

УДК 616.1

Оценка функции эндотелия по реографическим данным

Ю. Е. Батаева², В. А. Кириченко¹, Т. В. Кульбашевская¹, В. Г. Сергеев¹¹Национальный Аэрокосмический Университет «ХАИ», Харьков, Украина²Национальный Медицинский Университет «ХНМУ», Харьков, Украина

Резюме

Вступление. Задача оценки функции эндотелия в настоящее время весьма актуальна, однако используемые и рекомендуемые сегодня для этого способы нельзя считать удовлетворительными, в связи со сложностью методик и низкой точностью получаемых результатов.

Цель работы. Рассмотрение возможностей оценки функции эндотелия ФЭ с использованием реографических данных, выбор и обоснование информационных параметров, анализ основных источников погрешностей предлагаемого метода и нахождение путей минимизации их влияния.

Результаты исследований. Предложен неинвазивный метод оценки функции эндотелия с использованием реографических данных. Обоснован выбор информационных параметров регистрируемых реограмм, приведены соотношения, определяющие изменение диаметра артериального сосуда в пробе реактивной гиперемии и нитроглицериновой пробе, позволяющие использовать разработанную для методики D. Celermajer базу «должных значений» получаемых результатов. Проведен анализ основных источников погрешностей оценки функции эндотелия по предлагаемому методу и предложены пути минимизации их влияния.

Выводы. Для упрощения методики проведения исследования и повышения точности оценки ФЭ следует переходить к использованию реографических данных. Реографическая оценка ФЭ позволяет нейтрализовать все выявленные источники погрешности в методе D. Celermajer, и в методах, использующих данные об изменении скорости распространения пульсовой волны в артериальных сосудах, при проведении соответствующих функциональных проб.

Ключевые слова: оценка функции эндотелия; реографические данные; источники погрешности; метод D. Celermajer; скорость распространения пульсовой волны.

ISSN 1812-7231 Клін. інформат. і Телемед. 2018, т. 13, вип. 14, сс. 19–27. <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.02>

1. Введение

В работе [1] был проведен детальный анализ основных источников погрешности оценки функции эндотелия ФЭ по методу D. Celermajer [2]. Анализ показал существенные трудности совершенствования метода, в связи с принципиально неустранимым (при использовании ультразвукового измерителя) воздействием ряда факторов, приводящих к вариабельности получаемых результатов. К сожалению, за прошедшие 25 лет для оценки ФЭ не было предложено ничего существенно лучшего, и метод D. Celermajer сегодня все еще остается наиболее используемым и рекомендуемым методом для оценки состояния эндотелия [3–8]. Следует подчеркнуть, что основным недостатком метода является вовсе не приписываемая ему «операторозависимость», из-за которой он так и не нашел широкого практического применения. В методе D. Celermajer совершенно не учитывается влияние изменения ряда гемодинамических параметров артериальной системы в пробе реактивной гиперемии, вариабельность которых, в конце концов, приводит к вариабельности получаемых данных и возникновению иллюзии высокой операторозависимости метода. Ниже изложены основные причины, приводящие к высокому разбросу получаемых в методе D. Celermajer выходных данных:

- изменение трансмурального давления в исследуемом артериальном сосуде вследствие изменения периферического сопротивления сосудистого региона под влиянием создаваемой в пробе реактивной гиперемии окклюзии. Изменение трансмурального давления (как и изменение жесткости сосуда,

вследствие воздействия оксида азота) вызывает изменение диаметра сосуда, но метод D. Celermajer не позволяет выделить результат, обусловленный именно влиянием эндотелия;

- изменение трансмурального давления в исследуемом артериальном сосуде вследствие вариабельности параметров центральной гемодинамики (период сердечных сокращений, ударный объем, внутригрудное давление, диастолическое артериальное давление в течение пробы). Как и в предыдущем пункте, метод D. Celermajer не позволяет выделить изменение диаметра сосуда, обусловленное именно влиянием эндотелия;
- изменение жесткости стенок исследуемого артериального сосуда под воздействием параллельно работающей системы центральной регуляции тонуса сосудов (СЦПТС). Метод D. Celermajer не предоставляет возможности разделения результата работы обоих механизмов регуляции тонуса и выделения именно эндотелиального воздействия на тонус сосудов;
- метод D. Celermajer не предоставляет возможности учета положения «рабочей точки эндотелиальной регуляции» исследуемого артериального сосуда на фоновом участке пробы реактивной гиперемии [1];
- метод D. Celermajer не предоставляет возможности обоснованного выбора временных участков пробы реактивной гиперемии для проведения измерений, что порождает совершенно необоснованные рекомендации о необходимости проведения измерений через 0,5, 1 или 2 минуты после снятия окклюзии.

Следует признать, что получаемые при ультразвуковом (УЗ) методе D. Celermajer результаты оценки изменения диаметра артерии оказываются соизмеримыми с погрешностями измерений [4, 7–11]. Описанные проблемы не позволяют надеяться

на получение удовлетворительного результата при использовании этого метода, с точки зрения доступности необходимой аппаратуры, простоты методики исследования и высокой точности оценки функции эндотелия.

Следующим (по степени распространенности) методом оценки функции эндотелия можно считать метод, основанный на измерении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в артериальных сосудах в функциональных пробах с изменяющимся состоянием эндотелия (например, проба реактивной гиперемии, нитроглицериновая проба).

К настоящему времени сформировалось представление [5, 7, 10, 11], что СРПВ в артериальных сосудах является надежной характеристикой эластичных свойств сосудистой стенки. Для измерения СРПВ проводится регистрация пульсаций артериальных сосудов в определенных точках тела, измеряется расстояние между ними, и измеряется время запаздывания Δt между эквивалентными временными точками пульсовых волн, зарегистрированных в этих точках тела.

К сожалению, независимо от используемого метода регистрации пульсовых волн, постоянно возникает одна и та же проблема — *нахождение эквивалентных временных точек пульсовых волн, зарегистрированных в различных точках тела, в условиях неизбежного изменения формы пульсовой волны при ее распространении в артериальных сосудах.*

Для распространяющейся пульсовой волны артериальную систему следует рассматривать как некоторый низкочастотный фильтр [12–14], вносящий различные затухания и фазовые сдвиги для различных спектральных составляющих пульсовой волны на каждом конкретном участке артериального русла. Это приводит к изменению формы пульсовой волны при ее распространении. Как отыскать эквивалентные временные точки различных по форме пульсовых волн?

Реальная ситуация оказывается еще более сложной. Дело не только в изменении формы пульсовой волны. Найденные эквивалентные точки чаще всего оказываются лишь кажущимися эквивалентами! Например, в работе [14] показано, что истинное начало пульсовой волны в артериальном сосуде не имеет ничего общего с минимумами регистрируемых реограмм или сфигмограмм, чаще всего воспринимаемыми как наиболее ярко выраженные эквивалентные точки. Истинное начало пульсовой волны может быть существенно смещено во времени относительно минимума регистрируемой гемодинамической кривой. Для каждого сосудистого региона этот временной сдвиг будет строго индивидуальным, зависящим от эластичности конкретной артерии, массы движущейся в ней крови, величины периферического сопротивления региона и т. д. Величина временного сдвига может меняться от единиц мс (в самых мелких артериях) до 70–90 мс (в аорте). Таким образом, ошибка измерения времени распространения пульсовой волны может быть соизмерима с самим временем распространения. Это влечет за собой существенные ошибки в определении скорости распространения пульсовой волны в артериальном сосуде и ее изменения в пробе реактивной гиперемии, в определении степени изменения эластических свойств исследуемых магистральных артерий, и, в итоге, в оценке функции эндотелия.

Как видно, и этот способ неинвазивной оценки изменения эластических свойств стенки артериального сосуда не может быть использован для высокоточной оценки функции эндотелия. В обзорной статье, посвященной дисфункции эндотелия, J. Deanfield с соавторами, 2005 [8, 15], анализируя состояние проблемы, приходят к заключению, что еще отсутствует оптимальная неинвазивная методология изучения различных аспектов дисфункции эндотелия, в том числе, не сформированы и ее четкие диагностические критерии. К сожалению, состояние вопроса не изменилось до настоящего времени. Сегодня метод D. Celermajer все еще остается «золотым стан-

дартром» неинвазивной оценки состояния эндотелия сосудов, несмотря на очевидные его недостатки.

2. Цель работы

Целью настоящей работы является разработка более совершенного метода оценки функции эндотелия, в частности, обоснование возможности оценки функции эндотелия по реографическим данным, выбор и обоснование информационных параметров регистрируемых сигналов, минимизация влияния факторов, приводящих к погрешностям оценки функции эндотелия в методе D. Celermajer, анализ основных источников погрешностей предлагаемого метода и нахождение путей их нейтрализации.

3. Методология исследования. Результаты

3.1. Обоснование возможности оценки функции эндотелия с использованием реографических данных и выбор информационных параметров

Для оценки функции эндотелия мы также будем использовать пробу реактивной гиперемии и нитроглицериновую пробу, но УЗ систему высокого разрешения в методе D. Celermajer мы предлагаем заменить существенно более простым реографом, и, соответственно, принципиально изменить обработку данных. Как будет показано ниже, использование реографического метода позволит минимизировать влияние изменения периферического сопротивления исследуемого сосудистого региона (под воздействием создаваемой в пробе реактивной гиперемии окклюзии). Будет сведено к минимуму влияние естественных изменений параметров центральной гемодинамики и системы центральной регуляции тонуса на протяжении указанных проб, на качество оценки функции эндотелия.

На рис. 1 представлены реограммы правого (1-й график) и левого (2-й график) предплечий пациента, зарегистрированные в пробе реактивной гиперемии (манжетка устанавливалась на левом плече). Поскольку запись сильно сжата во времени, привычного контура реограмм не видно, зато хорошо видны изменения амплитуд реограмм на протяжении пробы. Проведенные нами многочисленные исследования показали, что вариабельность амплитуд реограмм, в большей или меньшей степени, свойственна абсолютно всем пациентам.

Известно [12–14, 16], что реограмма есть отражение закона изменения площади поперечного сечения артериального сосуда на участке размещения реографических электродов.

Закон изменения реосигнала определяется соотношением:

$$\Delta R(t) = \frac{\rho_T^2 L_A \tilde{S}(t)_{АП}}{\rho_K S_T^2}, \quad (1)$$

где: ρ_K — удельное сопротивление крови;

ρ_T — удельное сопротивление тела на участке наложения реографических электродов;

S_T — площадь поперечного сечения тела в месте установки потенциальных электродов реографа;

L_A — длина участка тела между потенциальными электродами реографа;

$\tilde{S}(t)_{АП}$ — закон изменения переменной составляющей площади поперечного сечения артерий (λ) в месте установки

потенциальных электродов, под воздействием пульсовой волны (в покое (t_0) , до пережатия артерии плеча).

Вследствие изменения эластичности стенок артерий предплечья после снятия окклюзии артерий плеча и увеличения кровотока, изменение площади переменной составляющей поперечного сечения артерий предплечья под воздействием пульсовой волны изменится и будет уже $\tilde{S}(t)_{ANO}$, что приведет и к изменению регистрируемого реосигнала.

Рассчитаем параметр $P_{PEO}(t, \Delta)$ – разность амплитуд реосигналов до и после окклюзии, отнесенную к амплитуде реосигнала до окклюзии:

$$\begin{aligned} P_{PEO}(t, \Delta) &= \frac{\Delta R(t)_{ANO} - \Delta R(t - \Delta)_{АП}}{\Delta R(t - \Delta)_{АП}} = \frac{\tilde{S}(t)_{ANO} - \tilde{S}(t - \Delta)_{АП}}{\tilde{S}(t - \Delta)_{АП}} = \\ &= \frac{K_{NO}^2 (P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2) - K_{П}^2 (P_A(t - \Delta)^2 - P_{AD}(t - \Delta)^2)}{K_{П}^2 (P_A(t - \Delta)^2 - P_{AD}(t - \Delta)^2)} = \\ &= \frac{K_{NO}^2 - K_{П}^2}{K_{П}^2} = P_{PEO}, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\text{где: } \tilde{S}(t)_A = \frac{\pi}{4} (D_A^2(t) - D_{AD}^2(t)) = K^2 \frac{\pi}{4} (P_A^2(t) - P_{AD}^2(t)),$$

т. е. $\tilde{S}(t)_A$ есть разность текущей площади поперечного сечения артерии и значения его площади при диастолическом давлении. Понятно, что с течением времени площадь поперечного сечения артерии при диастолическом давлении также будет меняться (вследствие текущего изменения диастолического давления), но медленно (по сравнению с пульсовыми изменениями), поскольку медленно будет меняться период сердечных сокращений, ударный объем, будет сказываться дыхание пациента и т. д.;

$D_A(t) = K \cdot P_A(t)$ – закон изменения текущего диаметра обобщенной магистральной артерии в месте установки потенциальных электродов реографа под воздействием пульсовой волны, создающей давление в артериальном сосуде $P_A(t)$;

K – коэффициент, определяемый растяжимостью артериальной стенки, $K_{П}$ – на временном интервале покоя (до окклюзии), K_{NO} – на постокклюзионном временном интервале; $D_{AD}(t) = K \cdot P_{AD}(t)$ – закон изменения медленно меняющейся составляющей диаметра обобщенной магистральной артерии (диастолического диаметра) в месте установки потенциальных электродов реографа под влиянием изменения периода сердечных сокращений, ударного объема, изменения внутригрудного давления под воздействием дыхания и т. д.;

Δ – длительность временного интервала между моментами измерения амплитуд реосигналов левого предплечья до и после окклюзии артерии плеча.

$$\text{Итак, } P_{PEO} = \frac{K_{NO}^2 - K_{П}^2}{K_{П}^2} \quad (3)$$

Однако, эта формула будет верна только лишь в том случае, если текущие значения разности квадратов полного давления в магистральном артериальном сосуде и медленно меняющейся диастолической составляющей давления на временных участках покоя и последующего постокклюзионного периода будут одинаковы. Реально этого не будет, поскольку в каждом периоде $P_A(t)$ и $P_{AD}(t)$ будут изменяться относительно соседних периодов, но можно применить метод когерентного накопления и построить усредненные периоды реосигналов до и после окклюзии, по которым произвести наиболее точную оценку P_{PEO} . Однако так можно нейтрализовать влияние только лишь быстрых изменений давления. Реально существуют и медленные его изменения, связанные с вызванной окклюзией ишемией конечности, воздействием оксида азота на периферическое сопротивление региона, изменением артериального давления из-за длительного пережатия артерии и т. д.

Как найти моменты равенства текущего значения пульсового давления в артериальных сосудах во временные периоды до и после окклюзии? Ведь текущая амплитуда усредненного периода реосигнала есть функция и пульсового давления в артериальном сосуде и его ригидности. Как выделить влияние на амплитуду реосигнала только лишь изменения ригидности артериального сосуда?

Ситуация усугубляется еще и тем, что и с выделением влияния изменения ригидности не все так просто. Нужно исключить влияние на амплитуду реосигнала изменений ригидности, происшедших за счет работы системы центральной регуляции тонуса сосудов. Следует выделить изменения амплитуды реосигнала, происшедшие исключительно за счет эндотелиального изменения ригидности.

Как видно на рис. 1, после снятия окклюзии плечевой артерии и увеличения кровотока в ней на протяжении постокклюзионного периода, значительно увеличилась амплитуда реограммы левого предплечья. Но можно ли говорить, что это и есть результат воздействия оксида азота на артериальные стенки сосудов предплечья? Можно ли утверждать, что увеличение амплитуды реограммы вызвано именно влиянием оксида азота, а не увеличением пульсового давления в артерии или изменением ее эластичности под воздействием системы центральной регуляции тонуса сосудов?

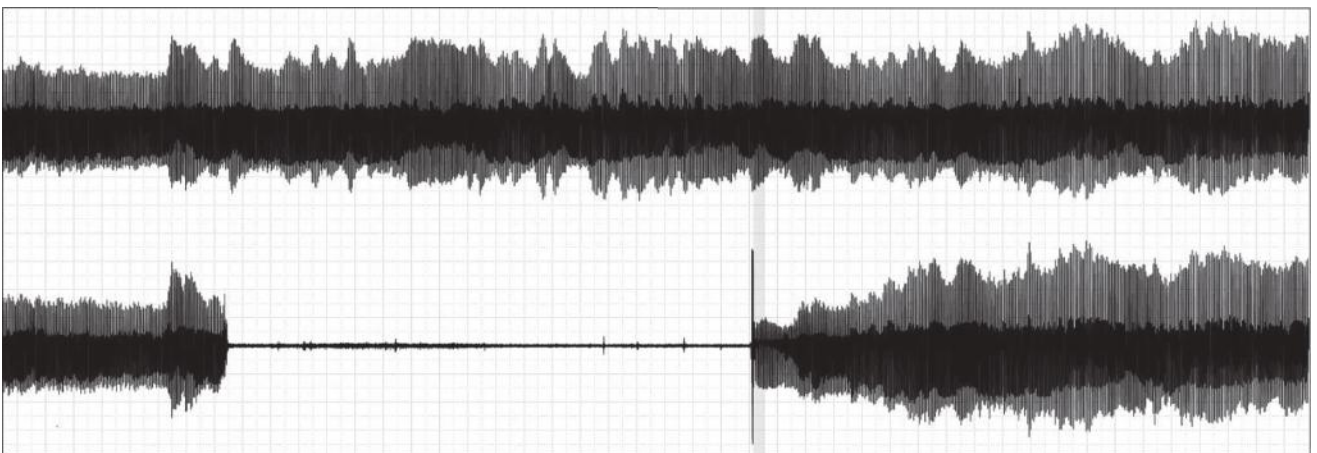


Рис. 1. Реограммы предплечий пациента в пробе реактивной гиперемии.

Этот же вопрос уместно было бы задать и при оценке изменения диаметра артерии с помощью ультразвуковой системы в методе D. Celermajer. Даже, если бы удалось абсолютно точно зафиксировать с помощью УЗИ увеличение диаметра артерии после окклюзии в какой-то определенный момент периода пульсовой волны, как установить, по какой причине произошло это увеличение? То ли артерия стала податливее под влиянием дополнительного количества выделенного эндотелием оксида азота, то ли ее эластичность увеличилась за счет работы системы центральной регуляции тонуса сосудов, то ли увеличилось трансмуральное давление в артерии в момент проведения измерения ее диаметра после окклюзии?

В работе [14] рассматривается метод анализа реограмм с их разложением на низкочастотную (НЧ) и высокочастотную (ВЧ) составляющие. НЧ составляющая реограммы образуется за счет сложения НЧ составляющих падающей пульсовой волны (ПВ), волны, отраженной от периферического сопротивления, и (не полностью затухшей) НЧ составляющей колебаний, сохранившихся в артерии к моменту прихода последней пульсовой волны [12, 14]. Вполне возможно, что на постокклюзионном временном интервале будет иметь место изменение амплитуды результата сложения НЧ компонентов не за счет снижения ригидности стенок артерии, а за счет изменения амплитудных и фазовых соотношений НЧ компонентов при сложении.

За счет увеличения амплитуды НЧ составляющей может увеличиться и максимальная амплитуда полной реограммы на постокклюзионном временном интервале, поэтому увеличение максимальной амплитуды реограммы также нельзя рассматривать как признак снижения ригидности артериальной стенки. Максимальная амплитуда реограммы может увеличиться и за счет изменения фазовых соотношений между НЧ и ВЧ составляющими реограммы [14], что, в свою очередь, может быть обусловлено изменением периферического сопротивления региона под воздействием развившейся ишемии и выделенного эндотелием дополнительного количества оксида азота.

По нашему мнению, *единственным надежным признаком изменения ригидности стенки магистрального артериального сосуда предплечья в условиях описываемого эксперимента*

может быть только амплитуда ВЧ составляющей реограммы (на временном участке анакроты реограммы). Приращение амплитуды ВЧ составляющей на этом временном участке зависит исключительно от амплитуды ВЧ составляющей источника (аорты, ВЧ составляющая которой не изменяется, если предположить неизменность параметров центральной гемодинамики за время эксперимента) и ригидности артериальной стенки магистрального сосуда. Следует подчеркнуть, что ВЧ составляющая реограммы имеет короткое время жизни и малую дистанцию распространения [12–14]. В ее формировании не принимает участия ни ВЧ составляющая, являющаяся отголоском предыдущего периода (она затухает к этому времени), ни ВЧ составляющая, отраженная от периферического сопротивления (она практически полностью подавляется при антидромном распространении).

Если в постокклюзионный период или в период воздействия нитроглицерина увеличилась амплитуда ВЧ составляющей реограммы предплечья, то причина этого может быть только одна – снижение ригидности артериальной стенки магистрального артериального сосуда (*если предположить, что параметры центральной гемодинамики на протяжении эксперимента были неизменны*).

По нашему мнению, анализ амплитуды ВЧ составляющей реограммы дает существенно более достоверную информацию об изменении ригидности крупных артерий предплечья, чем оценка амплитуды полной реограммы.

3.2. Устранение влияния изменений параметров центральной гемодинамики и системы центральной регуляции тонуса сосудов на оценку функции эндотелия

На рис. 2 представлены реограммы правого (1-й график) и левого (3-й график) предплечий пациента и их ВЧ составляющие (2-й и 4-й графики), зарегистрированные в пробе реактивной гиперемии (манжетка устанавливалась на левом плече).

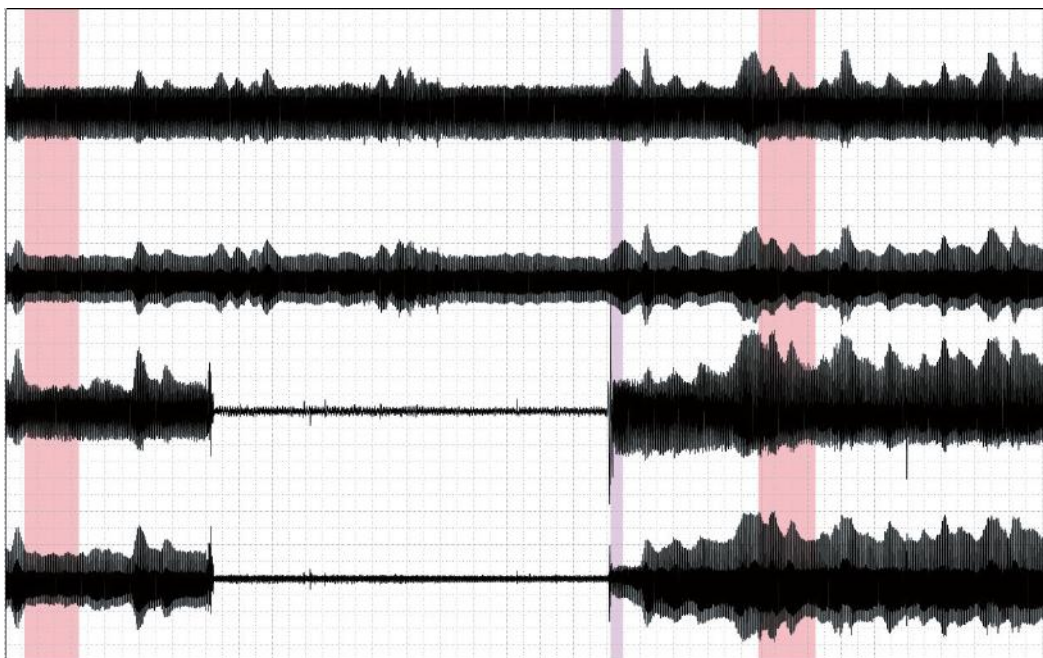


Рис. 2. Реограммы предплечий пациента в пробе реактивной гиперемии и их ВЧ составляющие.

Амплитуды ВЧ составляющих (2-й и 4-й графики) реосигналов непрерывно меняются. На временном интервале покоя в предокклюзионный период совершенно отчетливо видны синхронные изменения амплитуд ВЧ составляющих реограмм правого и левого предплечий. Такие же синхронные изменения видны и в постокклюзионный период. Это означает, что в постокклюзионный период амплитуда ВЧ составляющей реограммы левого предплечья изменяется не только за счет воздействия оксида азота, выделяемого эндотелием, но и за счет изменений давления в артериальных сосудах левой конечности и, возможно, их тонуса, порожденных вариабельностью параметров центральной гемодинамики и центральных механизмов регуляции тонуса сосудов. Очевидно, что для повышения точности оценки функции эндотелия следует разделить влияние оксида азота и всех других механизмов изменения амплитуды ВЧ составляющей реограммы предплечья, и для оценки функции эндотелия учитывать только лишь изменения, порожденные влиянием оксида азота.

Для этого предлагается использовать синхронную регистрацию реограмм предплечья правой конечности (график 1 на рис. 2), подверженную влиянию изменения параметров центральной гемодинамики и центральных механизмов регуляции тонуса сосудов в той же степени, что и артериальная система левой конечности, но не подверженную влиянию локальных механизмов регуляции кровотока левой конечности.

Рассмотрим механизмы возможных изменений амплитуды и формы, приходящей в артерии левого предплечья пульсовой волны, сопровождающиеся изменениями амплитуды ее ВЧ составляющей. Это могут быть изменения, порожденные вариабельностью параметров центральной гемодинамики, дыханием, изменением параметров системы центральной регуляции тонуса артериальных сосудов. Если подобные изменения в приходящих постокклюзионных пульсовых волнах, по сравнению с предокклюзионными, будут присутствовать, они обязательно отразятся на амплитуде ВЧ составляющих реограммы левого предплечья, и приведут к искажению информации о влиянии оксида азота на тонус сосудов.

Поскольку рис. 2 демонстрирует явные изменения во времени амплитуд ВЧ составляющих зарегистрированных реограмм, нельзя считать, что выражения $(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)$ и $P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2$ в соотношении (2) одинаковы. Нельзя в числителе соотношения (2) вынести за скобки $P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2$ и сократить его с таким же выражением в знаменателе. Мы не можем получить соотношение:

$$P_{PEO}(t, \Delta) = \frac{(K_{NO}^2 - K_{\Pi}^2)}{K_{\Pi}^2} = P_{PEO},$$

но можно попытаться найти связь между $(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)$ и $P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2$. Изменения параметров центральной гемодинамики и параметров механизма центральной регуляции тонуса сосудов вызовут практически одинаковые изменения $(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)$ по отношению к $P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2$, и в правом, и в левом предплечьях. Таким образом, измерив амплитуду ВЧ составляющей реограммы *правого предплечья* на постокклюзионном временном интервале максимальной амплитуды ВЧ составляющей *левого предплечья*, и амплитуду ВЧ составляющей реограммы *правого предплечья* на выбранном временном интервале покоя до окклюзии, можно получить коэффициент β^2 , определяющий изменение $(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)$ по отношению к $P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2$ в *правом и левом предплечьях*, происшедшее за счет изменения параметров центральной гемодинамики и параметров механизма центральной регуляции тонуса сосудов, т. е.

$$\beta^2_{ВЧ} = \frac{(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)}{(P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2)} = \frac{\Delta R(t)_{dANO_{ВЧ}}}{\Delta R(t-\Delta)_{dAP_{ВЧ}}} \quad (4)$$

С учетом этого, перепишем соотношение (2) в виде:

$$\begin{aligned} P_{PEO_{ВЧ}}(t, \Delta) &= \frac{\Delta R(t)_{sANO_{ВЧ}} - \Delta R(t-\Delta)_{sAP_{ВЧ}}}{\Delta R(t-\Delta)_{(sAP_{ВЧ})}} = \\ &= \frac{\tilde{S}(t)_{ANO} - \tilde{S}(t-\Delta)_{AP}}{\tilde{S}(t-\Delta)_{AP}} = \\ &= \frac{K_{NO}^2 \beta_{ВЧ}^2 (P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2) - K_{\Pi}^2 (P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2)}{K_{\Pi}^2 (P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2)} = \\ &= \frac{(K_{NO}^2 \cdot \beta_{ВЧ}^2 - K_{\Pi}^2)}{K_{\Pi}^2} = P_{PEO_{ВЧ}} \quad (5) \end{aligned}$$

Итак, получено соотношение, определяющее информационный параметр $P_{PEO_{ВЧ}}$, связывающий результат измерения с оценкой состояния эндотелия. Соотношение (5) позволяет оценить степень изменения растяжимости артерий предплечья под воздействием оксида азота (изменение K_{NO} относительно K_{Π}) на фоне возможного влияния изменений параметров центральной гемодинамики и центральной регуляции тонуса сосудов ($\beta_{ВЧ}^2$) на протяжении регистрации пробы реактивной гиперемии.

Используя информацию о $\beta_{ВЧ}^2$, с помощью соответствующих преобразований можно провести нормализацию данных, выполнить компенсацию текущих изменений амплитуд ВЧ составляющих предплечий, устранить мультипликативную помету, порожденную влиянием механизмов центральной регуляции тонуса сосудов и изменения параметров центральной гемодинамики. На рис. 3 представлены те же данные, что и на рис. 2, но после выполнения указанной компенсации.

Естественно, амплитуда ВЧ составляющей правого предплечья стала абсолютно стабильной. В ВЧ составляющей левого предплечья остались лишь случайные изменения, не согласованные с изменениями в правом предплечье (отличающиеся от них), и изменения, вызванные механизмами локальной регуляции тонуса артериальных сосудов левого предплечья. Как видно, в значительной степени облегчается и задача определения временного интервала постокклюзионного измерения амплитуды ВЧ составляющей реограммы – задача нахождения интервала максимальной амплитуды ВЧ составляющей. Следует подчеркнуть, что интересующий нас временной интервал (выделен крайней правой серой полосой на рис. 2 и рис. 3), легко найденный на рис. 3, совершенно не совпадает с интервалом максимальной амплитуды ВЧ составляющей на рис. 2, где присутствует влияние изменений параметров центральной гемодинамики, и изменений параметров системы центральной регуляции тонуса сосудов. Заметим, что у каждого пациента, в каждом сосудистом регионе и в каждом конкретном случае максимальная гиперемия будет развиваться в разное время. Нужно знать, на каком именно временном интервале следует проводить измерение диаметра артерии, и рис. 3 дает совершенно четкое представление об этом.

С целью использования полученного на практике опыта оценки состояния эндотелия по относительному изменению диаметра артериального сосуда в методе D. Celermajer, найдем переход от параметра $P_{PEO_{ВЧ}}$ к параметру D. Celermajer $P_{УЗИ}$. В этом случае можно будет применить уже имеющиеся наработки по определению «должных значений» относительного изменения диаметра артериального сосуда, полученные в методе D. Celermajer на протяжении последних 25 лет.

Наиболее широко используемая сегодня методика оценки состояния эндотелия предполагает нахождение относительного изменения диаметра артерии (ΔD_A) в постокклюзионный период по сравнению с ее диаметром в покое (D_{AP}), т. е., определяется параметр:

$$P_{УЗИ} = \frac{\Delta D_A}{D_{AP}} = \frac{P_A(K_{NO} - K_{\Pi})}{P_A K_{\Pi}} = \frac{(K_{NO} - K_{\Pi})}{K_{\Pi}} \quad (6)$$

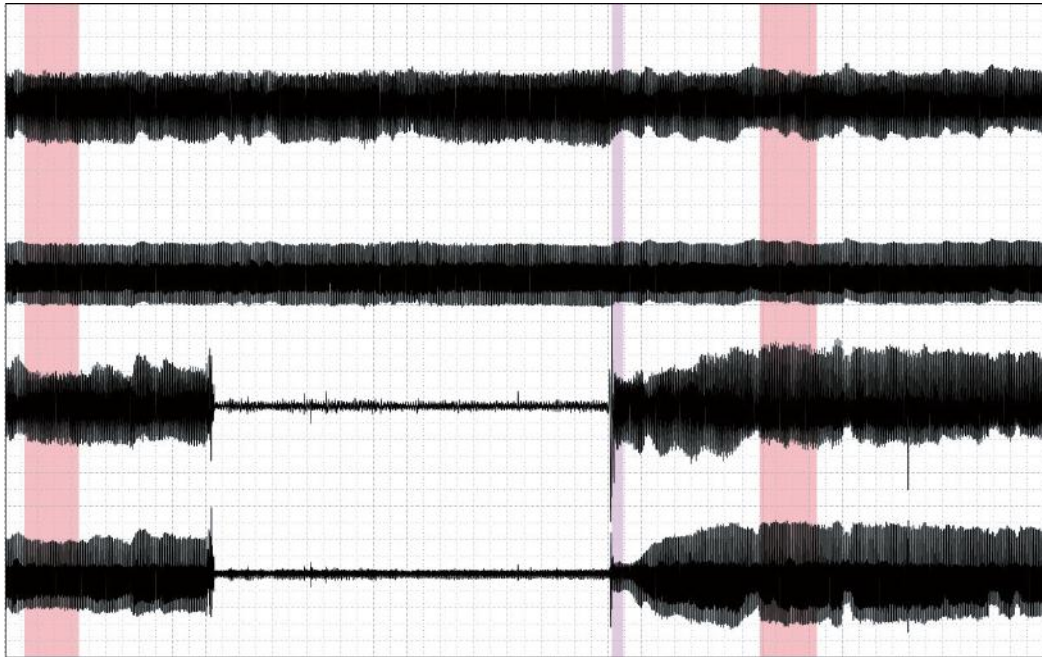


Рис. 3. Реограммы предплечий пациента в пробе реактивной гиперемии и их ВЧ составляющие после проведения нормализации.

Интерес представляет переход от $P_{PEO_{BЧ}}$ к $P_{УЗИ}$, т. е., от (5) к (6). Из соотношения (5) можно записать:

$$\frac{K_{NO}}{K_{П}} = \frac{\sqrt{1 + P_{PEO_{BЧ}}}}{\beta_{BЧ}}$$

$$\text{откуда: } P_{УЗИ} = \frac{K_{NO}}{K_{П}} - 1 = \frac{\sqrt{1 + P_{PEO_{BЧ}}} - \beta_{BЧ}}{\beta_{BЧ}} \quad (7)$$

$$\text{где } \beta_{BЧ} = \sqrt{\frac{(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)}{(P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2)}} = \sqrt{\frac{\Delta R(t)_{dANO_{BЧ}}}{\Delta R(t-\Delta)_{dA_{BЧ}}}}$$

т. е., $\beta_{BЧ}$ есть квадратный корень из отношения амплитуды ВЧ составляющей реограммы *правого* предплечья на постокклюзионном временном интервале максимальной амплитуды ВЧ составляющей *левого* предплечья, к амплитуде ВЧ составляющей реограммы *правого* предплечья до окклюзии. $\beta_{BЧ}$ определяет изменение $(P_A(t)^2 - P_{AD}(t)^2)$ по отношению к $(P_A(t-\Delta)^2 - P_{AD}(t-\Delta)^2)$ в левом предплечье, происшедшее за счет изменения параметров центральной гемодинамики и параметров механизма центральной регуляции тонуса сосудов на временном интервале Δ .

Заметим, что при использовании УЗИ высокого разрешения для оценки эндотелиальной функции контроль параметров центральной гемодинамики так же необходим, как и при использовании реографических измерений, поскольку степень влияния β на конечный результат будет определяться соотношением:

$$P_{УЗИ} = \frac{(\beta K_{NO} - K_{П})}{K_{П}} \quad (8)$$

где β – отношение диастолического давления (давления в момент измерения диаметра артерии) в постокклюзионный период к диастолическому давлению в предокклюзионный период.

Ранее упоминалось, что существует множество причин, приводящих к изменению диастолического давления в артериальной системе от периода к периоду. Это и естественное изменение R–R интервалов от периода к периоду, и изменение ударного объема сердца, и изменение внутригрудного давления в процессе дыхания, и т. д.

Например, колебания внутригрудного давления на протяжении дыхательного цикла у здоровых молодых людей составляют обычно 3–5 см вод. ст. (при спокойном дыхании). У больных эмфиземой легких, пневмосклерозом, бронхиальной астмой и другими заболеваниями легких наблюдается повышение колебаний внутригрудного давления, причем, чем тяжелее заболевание, тем больше размах колебаний давления на протяжении дыхательного цикла. В выраженных случаях колебания внутригрудного давления при дыхании достигают 20–25 см вод.ст. Повышение колебаний внутригрудного давления наблюдается и при заболеваниях сердца, осложненных кардиальным застоем в легких и т. д. Таким образом, совершенно справедливо допустить колебания внутригрудного давления при спокойном дыхании на уровне 4–5 мм рт.ст., с возможностью их увеличения до 15–20 мм рт.ст.

Предположим, что диастолическое давление пациента 80 мм рт.ст. Тогда, только лишь за счет изменения внутригрудного давления, β может меняться от 0,94 до 1,06, с возможным увеличением размаха колебаний от 0,8 до 1,25. Следовательно, только лишь за счет изменения внутригрудного давления β может меняться в таких же, и даже больших пределах, чем K_{NO} по сравнению с $K_{П}$, при воздействии оксида азота на артериальные сосуды.

Как известно [5–9], нормальным постокклюзионным увеличением диаметра артерии считается величина, большая 9%, т. е., в норме K_{NO} должен быть больше 1,09 $K_{П}$. Но только за счет изменения внутригрудного давления был получен диапазон возможных изменений βK_{NO} от 0,8 K_{NO} до 1,25 K_{NO} . Только лишь за счет изменения внутригрудного давления (если не учитывать это явление) можно получить заключение о полной эндотелиальной дисфункции у практически здорового пациента, так и наоборот.

К сожалению, при использовании УЗИ, учет изменений параметров центральной гемодинамики методически невозможен, поскольку нельзя организовать синхронные измерения одновременно в нескольких сосудистых зонах. Попытка контролировать диастолическое артериальное давление, проводя его измерение на другой конечности, также ничего не даст, поскольку это будет не строго синхронное во времени измерение, и, кроме того, ошибка измерения давления (например, по методу Короткова) будет сопоставима с теми же десятью мм рт.ст. [12]. Совершенно очевидно, что изменения параметров центральной гемодинамики во время проведения УЗИ обследования по методу D. Celermajer (как и изменения параметров системы центральной регуляции тонуса сосудов) будут приводить к ошибке оценки функционального состояния эндотелия.

4. Обсуждение результатов, выводы и направление дальнейших исследований

Предлагаемая методика демонстрирует неоспоримые преимущества в оценке функции эндотелия, по сравнению с вариантами использования метода D. Celermajer, или методов, основанных на определении скорости распространения пульсовой волны в артериальных сосудах. Она позволяет:

- проводить оценку функции эндотелия с использованием менее дорогостоящей аппаратуры;
- осуществлять обоснованный выбор временных интервалов для измерения информационных параметров, а применение когерентного накопления при построении усредненных периодов сигналов позволяет существенно снизить случайную составляющую погрешности измерений;
- предложенная методика позволяет устранить ошибки за счет возможных изменений трансмурального давления в исследуемом артериальном сосуде, вследствие влияния окклюзии или нитроглицирина на периферическое сопротивление и тонус сосудов;
- методика позволяет учесть возможные изменения состояния центральной гемодинамики и изменения параметров системы центральной регуляции тонуса сосудов на протяжении исследования, и устранить их влияние на конечный результат исследования;
- методика позволяет осуществить пересчет предложенных в ней информационных параметров к параметрам, используемым в ныне существующем способе оценки функции эндотелия (метод D. Celermajer – «золотой стандарт»), и, таким образом, позволяет сохранить уже существующую систему «должных значений» параметров и градаций их отклонений;
- предложенная методика позволяет реализовать автоматическую обработку результатов исследования, что снижает требования к квалификации специалиста, проводящего исследование, уменьшает время обработки данных, способствует повышению объективности полученных результатов и их устойчивости.

Полученные результаты подтверждены обширными экспериментальными исследованиями, выполненными с использованием реографического комплекса «РеоКом».

К сожалению, ввиду лимитированного объема статьи, мы не имели возможности рассмотреть вопрос о влиянии положения «рабочей точки эндотелиальной регуляции тонуса» артериальных сосудов на фоне фонового участка пробы реактивной гиперемии на оценку функции эндотелия. Проведенные нами исследования показали, что учет положения «рабочей точки

эндотелиальной регуляции» на фоне фонового участка пробы реактивной гиперемии обязателен, он способствует еще большему повышению точности оценки функции эндотелия, но этот вопрос мы рассмотрим в нашей следующей статье.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.). Авторы статьи Ю. Е. Батаева, В. А. Кириченко, Т. В. Кульбашевская, В. Г. Сергеев подтверждают, что у них нет конфликта интересов.

Литература

1. Батаева Ю. Е., Кириченко В. А., Кульбашевский В. В., Сергеев В. Г. Метод D. Celermajer и его возможности в оценке функции эндотелия. *Ж. Клин. информ. телемед.*, 2017, т. 12, вып. 13, сс. 64–69.
2. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*, 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
3. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковская Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. *Форсинг*, Харьков, 2000, 432 с.
4. Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum, Кардиология Системные гипертензии*, 2005, №1, сс. 31–38.
5. Лупинская З., Зарифьян А., Гурович Т., Шлейфер С. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б. *КPCУ*, 2008, 373 с.
6. Accini J. L., Sotomayor A., Trujillo F., Barrera J. G. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium — mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factor associated. *Endothelium*, 2001, vol. 8, no. 2, pp. 157–166.
7. Sorensen K. E., Celermajer D. S., Spiegelhalter D. J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J. E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.*, 1995, vol. 74, no. 3, pp. 247–253.
8. Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007, vol. 115, pp. 1285–1295.
9. Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., Celermajer D. S., et al.; International Brachial Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiology*, 2002, vol. 39, pp. 257–265.
10. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология*, 1998, № 9, сс. 68–78.
11. Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: Пособие для практикующих врачей. М. *Издательский дом «АТМОСФЕРА»*, 2008, 71 с.
12. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. Пер. с англ. М. *Мир*, 1978, 624 с.
13. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л., 1974, 310 с.
14. Сергеев В. Г., Кисельгов Е. Н. Оценка состояния сосудистой системы по результатам реографических измерений. *Вестник эпилептологии*. УПЕЛ, К., 2007, № 1 (19–20), сс. 49–62.
15. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*, 2005, vol. 23, iss. 1, pp. 7–17.
16. Иванов Л. Б., Макаров В. А. Лекции по клинической реографии. М., 2000, 319 с.

Оцінка функції ендотелію за реографічними даними

Ю. Є. Батаєва², В. О. Кириченко¹, Т. В. Кульбашевська¹, В. Г. Сергєєв¹

¹Національний Аерокосмічний Університет «ХАІ», Харків

²Національний Медичний Університет «ХНМУ», Харків

Резюме

Вступ. Питання оцінки функції ендотелію в даний час є актуальним, однак використовувані і рекомендовані сьогодні для цього методи не можна вважати задовільними, в зв'язку зі складністю методик і низькою точністю одержуваних результатів.

Мета роботи. Розгляд можливостей оцінки функції ендотелію з використанням реографічних даних, вибір і обґрунтування інформаційних параметрів, аналіз основних джерел похибок запропонованого методу і знаходження шляхів мінімізації їх впливу.

Результати досліджень. Запропоновано неінвазивний метод оцінки функції ендотелію з використанням реографічних даних. Обґрунтовано вибір інформаційних параметрів зареєстрованих реограм, наведені співвідношення, що визначають зміни діаметра артеріальної судини в пробі реактивної гіперемії і нітрогліцериновій пробі, що дозволяють використовувати розроблену для методики D.Celermajer базу належних значень отриманих результатів. Проведено аналіз основних джерел похибок оцінки функції ендотелію з використанням реографічних даних і запропоновані шляхи мінімізації їх впливу.

Висновки. Для спрощення методики проведення дослідження та підвищення точності оцінки ФЕ слід переходити до використання реографічних даних. Реографічний метод оцінки ФЕ дозволяє нейтралізувати всі виявлені джерела похибки в методі D. Celermajer, і в методах, які використовують дані про зміну швидкості поширення пульсової хвилі в артеріальних судинах при проведенні відповідних функціональних проб.

Ключові слова: оцінка функції ендотелію; реографічні дані; джерела похибки; метод D. Celermajer; швидкість поширення пульсової хвилі.

Evaluation of endothelial function by the rheographic data

Yu. Bataeva², V. Kirichenko¹, T. Kulbashevskaya¹, V. Sergeev¹

¹National Aerospace University «KhAI», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University «KhNMU», Ukraine

e-mail: sergeev@xai-medica.com

Abstract

Introduction. The problem of endothelial function evaluating is currently very relevant, but the most widely used and recommended methods for this are not satisfactory, due to the complexity of the techniques and the low accuracy of the results obtained.

Objective. Consideration of the possibilities of endothelial function evaluating by the rheographic data using, selection and justification of information parameters, analysis of the main sources of errors in the proposed method, and finding ways to minimize their influence.

Results of the research. A non-invasive method for endothelial function evaluating using rheographic data is proposed. The choice of the recorded rheograms information parameters is substantiated, the relationships determining the changes in the diameter of the arterial vessel in the reactive hyperemia test and the nitroglycerin test are substantiated, allowing the use of the database of the results obtained for the D.Celermajer method. The analysis of the errors main sources in the endothelial function evaluation according to the proposed method is made and the ways of minimizing their influence are suggested.

Conclusions. To simplify the procedure for conducting the study and to improve the accuracy of the FE assessment, it is necessary to move on to the use of rheographic data. The rheographic method of FE estimation allows neutralizing all identified sources of error in the D.Celermajer method, and in methods using data on changes in the velocity of pulse wave propagation in arterial vessels during corresponding functional tests.

Key words: Endothelial function evaluation; Rheographic data; Sources of error; D. Celermajer method; Pulse wave propagation velocity.

©2018 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2018 Ukrainian Association for Computer Medicine, ©2018 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin. inform. telemed.*, 2018, vol. 13, iss. 14, pp. 19–27. <https://doi.org/10.31071/kit2018.14.02>
http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (16)

Reference

- Bataeva Yu., Kirichenko V., Kulbashevsky V., Sergeev V. [The D. Celermajer method and its possibilities in endothelial function assessing]. *Klin. inform. telemed.*, 2017, vol. 12, iss. 13, pp. 64–69.
- Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*, 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
- Malaya L., Korg A., Balkovaya L. *Endotelial'naya disfunktsiya v patologii kardio-vaskularnoy sistemy*. [Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system]. Kharkov, Forcing Publ., 2000, 432 p. (In Russ.).
- Nebieridze D. V. *Klinicheskoye znachenije disfunktsii endotelija pri arterial'noj gipertonii* [Clinical significance of endothelial dysfunction in arterial hypertension]. *Consilium Medicum Kardiologiya Sistemnyye gipertenzii* [Cardiology, Systemic hypertension. Consilium Medicum], 2005, no. 1, pp. 31–38. (In Russ.).
- Lupinskaya Z., Zarifyan A., Gurovich T., Schleifer S. *Endotelij. Funktsiya i disfunktsiya* [Endothelium. Function and dysfunction]. Bishkek, KRSU Publ., 2008, 373 p. (In Russ.).
- Accini J.L., Sotomayor A., Trujillo F., Barrera J.G. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium – mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factor associated. *Endothelium*. 2001, vol. 8, no. 2, pp. 157–166.
- Sorensen K. E., Celermajer D. S., Spiegelhalter D. J., Georgakopoulos D., Robinson J., Thomas O., Deanfield J. E. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.*, 1995, vol. 74, no. 3, pp. 247–253.
- Deanfield J. E., Halcox J. P., Rabelink T. J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007, vol. 115, pp. 1285–1295.
- Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., Celermajer D. S., et al.; International Brachial Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiology*, 2002, vol. 39, pp. 257–265.
- Zateyshchikova A. A., Zateyshchikov D. A. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance. *Kardiologiya* [Cardiology], 1998, no. 9, pp. 68–78. (In Russ.).
- Rogoza A. N., Balakhonova T. V., Chikhladze N. M. *Sovremennyye metody otsenki sostoyaniya sosudov u bol'nykh arterial'noy gipertoniyey: Posobiye dlya praktikuyushchikh vrachej* [Modern methods of assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension: Manual for Practitioners]. Moscow, ATMOSPHERE Pub., 2008, 71 p. (In Russ.).
- Caro K., Pedley T., Shroter R., Sid U. *Mekhanika krovoobrashcheniya* [Mechanics of blood circulation]. Moscow, Mir Publ., 1978, 624 p. (In Russ.).
- Savitski N. *Biofizicheskiye osnovy krovoobrashcheniya I klinicheskoye metody izucheniya gemodinamiki*. [Biophysical basis of blood circulation and clinical methods of studying hemodynamics]. L., 1974, 310 p. (In Russ.).
- Sergeev V.G., Kiselgov E.N. [Assessment of the vascular system state on the results of rheographic measurements]. *Vestnik epileptologii*, UPEL, K., [Herald of epileptology, UAEL, Kiev], 2007, no.1 (19–20), pp. 49–62. (In Russ.).
- Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*, 2005, vol. 23, iss. 1, pp. 7–17.
- Ivanov L., Makarov V. *Lektsii po klinicheskoy reografii* [Lectures on clinical rheography]. M., 2000, 319 p. (In Russ.).

Переписка

В.Н.С. В. Г. Сергеев

НТЦ РЭМПТ ХАИ

тел.: 095 55 99 282, 098 04 74 000

эл. почта: sergeev@xai-medica.com