда отраженного сигнала при проведении ЛДФ формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венулах и артериоло-венулярных анастомозах. Поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область [8, 14, 15, 22, 31, 37, 48]. Несмотря на то, что амплитуда сигнала ЛДФ-граммы характеризует усредненный кровоток по всем сосудам микроциркуляторного русла в зондируемом объеме ткани, эта величина представляет

существенный интерес, поскольку газообмен в тканях осуществляется не только в капиллярах, но и в артериях и в определенной степени — в посткапиллярных венах (при тканевой гипоксии) [3, 4]. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле, с учетом возможностей прилагаемых программ для обработки получаемой информации в виде вейвлет-преобразования ЛДФ-граммы, метод позволяет оценивать не только величину микрокровотока в динамике, но и состояние функциональных механизмов управления им [6, 8, 13, 15, 30, 46, 52]. Более того, последние разработки в области ЛДФ-метрии позволили создать анализаторы с расширенными возможностями, некоторые из них обеспечивают измерения не только перфузии ткани кровью, но и сатурации гемоглобина кислородом, а также объема фракции гемоглобина в зондируемой области исследования [26, 38].

Данных о состоянии микроциркуляторного кровотока в конечности ниже места наложения АВФ у пациентов с ТХПН и его динамике по мере функционирования АВФ в литературе нет, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оценить в динамике параметры кровотока в микроциркуляторном русле и уровня кислородной сатурации крови в тканях кисти у пациентов с хронической почечной недостаточностью после формирования у них АВФ для проведения лечения программным гемодиализом.

Материал и методы исследования

Были обследованы 86 пациентов в возрасте от 33 до 62 лет (34 мужчины и 52 женщины) с артериовенозной фистулой в нижней трети предплечья по типу «конец *v. cephalica* — бок *a. radialis*». Поскольку нас интересовали, в первую очередь, общие закономерности изменения параметров микроциркуляции в тканях кисти после формирования АВФ, среди пациентов не выделяли групп по полу и возрасту. Первое исследование параметров микроциркуляции было проведено всем пациентам за несколько дней до операции по формированию АВФ, последующие — через 3 дня, через 1, 6, 12 и 24 месяца после создания АВФ. Исследовали параметры микроциркуляции крови в коже подушечки второго пальца [23, 27, 32, 34] недоминантной руки, на которой планировалась, а в последующем формировалась АВФ. Тестирование проводили в положении испытуемого сидя, в состоянии покоя, при горизонтальном положении предплечья на 15 см ниже уровня сердца и при температуре воздуха +22—+24 °С. Длительность записи ЛДФ-граммы составляла 8 мин [8, 17, 21, 27].

До начала диагностики пациенты в течение 15 минут находились в спокойном состоянии, тестируемая область была открыта. Исследование микрокровотока в коже проводили при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока ЛАКК-02, исполнение 4 («ЛАЗМА», Россия), что позволило проводить оценку параметров периферического

кровотока в красной области спектра (длина волны — 0,65 мкм) в объеме ткани примерно 1 мм³. В анализаторе ЛАКК-02 реализованы две неинвазивные технологии: лазерная доплеровская флоуметрия и оптическая тканевая оксиметрия, которые в сочетании позволяют одновременно контролировать три параметра микроциркуляции: изменение перфузии ткани кровью, динамику изменения кислородной сатурации (оксигенации) крови и изменение объема фракции гемоглобина в ткани. У пациентов также при каждом обследовании дважды измерялось артериальное давление: до проведения ЛДФ и после. Применялся тонометр Omron SpotArm™ i-Q142, который подключался к компьютеру. Зарегистрированные величины АД записывались в базу данных с целью последующей обработки и анализа.

Лазерная доплеровская флоуметрия является новым неинвазивным методом исследования микроциркуляции, позволяющим не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. Достоинством метода ЛДФ является его возможность измерения показателей микрогемодинамики *in vivo* без прямого контакта с микрососудами, что очень важно для тестирования микрокровотока, который существенно изменяется при любой попытке контакта датчика с сосудами микроциркуляторного русла [5, 48, 52]. Другой важной особенностью ЛДФ является возможность получения большого количества измерений (несколько тысяч в минуту), их регистрации и обработки в реальном режиме времени [6, 8, 34, 36, 37].

Принцип ЛДФ основывается на эффекте Допплера: при взаимодействии лазерного излучения с неподвижной тканью рассеянное излучение имеет ту же частоту, что и зондирующее излучение, при взаимодействии с движущимися клетками (а это в основном эритроциты) частота рассеянного излучения отличается от частоты падающего излучения в соответствии с доплеровским эффектом. Допплеровский сдвиг частоты связан со скоростью эритроцитов известным выражением: $\Delta f = 2nV/\lambda$ (где Δf — доплеровский сдвиг частоты; n — показатель преломления излучения в ткани; V — скорость эритроцитов; λ — длина волны зондирующего излучения). При ЛДФ амплитуда регистрируемого сигнала создается в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся в разных микрососудах с разными скоростями. В связи с этим при ЛДФ-метрии используется усреднение сигналов и регистрируется средний доплеровский сдвиг частоты от всей массы движущихся эритроцитов зондируемой области ткани. Обработка отраженного сигнала осуществляется электронным методом. На выходе прибора формируется результат флоуметрии — сигнал, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов. Амплитуда сигнала, пропорциональная указанным параметрам, измеряется в относительных или перфузионных единицах (пф. ед.) [8, 17, 34, 38].

Канал оптической тканевой оксиметрии анализатора ЛАКК-02 предназначен для оценки *in vivo*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

среднего относительного уровня кислородной сатурации и изменений объема фракции гемоглобина крови микроциркуляторного русла биоткани. Оценка параметра SO_2 в анализаторе основана на разнице в оптических свойствах оксигенированных (HbO_2) и дезоксигенированных (Hb) фракций гемоглобина, содержащихся в тестируемом объеме крови ткани, при зондировании в зеленом и красном диапазонах излучений. В анализаторе для зондирования ткани применяются лазерные источники на длинах волн излучения 0,53 мкм (зеленая область спектра) и 0,65 мкм (красная область спектра). Глубина зондирования ткани на указанных длинах волн излучений для разных типов биотканей составляет примерно 1–2 мм, т. е. в зону обследования, как правило, попадают лишь артериолы, артериовенозные шунты, капилляры и мелкие венулы [11, 48, 51, 53, 54]. Поскольку оптическое поглощение света кровью в указанных спектральных диапазонах длин волн происходит в основном за счет поглощения света гемоглобином крови (в разных его фракциях), то регистрируемый прибором ЛАКК-02 параметр «Vкр» характеризует относительное (процентное) содержание гемоглобина в общем тестируемом объеме ткани.

В ходе исследования регистрировали и рассчитывали следующие показатели ЛДФ-сигнала: среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (ПМ, пф. ед.); среднеквадратическое отклонение амплитуды колебания перфузии от среднего арифметического значения ПМ (δ , пф. ед.); коэффициент вариации, который характеризует соотношение между изменчивостью перфузии и средней перфузией в зондируемом участке тканей (Kv , %) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Для анализа амплитудно-частотных характеристик использовали вейвлет-преобразование, осуществляемое программой, поставляемой производителем в комплекте с прибором. Амплитуды миогенного (A_m — 0,06–0,15 Гц), нейрогенного (A_n — 0,02–0,046 Гц), эндотелиального ($A_э$ — 0,0095–0,02 Гц), дыхательного (A_d — 0,15–0,4 Гц) и сердечного (A_c — 0,8–1,6 Гц) компонентов тонуса оценивали по максимальным значениям осцилляций кровотока (A_{max}) в указанных частотных диапазонах [8, 34, 43, 46, 48]. Помимо абсолютных значений A_{max} осцилляций, оценивали функциональный вклад каждого компонента в модуляцию микрокровотока по формуле $(A_{max}/3\delta) \times 100\%$, а также вклад в общий уровень перфузии по формуле $(A_{max}/ПМ) \times 100\%$. Данные параметры рассчитывали в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем диапазоне частот.

Для регистрации ЛДФ-грамм и их последующей обработки применяли прилагаемое к аппарату стандартное программное обеспечение, работающее в операционной системе Windows XP. Полученные данные представлены в виде средних значений с их стандартным отклонением ($M \pm SE$). При обработке полученных результатов для определения различий между данными, полученными в разные сроки после формирования АВФ, использовали критерий Манна–Уитни. Обработку полученных результатов прово-

дили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.1.478.

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, микроциркуляторное русло является структурно-функциональной единицей системы кровообращения, в нем происходит обмен веществ между кровью и тканями, что обеспечивает эффективное функционирование различных клеточных структур [11, 32, 53, 54]. Несмотря на сложность изучения процессов микроциркуляции, к настоящему времени разработано несколько методов исследования [9, 26, 35, 52], среди которых ЛДФ-метрия является одним из новых и отличается тем, что позволяет не только оценить общий уровень периферической перфузии, но и выявить особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. Достоинством ЛДФ является возможность измерения микрокровотока *in vivo* и бесконтактно, что очень важно для тестирования микрогемодинамики, которая существенно изменяет свои показатели при любых попытках прямых измерений кровотока в капиллярах [5, 27, 36, 37]. Результат ЛДФ принято выражать произведением $ПМ = N_{эр} \times V_{ср}$, где ПМ — показатель микроциркуляции; $N_{эр}$ — количество эритроцитов; $V_{ср}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме. Таким образом, показатель микроциркуляции отражает объемный кровоток в зондируемом объеме ткани [8, 46, 51].

Показатели состояния микроциркуляции в коже кисти у пациентов с АВФ, полученные методом ЛДФ, приведены в табл. 1. ЛДФ-сигнал имеет постоянную и переменную составляющие: постоянная составляющая — это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за время исследования. Перфузия в микроциркуляторном русле кожи пальцев, измеренная у пациентов с ТХПН до оперативного вмешательства, колебалась от 11,76 до 27,21 пф. ед. и в среднем составила $17,14 \pm 5,21$ пф. ед. ПМ тканей кисти, измеренный через 3 дня после формирования АВФ, значительно отличался от исходного, в среднем он снизился на 16 %, при этом у 17 пациентов уменьшение ПМ составило более 25 %. С течением времени после операции показатель микроциркуляции продолжал снижаться, через 12 мес он составил около 60 % от исходного, а через 24 — несколько менее 50 % (у 14 пациентов — менее 35 %). Столь выраженные изменения состояния микрокровотока в кисти после формирования АВФ в определенной степени коррелируют с результатами доплеровского исследования кровотока в крупных сосудах предплечья, полученными другими авторами [11, 35, 36]. Ими показано, что кровоток по АВФ нарастает по мере ее созревания и продолжает, хотя и медленнее, увеличиваться по мере функционирования АВФ, при этом также возрастает и ретроградный кровоток по лучевой артерии ниже места анастомоза. В пальмарную дугу кисти поступает меньшее количество крови, соответственно этому, изменяется и показатель микроциркуляции. Зависимость ПМ в тканях кисти от времени функционирования АВФ показана на рис. 1. Линия тренда, наложенная на

точки, характеризующие зависимость величины ПМ в тканях кисти пациентов от времени функционирования АВФ, свидетельствует о том, что эта зависимость является логарифмической ($R^2=0,9505$, т. е. приближается к 1).

Переменная составляющая ЛДФ-сигнала обусловлена факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, т. е. связана с обстоятельствами, изменяющими величину скорости V_{cp} и концентрацию $N_{эp}$ эритроцитов [8, 44, 51]. В переменной составляющей содержится ценная информация о модуляции кровотока. Известно, что изменения переменной составляющей ЛДФ определяются вариациями во времени внутренних диаметров микрососудов, которые контролируются как активными механизмами, так и пассивными факторами в системе микроциркуляции [5, 8, 37, 45]. Временную изменчивость перфузии характеризует параметр σ , он отражает среднюю модуляцию кровотока в тканях. Принято считать, что увеличение σ соответствует более глубокой модуляции микрокровотока [5, 8, 43, 46, 51]. У пациентов с АВФ переменная составляющая ЛДФ-граммы тканей кисти несколько снижалась в абсолютном выражении (σ уменьшилась за 24 месяца функционирования АВФ с $1,73 \pm 0,82$ до $1,51 \pm 0,68$ пф. ед.). Однако это не является основанием для вывода об ухудшении модуляции микроциркуляторного кровотока в кисти. Изменения σ нельзя интерпретировать однозначно, целесообразнее ориентироваться на соотношение величин ПМ и σ , то есть на коэффициент вариации (K_v) [5, 8, 43, 46]. В нашем исследовании K_v в тканях кисти у пациентов с ТХПН до оперативного вмешательства составил в среднем $10,24 \pm 4,43$ %, после формирования АВФ K_v достоверно возрастал и продолжал увеличиваться на протяжении всего времени наблюдения (через 24 месяца после формирования АВФ K_v достиг $18,01 \pm 7,84$ %). Известно, что увеличение K_v отражает улучшение состояния микроциркуляции в результате активации нейрогенного и миогенного механизмов контроля микрокровотока и эндотелиальной секреции [8, 28, 29, 36, 43, 51]. Однако подобное заключение правомерно лишь при неизменяющейся величине ПМ. В нашем исследовании показатель перфузии существенно снижался на протяжении всех 24 месяцев наблюдения, в то время как σ изменялась незначительно, что и привело к выраженному увеличению K_v . Подобную динамику показателей микроциркуляции в тканях кисти у пациентов с АВФ следует интерпретировать как усиление роли активных факторов в контроле микроциркуляции в кисти, направленную на компенсацию ухудшения микрокровотока, вызванного созданием АВФ и снижением притока артериальной крови.

Параметры M , σ и K_v дают общую оценку состояния микроциркуляции крови. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла проводится на втором этапе обработки ЛДФ-грамм при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови. Величины амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах

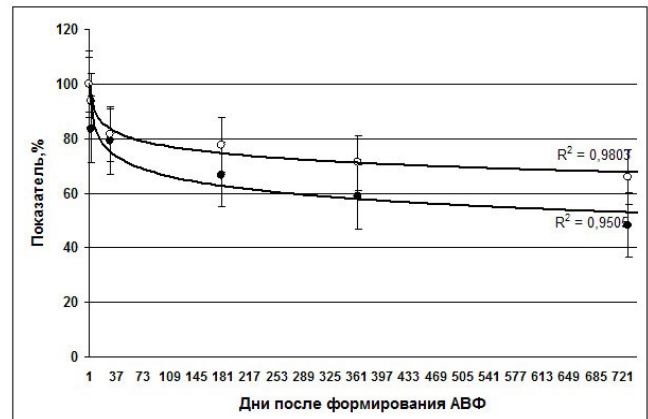


Рис. 1. Динамика уровня перфузии (нижняя линия тренда) и среднего относительного уровня кислородной сатурации крови (верхняя линия тренда) микроциркуляторного русла кожи кисти пациентов с ТХПН после формирования артериовенозной фистулы. За 100 % принята величина показателя до формирования АВФ

позволяют оценивать состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии.

Пассивные факторы в системе микроциркуляции вносят основной вклад в параметры микрокровотока: пульсовые колебания (кардиальный ритм) отражают объем притекающей к микроциркуляторному руслу артериальной крови, а дыхательные волны характеризуют состояние ее оттока [8, 14, 31, 32, 46]. Анализ переменной составляющей перфузии тканей кисти пациентов с АВФ, проведенный с помощью вейвлет-преобразования, свидетельствует о том, что амплитуда пульсовой волны (A_c), приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, непосредственно после формирования у пациентов АВФ не изменяется. Этот параметр достоверно возрастал через 1 месяц после операции и продолжал увеличиваться на протяжении всего времени наблюдения. Принято считать, что увеличение амплитуды пульсовой волны ЛДФ-граммы означает увеличение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови [5, 8, 21, 32, 43]. Но это положение справедливо лишь при неизменной величине ПМ или ее увеличении. В нашем исследовании ПМ микроциркуляторного русла тканей кисти достоверно уменьшался на протяжении всего времени наблюдения, и возрастание A_c на фоне стабильного артериального давления может свидетельствовать лишь о снижении тонуса прекапилляров в тканях кисти у пациентов с АВФ.

Второй пассивный фактор в системе микроциркуляции — присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Дыхательная волна в микроциркуляторном русле обусловлена изменениями венозного давления в процессе дыхательных движений, местом ее проявления в микроциркуляторном русле являются вены. Известно, что наиболее явно респираторные колебания проявляются при снижении градиента артерио-венозного давления [8, 16, 51]. У обследованных нами пациентов с ТХПН амплитуда дыхательной волны возрастала сразу же после формирования АВФ. Есть основания полагать, что основанием для ее увеличения является, прежде всего,

Таблица 1

Показатель	До операции	Через 3 дня	Через 1 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес.	
ПМ (пф. ед.)	17,14±5,21	14,32±4,37*	13,56±3,82**	11,45±3,24**	10,07±3,31**	8,29±2,74***	
δ (пф. ед.)	1,73±0,82	1,66±0,58	1,59±0,68	1,55±0,66	1,54±0,69*	1,51±0,68*	
Kv (%)	10,24±4,43	11,59±4,77*	11,73±5,67*	12,13±6,38*	15,29±6,88**	18,01±7,84***	
Ac	A _{max} (пф. ед.)	0,29±0,12	0,28±0,10	0,33±0,15*	0,38±0,16**	0,44±0,18**	0,49±0,19***
	(A _{max} /3δ)×100%	5,59±2,91	5,62±2,47	6,92±2,06*	8,62±3,13**	9,52±4,27***	10,47±6,02***
	(A _{max} /M)×100%	1,69±0,79	1,96±0,92	2,44±0,97**	3,32±1,04**	4,37±1,45***	5,71±2,26****
Ad	A _{max} (пф. ед.)	0,37±0,11	0,48±0,15*	0,51±0,15**	0,55±0,20**	0,58±0,23**	0,61±0,25***
	(A _{max} /3δ)×100%	7,12±2,57	9,65±2,89*	10,57±3,14**	12,03±3,73**	12,16±4,39***	13,27±4,78****
	(A _{max} /M)×100%	2,16±1,11	3,33±1,73*	3,76±2,04**	4,80±2,43***	5,62±2,64***	6,84±3,03****
Am	A _{max} (пф. ед.)	0,49±0,18	0,66±0,26*	0,83±0,34**	0,98±0,37**	1,09±0,39***	1,39±0,47****
	(A _{max} /3δ)×100%	9,74±3,42	13,25±4,71**	17,40±5,12**	22,22±6,59***	22,84±7,37***	27,31±9,14****
	(A _{max} /M)×100%	2,86±1,64	4,61±2,23**	6,12±3,11***	8,59±4,31***	10,12±5,38****	15,32±7,18****
An	A _{max} (пф. ед.)	1,12±0,57	1,01±0,45*	0,94±0,42*	0,91±0,40**	0,83±0,37***	0,72±0,36***
	(A _{max} /3δ)×100%	21,57±3,92	20,28±4,17	20,48±3,63	20,63±4,04	18,48±3,85*	15,32±3,87**
	(A _{max} /M)×100%	6,53±3,41	7,45±3,49*	6,93±3,13	7,95±3,72*	8,24±3,02**	8,69±4,14***
Az	A _{max} (пф. ед.)	1,37±0,58	1,32±0,61	1,33±0,47	1,25±0,54*	1,24±0,43*	1,22±0,41**
	(A _{max} /3δ)×100%	26,45±4,62	25,51±3,91	23,75±4,84*	27,53±5,31	27,06±5,72	26,93±5,81
	(A _{max} /M)×100%	7,99±3,67	9,21±3,98	9,81±4,17*	11,18±4,53**	12,41±5,73**	13,74±5,02***
SO ₂ (%)	77,4±11,9	68,6±12,4*	63,2±9,8*	60,2±10,6**	55,2±11,2***	51,1±8,4****	
Vr (%)	11,41±2,35	9,94±2,03*	9,16±2,01*	8,37±2,02**	7,51±1,88***	7,25±1,71***	
HT (отн. ед.)	5,39±2,13	5,89±2,22*	6,86±2,41**	7,76±2,65***	9,77±2,94***	12,54±3,31****	
MT (отн. ед.)	11,18±3,67	8,84±2,82**	7,77±2,43**	7,21±2,35**	7,12±2,21***	7,04±2,11****	
ПШ (отн. ед.)	2,07±0,74	1,50±0,51*	1,13±0,47**	0,93±0,43***	0,73±0,36****	0,57±0,24****	
АД (мм рт. ст.)	160/94	147/87*	146/92*	148/91*	145/89*	147/88*	
АД _{ср} (мм рт. ст.)	116	107*	109*	110*	108*	108*	

Достоверно относительно величины, зарегистрированной до формирования АВФ: * — p<0,05; ** — p<0,005; *** — p<0,001; **** — p<0,0005; ***** — p<0,00005.

падение давления в мелких артериях кисти, причина которого заключается в уменьшении или прекращении притока крови в сосудистую систему кисти по лучевой артерии. Зарегистрированные изменения амплитуды дыхательной волны (Ад) указывают на снижение давления в микроциркуляторном русле кисти у пациентов с АВФ и увеличение роли «дыхательного насоса» в регуляции микроциркуляции.

Микроциркуляторное русло находится под многоуровневым контролем, который организован через систему с обратной связью. В процессе самоорганизации кровотока пульсовые и дыхательные ритмы, нейрогенный и миогенный механизмы контроля и эндотелиальная активность образуют положительные и отрицательные обратные связи. В физиологических условиях мишенью нейрогенной регуляции являются артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, миогенная регуляция в чистом виде локализована на прекапиллярах и сфинктерах, эндотелиальная регуляция диаметра сосудов затрагивает преимущественно прекапиллярное звено (артерии, артериолы, прекапилляры) [25, 45, 53].

Регистрируемая амплитуда осцилляций кровотока прямо связана с величиной просвета микрососудов,

а следовательно, и с мышечным тонусом. Снижение амплитуды осцилляций свидетельствует о повышении тонуса сосудистой стенки, и, наоборот, повышение амплитуды является следствием снижения сосудистого тонуса [8, 20, 28]. Очевидно, что работа активных механизмов контроля обуславливается локальными физиологическими потребностями тканей.

Исходя из ангиоархитектоники микроциркуляторного русла кожи и длины волны лазера, которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем ткани попадает комплекс микрососудов, включающий в себя артериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Из всех микрососудов данной области гладкомышечный компонент с преимущественно гуморальным механизмом регуляции тонуса имеют прекапиллярные сфинктеры, а в артериоло-венулярных анастомозах преобладает нейрогенная регуляция тонуса [25, 36, 45]. Гладкомышечные клетки этих двух типов микрососудов и являются точкой приложения активных факторов контроля микроциркуляции (эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы).

Поскольку имеются отличия в регуляции тонуса артериоло-венулярных анастомозов (преобладает симпатическая адренергическая регуляция) и прекапиллярных сфинктеров (симпатическая иннервация отсутствует), вейвлет-анализ ЛДФ-граммы позволяет независимо оценивать миогенный и нейрогенный тонус и соотношение шунтового и нутритивного кровотока в тканях [44, 46, 51].

Диагностическое значение нейрогенных колебаний заключается в возможности оценивать периферическое сопротивление в тканях, а в коже пальцев, в которой представлено большое количество артериоло-венулярных анастомозов — степень их констрикции. Увеличение амплитуды нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и увеличения кровотока по артериоло-венулярным шунтам, и, наоборот, их уменьшение указывает на уменьшение просвета шунтов и ограничение кровотока по ним [8, 25, 41, 46]. У пациентов с ТХПН после формирования АВФ нейрогенный контроль микрокровотока в коже кисти претерпевал существенные изменения как сразу после оперативного вмешательства, так и в последующем. Если амплитуда нейрогенных колебаний (A_n) до формирования АВФ в среднем составляла $1,12 \pm 0,57$ пф. ед., то после оперативного вмешательства A_n снизилась до $1,01 \pm 0,45$ пф. ед., а через 24 месяца после создания АВФ — до $0,72 \pm 0,36$ пф. ед. Приведенные величины нейрогенных колебаний сосудистого тонуса в коже кисти у пациентов с АВФ позволяют сделать заключение о достоверном снижении функционального вклада нейрогенной регуляции в общую перфузию тканей, увеличении тонического напряжения гладких мышц артериоло-венулярных шунтов и ограничении кровотока по ним.

Совершенно иная картина наблюдалась в отношении миогенного контроля микроциркуляции в тканях кисти пациентов с АВФ. Амплитуда миогенных колебаний (A_m) увеличилась сразу же после формирования у пациентов АВФ и возрастала на протяжении всего времени наблюдения ($0,49 \pm 0,18$ пф. ед. до операции и $1,39 \pm 0,47$ пф. ед. через 24 месяца после формирования АВФ), т. е. отмечалось явное увеличение вклада миогенного компонента в модуляцию микрокровотока. Известно, что возрастание миогенных колебаний в ЛДФ-грамме свидетельствует о вазодилатации прекапиллярных сфинктеров, регулирующих приток крови в нутритивное русло [5, 8, 41, 43]. Анализируя данные ЛДФ-метрии, можно констатировать, что в тканях кисти пациентов с АВФ причинами дилатации прекапилляров являются как снижение микроциркуляторного давления (об этом свидетельствует увеличение амплитуды дыхательной волны на ЛДФ-грамме), так и изменение метаболизма в тканях кисти, имеющие место при снижении микроциркуляторного кровотока.

Ввиду разброса результатов измерений амплитуд колебаний ЛДФ осуществлять диагностику работы того или иного механизма регуляции только по величинам амплитуд достаточно затруднительно. Целесообразно анализировать нормированные характеристики ритмов колебаний, то есть определять вклад

амплитуды колебаний определенной группы ритмов относительно средней модуляции кровотока — A/σ (где A — амплитуда колебаний; σ — среднее квадратическое отклонение колебаний перфузии, средняя модуляция кровотока). Такое нормирование позволяет исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, так как увеличение или уменьшение A и средней модуляции σ происходит в одну сторону. Расчеты, проведенные в отношении зарегистрированных величин A_n и A_m , показали достоверность изменений вклада амплитуд этих двух ритмов в модуляцию кровотока в микроциркуляторном русле тканей кисти пациентов с АВФ (данные представлены в соответствующих строках табл. 1).

В связи с пространственной локализацией воздействий нейрогенного и миогенного механизмов контроля микрокровотока можно рассчитать миогенный (МТ) и нейрогенный (НТ) тонус и показатель шунтирования (ПШ) в микроциркуляторном русле. Нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов определяли по формуле $НТ = \sigma P_{cp} / A_n \times ПМ$, а нейрогенный по формуле $МТ = \sigma P_{cp} / A_m \times ПМ$, где P_{cp} — среднее артериальное давление [8, 46]. Анализ полученных результатов показывает, что у пациентов с АВФ МТ снижался с $11,18 \pm 3,67$ отн. ед. (исходный уровень) до $7,04 \pm 2,11$ отн. ед. через 24 месяца после формирования АВФ, а НТ — повышался на протяжении всего времени наблюдения с $5,39 \pm 2,13$ отн. ед. до $12,54 \pm 3,31$ отн. ед. Что касается ПШ, рассчитываемого по формуле $ПШ = МТ/НТ$, то этот показатель снизился с исходных $2,07 \pm 0,74$ отн. ед. до $0,57 \pm 0,21$ отн. ед. через 24 месяца после формирования АВФ. Физиологическая интеграция миогенного и нейрогенного контроля микрокровотока и динамика ПШ в микроциркуляторном русле кожи пальца руки у пациентов с АВФ приводит к выраженному перераспределению кровотока в пользу нутритивного звена микроциркуляторного русла. Как известно, уменьшение ПШ меньше 1 означает поступление значительного объема крови в нутритивное звено микроциркуляции на фоне спазма артериоло-венулярных шунтов [8, 36, 46, 52].

Эндотелий микрососудов в физиологических условиях вносит достаточно серьезный вклад в регуляцию кровотока в микроциркуляторном русле. Эндотелиальный выброс NO включен в физиологическую регуляцию мышечного тонуса и играет важную роль в регуляции давления и распределении потока крови [33, 43, 48]. У пациентов с ТХПН после формирования АВФ амплитуда эндотелиальных колебаний (A_{ε}) на протяжении первых трех месяцев не претерпевала существенных изменений. Однако при исследовании через 6 месяцев функционирования АВФ и в последующем изменения A_{ε} становились достоверными и заключались в уменьшении амплитуды волн эндотелиального происхождения, что свидетельствует о вовлечении эндотелия в процесс регуляции микрокровотока в тканях кисти.

Основным стимулом для усиления образования эндотелием NO, по-видимому, является возрастающие сдвиговые напряжения на сосудистую стенку метаартериол и прекапиллярных сфинктеров при

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

увеличении скорости тока крови по этим сосудам (с учетом констрикции артериоло-венулярных шунтов). Как правило, изменения A_v расцениваются как проявления дисфункции сосудистого эндотелия [5, 28, 30, 43], однако в данном случае при существенном снижении микроциркуляторного кровотока в коже кисти у пациентов с АВФ зарегистрированные изменения A_v являются одним из проявлений компенсаторной реакции сосудов микроциркуляторного русла на уменьшение кровотока и снижение микроциркуляторного давления.

В процессе обследования пациентов параллельно с регистрацией ЛДФ-граммы проводились измерение объема фракции гемоглобина (V_f) в зондируемой области кожи и оценка среднего относительного уровня кислородной сатурации (SO_2). V_f в коже кисти у пациентов до формирования АВФ в среднем был равен $11,41 \pm 2,35$ %. После создания АВФ V_f достоверно снизился и продолжал снижаться на протяжении всего времени наблюдения: через 24 месяца он составил $7,25 \pm 1,71$ %. Подобная динамика объема фракции гемоглобина в коже кисти у пациентов с АВФ на протяжении 24 месяцев наблюдения коррелирует с описанными выше изменениями показателя микроциркуляции в этой ткани.

Что касается уровня кислородной сатурации (SO_2) в тканях кисти, то его величина до проведения операции составляла в среднем $77,4 \pm 11,9$ %. После формирования АВФ показатель SO_2 снизился до $68,6 \pm 12,4$ % и продолжал снижаться на протяжении 24 месяцев наблюдения. Линия тренда, наложенная на точки, характеризующие зависимость величины SO_2 в тканях кисти пациентов от времени функционирования АВФ, свидетельствует о том, что эта зависимость также является логарифмической ($R^2=0,9803$) (рис. 1). Как указывалось ранее, канал оптической тканевой оксиметрии анализатора ЛАКК-02 воспринимает одновременно информацию со всех звеньев микроциркуляторного русла исследуемой ткани, поэтому определяемый прибором относительный показатель SO_2 отражает среднее относительное содержание в крови HbO_2 , усредненное по всему микрососудистому руслу. Вместе с тем известно, что SO_2 для артериальной крови практически не изменяется [38, 52], за исключением случаев тяжелой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем (у обследованных пациентов с АВФ таковых не было зафиксировано), а поскольку в микрососудистом русле ткани количество венозной крови с низким содержанием SO_2 в несколько раз больше, чем артериальной, с более высоким содержанием SO_2 , этот параметр для системы микроциркуляции характеризует преимущественно содержание кислорода в венозной крови, т. е. позволяет оценивать также потребление тканями кислорода.

Уменьшение SO_2 в тканях кисти пациентов с АВФ, зарегистрированное на протяжении всего времени наблюдения, свидетельствует об увеличении экстракции тканями кислорода из крови, поступающей в микроциркуляторное русло. Экстракция кислорода из крови возрастала в связи с тем, что с течением времени после формирования АВФ за счет изменений нейрогенного и миогенного тонуса и вовлечения эндотелия в процесс дилатации прекапилляров на фоне констрикции артериоло-венулярных шунтов большая часть крови в микроциркуляторном русле проходила через сосуды обменного типа — капилляры.

Выводы

Метод ЛДФ является относительным способом контроля микроциркуляции, тем не менее полученные в процессе исследования в динамике результаты позволяют сделать определенные выводы об особенностях кровотока в сосудах микроциркуляторного русла тканей кисти пациентов с АВФ.

1. Кровоток в системе микроциркуляторных сосудов в коже кисти у пациентов снижается сразу же после формирования АВФ и продолжает уменьшаться по мере функционирования АВФ.

2. В тканях кисти параллельно со снижением кровотока в микрососудах уменьшается относительное содержание гемоглобина.

3. Основные изменения функциональной активности тонусформирующих звеньев модуляции микроциркуляции по мере увеличения сроков функционирования АВФ проявляются в виде повышения нейрогенного и понижения миогенного тонуса, что приводит к перераспределению кровотока в тканях кисти — ограничению кровотока по артериоло-венулярным шунтам и возрастанию кровотока по капиллярам.

4. По мере функционирования АВФ повышается метаболическая функция микрососудистого эндотелия в тканях кисти, способствующая дилатации прекапиллярных сфинктеров и усилению кровотока по капиллярам.

5. Кровоток в микроциркуляторном русле кисти пациентов с АВФ происходит в основном по сосудам обменного типа, что способствует относительному увеличению потребления тканями кислорода.

Таким образом, в тканях кисти после формирования АВФ, несмотря на выраженное уменьшение кровотока по сосудам микроциркуляторного русла, компенсаторные реакции в виде дилатации прекапилляров и констрикции артериоло-венулярных шунтов, реализуемые за счет миогенной, нейрогенной и эндотелийзависимой регуляции, в значительной степени минимизируют степень гипоксии тканей.

Литература

1. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 6–85.
2. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. — 2009. — Т. 11. — № 3. — С. 144–233.
3. Вовенко, Е. П. Количественные характеристики распределения напряжения кислорода на артериолах, капиллярах и венулах коры головного мозга крысы при нормоксии / Е. П. Вовенко // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 1997. — Т. 83. — № 4. — С. 77–85.
4. Дворецкий, Д. П. Гемодинамика в легких / Д. П. Дворецкий, Б. И. Каченко. — М.: Медицина, 1982.
5. Козлов, В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции / В. И. Козлов, Л. В. Корси, В. Г. Соколов // *Физиология человека*. — 1998. — Т. 24. — № 6. — С. 112–121.
6. Козлов, В. И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни / В. И. Козлов // *Материалы III Всерос. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике»*. — М., 2000. — С. 5–15.
7. Коннер, К. Сосудистый доступ для гемодиализа / К. Коннер // *Нефрология*. — 2009. — Т. 13. — № 4. — С. 9–17.
8. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005.
9. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии / В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. В. Бранько. — М.: Визарт, 2004. — С. 3.
10. Мойсюк, Я. Г. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа / Я. Г. Мойсюк, А. Ю. Беляев. — Тверь: Триада, 2004.
11. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М.: Медицина, 1984.
12. Чупрасов, В. Б. Влияние величины кровотока по артериовенозной фистуле на размеры правых камер сердца у больных с ТХПН на программном гемодиализе / В. Б. Чупрасов [и др.] // *Нефрология*. — 2006. — Т. 10. — № 2. — С. 53–59.
13. Bernard, F. Skin microcirculation and vasopressin infusion: a laser Doppler study / F. Bernard, A. Vinet, C. Verdant // *Crit. Care*. — 2006. — Vol. 10. — P. 135.
14. Bernjak, A. Basal sympathetic activity to the microcirculation in tetraplegic man revealed by wavelet transform of laser Doppler flowmetry / A. Bernjak [et al] // *Microvasc. Res*. — 2011. — Vol. 81. — P. 313–318.
15. Bircher, A. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis / A. Bircher [et al] // *Contact Dermatitis*. — 1994. — Vol. 30. — P. 65–72.
16. Bollinger, A. Is High-Frequency Flux Motion due to Respiration or to Vasomotion Activity? / A. Bollinger [et al] // *Progress in Applied Microcirculation*. Basel. Karger. — 1993. — Vol. 20. — P. 52–58.
17. Borgos, J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues / J. Borgos // *Laser Doppler*. — 1994. — P. 3–16.
18. Boulnois, J. L. Photophysical processes in recent medical laser developments: a review / J. L. Boulnois // *Laser Med. Sci*. — 1986. — Vol. 1. — P. 7–66.
19. Burkhart, H. M. Arteriovenous fistulae for hemodialysis / H. M. Burkhart, D. F. Cikrit // *Semin. Vasc. Surg*. — 1997. — Vol. 10. — P. 162–165.
20. Cal, K. Advanced tools for in vivo skin analysis / K. Cal, D. Zakowiecki, J. Stefanowska // *Int. J. Dermatol*. — 2010. — Vol. 49. — P. 492–499.
21. Carpentier, P. H. Current techniques for the clinical evaluation of the microcirculation / P. H. Carpentier // *J. Mal. Vasc*. — 2001. — Vol. 26. — P. 142–147.
22. Charkoudian, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans / N. Charkoudian // *J. Appl. Physiol*. — 2010. — Vol. 109. — P. 1221–1228.
23. Christ, F. Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation / F. Christ, A. Bauer, D. Brügger // *Eur. Surg. Res*. — 2002. — Vol. 34. — P. 145–151.
24. Crandall, C. G. Cutaneous vascular and sudomotor responses in human skin grafts / C. G. Crandall, S. L. Davis // *J. Appl. Physiol*. — 2010. — Vol. 109. — P. 1524–1530.
25. Delis, K. T. Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease / K. T. Delis [et al] // *Br. J. Surg*. — 2001. — Vol. 88. — P. 523–528.
26. Draijer, M. Review of laser speckle contrast techniques for visualizing tissue perfusion / M. Draijer // *Lasers Med. Sci*. — 2009. — Vol. 24. — P. 639–651.
27. Fagrell, B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice / B. Fagrell // *Laser Doppler*. — London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994. — P. 49–54.
28. Ghiadoni, L. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / L. Ghiadoni // *Curr. Pharm. Des*. — 2008. — Vol. 14. — P. 3715–3722.
29. Gryglewska, B. Neurogenic and myogenic resting skin blood flow motion in subjects with masked hypertension / B. Gryglewska [et al] // *J. Physiol. Pharmacol*. — 2010. — Vol. 61. — P. 551–558.
30. Hoffman, U. The frequency histogram, a new method for evaluation of laser Doppler flux motion / U. Hoffman [et al] // *Microvasc. Res*. — 1990. — Vol. 40. — P. 293–301.
31. Hoffmann, U. Evaluation of flux motion, Laser Doppler / U. Hoffmann. — London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994. — P. 55–61.
32. Iabichella, M. L. A review of microvascular measurements in wound healing / M. L. Iabichella, E. Melillo, G. Mosti // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. — 2006. — Vol. 5. — P. 181–199.
33. Jünger, M. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI) / M. Jünger [et al] // *Microcirculation*. — 2000. — Vol. 7. — P. S3–S12.
34. Kaiser, M. Noninvasive assessment of burn wound severity using optical technology: a review of current and future modalities / M. Kaiser [et al] // *J. Burns*. — 2011. — Vol. 37. — P. 377–386.
35. Kellogg, D. L. Jr. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans / D. L. Jr. Kellogg, J. L. Zhao // *J. Appl. Physiol*. — 2009. — Vol. 107. — P. 1438–1444.
36. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- prostangladines / P. Kvandal [et al] // *Microvasc. Res.* — 2003. — Vol. 65. — P. 160–171.
37. Muck-Weymann, M. E. *Breath-dependent laser Doppler fluxmotion in skin* / M. E. Muck-Weymann [et al] // *Vasa.* — 1994. — Vol. 4. — P. 229.
38. Murray, A. K. *Comparison of red and green laser doppler imaging of blood flow* / A. K. Murray [et al] // *Lasers Surg. Med.* — 2004. — Vol. 35. — P. 191–200.
39. Murray, A. K. *Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders* / A. K. Murray [et al] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61. — P. 1103–1111.
40. Ohira, S. *Evaluation of primary failure in native AV-fistulae (early fistula failure)* / S. Ohira, T. Kon, T. Imura // *Hemodial. Int.* — 2006. — Vol. 10. — P. 173–179.
41. Przywara, S. *Are the vasodilators needed in critical limb ischemia? Laser Doppler flowmetry study* / Przywara [et al] // *Rev. Port. Cir. Cardiorac. Vasc.* — 2004. — Vol. 11. — P. 139–142.
42. Quarello, F. *Do central venous catheters have advantages over arteriovenous fistulas or grafts?* / F. Quarello [et al] // *J. Nephrol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 265–279.
43. Rossi, M. *Skin vasomotion investigation: a useful tool for clinical evaluation of microvascular endothelial function?* / M. Rossi [et al] // *Biomed. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 62. — P. 541–545.
44. Schmid-Schönbein, H. *Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry* / H. Schmid-Schönbein [et al] // *Vasa.* — 1992. — Vol. 34 (Suppl). — P. 38–47.
45. Schmid-Schönbein, H. *Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Myogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure Fluctuations* / H. Schmid-Schönbein [et al] // *Int. J. Microcir.* — 1997. — № 17. — P. 346–359.
46. Stefanovska, A. *Wavelet Analysis of Oscillations in Peripheral Blood Circulation Measured by Doppler Technique* / A. Stefanovska, M. Bracic, H. D. Kvernmo // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1999. — Vol. 46. — P. 1230–1239.
47. Tordoir, J. H. *Arterial perfusion disorders of the hand in 9 patients with arteno-venous fistula for hemodialysis* / J. H. Tordoir, K. M. Leunissen // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 1999. — Vol. 143. — P. 1093–1098.
48. Turner, J. *Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis* / J. Turner, J. J. Belch, F. Khan // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2008. — Vol. 18. — P. 109–116.
49. Wedgwood, K. R. *A prospective study of end-to-side vs. side-to-side artero-venous fistulas for haemodialysis* / K. R. Wedgwood, P. A. Wiggins, P. J. Guillou // *Brit. J. Surg.* — 1984. — Vol. 71. — P. 640–642.
50. Wixon, C. L. *Understanding strategies for the treatment of ischemic steal syndrome after hemodialysis access* / C. L. Wixon, J. D. Hughes, J. L. Mills // *J. Am. Coll. Surg.* — 2000. — Vol. 191. — P. 301–310.
51. Wright, C. I. *Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation* / C. I. Wright, C. I. Kroner, R. Draijer // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1–25.
52. Yvonne-Tee, G. B. *Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses* / G. B. Yvonne-Tee // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2006. — Vol. 34. — P. 457–73.
53. Zweifach, B. W. *Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery* / B. W. Zweifach // *Circ. Res.* — 1974. — Vol. 34. — P. 843–857.
54. Zweifach, B. W. *Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels* / B. W. Zweifach // *Circ. Res.* — 1974. — Vol. 34. — P. 858–866.