

УДК 616-072.7: 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

САГАЙДАЧНЫЙ А. А.

Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия
410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83
e-mail: andsag@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.02.18; принята к печати 11.04.18

Резюме

Проведен поаспектный анализ и обобщение результатов работ, посвященных изучению реакции организма человека на окклюзионную пробу (ОП) с целью формирования модели реакции и определения точек роста новых научных направлений не только в области диагностики, но и терапии. Обсуждаются механизмы реакции, протокол, методы аппаратной оценки реакции на ОП, роль пробы в диагностике атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Анализируется реакция организма на многократную окклюзию, которая потенциально применима в качестве терапевтической процедуры для улучшения микроциркуляции. Сопоставляется информативность методов лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии, термографии и периферической артериальной тонометрии. В ближайшей перспективе наиболее интенсивное развитие и широкое применение прогнозируется для метода фотоплетизмографии.

Ключевые слова: окклюзионная проба, дисфункция эндотелия, дистантное ишемическое прекодиционирование, ишемия, гиперемия, лазерная доплеровская флоуметрия, тонометрия, термография, фотоплетизмография

Для цитирования: Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(3):5–22. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

UDC 616-072.7: 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

SAGAJDACHNYI A. A.

Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State University», Saratov, Russia
410012, Russia, Saratov, Astrakhanskaya, 83
e-mail: andsag@yandex.ru

Received 26.02.18; accepted 11.04.18

Summary

The analysis and generalization of the results of the works devoted to the study of the reaction to the post-occlusive reactive hyperemia (PORH) test have been carried out with the aim of forming the model of reaction and determining the growth of new scientific directions, not only in diagnostics, but also in therapy. The mechanisms of reaction, protocol, methods of instrumental assessment of the reaction to PORH test, the role of the test in the diagnosis of atherosclerosis, arterial hypertension, and diabetes mellitus are discussed. The reaction to multiple occlusion is analyzed, which is potentially useful as a therapeutic procedure for improving microcirculation. Usefulness is compared between the methods of laser Doppler flowmetry, photoplethysmography, infrared thermography and peripheral arterial tonometry. In the short term, the most intensive development and wide application is predicted for the photoplethysmography.

Keywords: post-occlusive reactive hyperemia test, endothelial dysfunction, remote ischemic preconditioning, ischemia, hyperemia, laser Doppler flowmetry, tonometry, thermography, photoplethysmography

For citation: Sagaidachnyi A. A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(3):5–22. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

Введение

Окклюзионная проба (ОП) (манжеточная проба, или проба с реактивной гиперемией) представляет собой вид функциональной нагрузки, заключающейся в кратковременной блокировке артериального

и/или венозного кровотока в сосудах конечности с одновременным наблюдением состояний до, во время и после окклюзии. В настоящее время клинический интерес к окклюзионной пробе обусловлен возможностью ранней диагностики нарушений механизмов

регуляции гемодинамики на уровне макро- и микрососудов с целью предсказания рисков развития, прежде всего, таких патологий, как атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет [13, 106, 109]. Многофакторный ответ организма на окклюзию конечности усложняет интерпретацию результатов и формулирование рекомендаций по клиническому применению окклюзионной пробы. Для формирования единой модели реакции организма на окклюзию необходимо рассмотрение совокупного влияния биохимических, физиологических и физических факторов, которое трудно реализуется в рамках отдельных экспериментальных работ.

Цель обзора – провести многоаспектный анализ и обобщение результатов работ, посвященных изучению реакции организма человека на окклюзионную пробу, для формирования модели реакции и определения точек роста новых научных направлений не только в области диагностики, но и терапии.

Проводя классификацию работ, использующих окклюзионную пробу, можно отметить, что большинство из них имеет следующие цели: описание механизмов реакции; медицинская диагностика; методическое описание протокола проведения пробы (время окклюзии, уровни давления, области окклюзии, математические параметры кривой); описание новых инструментальных методов анализа. Все перечисленные темы так или иначе отражены в данном обзоре.

Практическое внедрение окклюзионной пробы

Основное назначение окклюзионной пробы как функциональной нагрузки состоит в провокации постокклюзионной гиперемии и связанных с ней реакции сосудов. Впервые реактивная гиперемия была описана в литературе немецким патологом Юлием Конгеймом в 1872 г. как покраснение кожи после снятия артериальной окклюзии [45]. Как было показано позже, причиной развития реактивной гиперемии являются как воздействие образующихся во время ишемии метаболитов – вазодилаторов, так и резкое изменение давления в сосудах конечности [38, 77, 119]. Среди методов количественной оценки реакции на гиперемии и окклюзионную пробу можно отметить как классические методы жидкостной и воздушной окклюзионной плетизмографии [31], так и более современные методы ультразвуковой доплерографии [47], лазерной доплеровской флоуметрии [87, 103], фотоплетизмографии [120, 99], тензометрической плетизмографии [66], термометрии и термографии [105] и периферической артериальной тонометрии [40]. Одни из первых ультразвуковых измерений реакции сосудов на окклюзионную пробу были сделаны А. Fronек et al. в 1973 г. [57], где оценивалось отношение пиковой скорости кровотока в бедренной артерии после снятия окклюзии к скорости в состоянии покоя. Уже позже, в 1992 г., количественная оценка реактивной гиперемии была проведена группой Давида Целермаера с помощью ультразвукового измерения постокклюзионного прироста диаметра плечевой и бедренной артерии [44].

В настоящее время ультразвуковой метод можно считать «золотым стандартом» среди неинвазивных методов оценки реакции на окклюзионную пробу.

Дисфункция эндотелия

Эндотелий представляет собой монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и выполняющий функции поддержания сосудистого гомеостаза за счет изменения тонуса гладкомышечных клеток сосудов посредством сбалансированной секреции вазодилаторов и вазоконстрикторов. Также эндотелий реализует функции регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, функции синтеза антитромботических и протромботических веществ, регуляции роста сосудов, адгезии и активации лейкоцитов при иммунологических и воспалительных процессах [54].

В 60-х гг. XX в. австралийский патолог Говард Флори впервые высказал предположение о роли нарушений функции эндотелия в патогенезе атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других заболеваний [2], но стремительный рост активности изучения функций эндотелия и их роли в патогенезе многих заболеваний начался только в 1980 г., после того как R. F. Fuchgott и J. V. Zawadzki показали, что вазодилаторный ответ на ацетилхолин требует интактного эндотелия, который высвобождает эндотелиальный релаксирующий фактор, позднее идентифицированный как оксид азота (NO) [12, 58, 59]. Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтазы (NOS). Образование вазоактивных веществ в эндотелии регулируется преимущественно двумя основными механизмами: действием биологически активных веществ и напряжением сдвига (shear stress) [18]. Повышение механического напряжения сдвига происходит в результате увеличения скорости движения крови по сосудам и приводит к вазодилатации, пропорциональной количеству выделенного NO [49, 69] (эндотелийзависимая вазодилатация). Мембраны клеток эндотелия содержат специальные ионные Ca^{2+} -зависимые K^{+} -каналы, открывающиеся в ответ на повышение напряжения сдвига [81]. Наличие в кровотоке свободных доноров NO (например, нитроглицерина) приводит к рилингу циклического гуанинмонофосфата (cGMP) в гладкомышечном слое сосудов и их дилатации (эндотелий-независимая вазодилатация). Чувствительность артерий и вен к NO приблизительно одинакова, но в эндотелии вен он образуется значительно меньше, поэтому имеет большее значение в регуляции тонуса артерий [18].

Другим важным вазодилатором эндотелия является эндотелийзависимый фактор гиперполяризации (EDHF – endothelium – derived hyperpolarizing factor), который стимулируется брадикинином и ацетилхолином. Предполагается, что NO имеет определяющее значение в артериях, в артериолах более 100 мкм NO и EDHF имеют равное значение, а в артериолах менее 100 мкм основным вазодилатором является EDHF [55].

Нарушение сбалансированной активности эндотелия способствует возникновению констрикции,

воспалению стенок сосудов, адгезии лейкоцитов, развитию оксидативного стресса, активации тромбоцитов, коагуляции, тромбозу и называется дисфункцией эндотелия [113]. В более узком смысле, под дисфункцией эндотелия понимают недостаточную продукцию оксида азота как фактора, принимающего участие в регуляции других функций эндотелия и являющегося наиболее чувствительным к повреждению [18]. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе различных заболеваний освещена достаточно подробно как в российских [9, 3, 9, 12, 18], так и в зарубежных источниках [42, 54], а общая численность статей с ключевыми словами «Дисфункция эндотелия» в базе данных системы Web of Science на начало 2018 г. превышала 50 тысяч наименований.

Механическое влияние кровотока на активность эндотелия. Секреторная функция эндотелия в значительной степени зависит от механического воздействия кровотока на стенку сосуда. Данное воздействие осуществляется в двух направлениях: поперек оси сосуда (за счет воздействия пульсовой волны, генерируемой сердцем, а также гидростатического давления) и вдоль оси сосуда (за счет силы вязкого трения движущейся крови о неподвижную стенку сосуда). Сила влияния объема крови на единицу площади сосуда в направлении, касательном к стенке сосуда, называют напряжением сдвига τ (см. подробнее «Протокол проведения окклюзионной пробы»):

$$\tau = 32 \cdot \eta \cdot Q / \pi d^3,$$

где Q – объемная скорость потока крови; η – вязкость крови; d – внутренний диаметр сосуда [12, 16]. Как следует из приведенной формулы, напряжение сдвига увеличивается при возрастании объемного кровотока, вязкости крови и уменьшении диаметра сосуда. Кроме этого, необходимо учитывать, что с уменьшением диаметра исследуемого сосуда чувствительность эндотелия к напряжению сдвига уменьшается. Механическая деформация слоя эндотелиоцитов приводит к активации калиевых и хлорных каналов, активации G-белков, возрастанию внутриклеточного Ca^{+2} и секреции вазодилаторов (в основном NO, EDHF, простагландин (простагландин) PGI2). По мере уменьшения диаметра сосудов вклад NO снижается, вклад EDHF растет (за исключением сосудов сердца и почек). Уменьшение напряжения сдвига стимулирует продукцию вазоконстриктора – эндотелина-1 – самого сильного вазоконстриктора, образующегося в организме человека [2]. Описанный механизм регуляции тонуса характерен преимущественно для мышечносодержащих сосудов – артерий и артериол, в капиллярах эндотелий участвует в реализации иных функций – управлении проницаемостью, уменьшении адгезии клеток крови и др. [12].

Роль окклюзионной пробы в диагностике

Как функциональная нагрузка окклюзионная проба применяется в основном для провокации поток-зависимой дилатации (FMD – flow-mediated dilation)

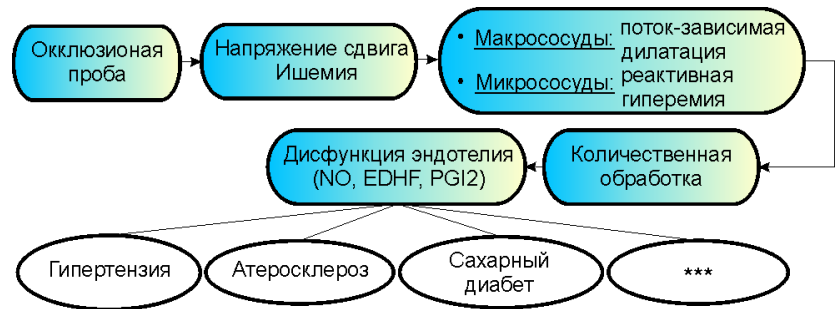


Рис. 1. Схема применения окклюзионной пробы в качестве диагностической процедуры

Fig. 1. Scheme of application of the post-occlusion reactive hyperemia test as a diagnostic maneuver

и реактивной гиперемии. Использование окклюзионной пробы в качестве диагностической процедуры может быть описано следующей схемой (рис. 1).

Повышение давления в манжете выше систолического приводит к артериовенозной окклюзии, т. е. блокированию, как артериального притока, так и венозного оттока. После сброса давления и снятия окклюзии происходит резкое возрастание скорости кровотока, при этом увеличение напряжения сдвига и ишемия во время окклюзии являются основными факторами, способствующими развитию потокзависимой дилатации и постокклюзионной реактивной гиперемии. С помощью выбранного инструментального метода проводится оценка вазодилаторного ответа, величина которого пропорциональна количеству выделившихся вазодилаторов (NO, EDHF, PGI2). На основе количественных параметров делается вывод о наличии (или отсутствии) снижения вазодилаторного ответа (т. е. дисфункции эндотелия) и рисков развития атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и др. [6, 8, 3, 6, 8, 15, 29, 65, 110].

При этом важно учитывать, что на величину постокклюзионной дилатации воздействует одновременно несколько факторов: 1) параметры стимула, создающего изменение напряжения сдвига; 2) передача вазодилаторного ответа гладкомышечному слою сосудов; 3) ответ гладких мышц на вазодилаторный сигнал посредством изменения концентрации кальция; 4) результирующее изменение диаметра, которое может быть подвержено влиянию структурных характеристик стенки артерии [74, 76]. Например, утолщение коллагена при сахарном диабете ведет к снижению эндотелийзависимой вазодилатации [64]. Разрушение части генов eNOS вызывает клиническое проявление метаболического синдрома – резистентность к инсулину, артериальную гипертензию [48]. Развивающаяся при этом гипергликемия способствует активации свободно-радикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, активации продукции вазоконстриктора эндотелина-1, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, пролиферацию и миграцию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза, что способствует развитию атеросклероза [5]. Кроме артериальной гипертензии,

для 30 % пациентов с сахарным диабетом характерно проявление эректильной дисфункции, которая, в свою очередь, может выступать в роли маркера эндотелиальной дисфункции [54].

Также важно различать постокклюзионную реакцию макрососудов (плечевой, лучевой, бедренной артерий и т. п.) и микрососудов, так как, по всей видимости, они имеют различные механизмы регуляции гемодинамики. Например, при развитии постокклюзионной реактивной гиперемии в микрососудах кожи не обнаружено участие NO в обеспечении прироста кожного кровотока [118]. Одновременно с этим установлено, что эндотелиальный компонент регуляции тонуса артериоло-венулярных анастомозов проявляет себя на ладонной поверхности кончиков пальцев. В данной зоне выражена NO-зависимая вазодилатация, и, по данным периферической артериальной тонометрии, около 60 % величины постокклюзионной гиперемии связано с выделением NO [88]. Для клинической оценки эндотелиальной NO-зависимой вазодилатации в микрососудах кожи рекомендуется использование локальной тепловой пробы [72].

Для прогнозирования атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии эндотелийзависимый ответ магистральных артерий более важен, чем реакция микрососудов. Оценка микрососудистого эндотелия используется для исследования тонусконтролирующих механизмов артериол [12]. При синдроме Рейно (одного из признаков развития системного склероза) происходит нарушение микрососудистой функции эндотелия при сохранении вазодилаторного ответа в макрососудах (плечевой артерии) [92]. Таким образом, для всесторонней диагностики дисфункции эндотелия целесообразно анализировать как макро-, так и микрососудистую функцию эндотелия.

Диагностическая значимость окклюзионной пробы не ограничивается анализом постокклюзионной гиперемии и дисфункции эндотелия (см. раздел «Реакция на ОП не ограничивается постокклюзионной гиперемией»). В процессе полного исследования реакции на ОП целесообразно характеризовать гемодинамические явления во всех трех переходных процессах: покой→ишемия, ишемия→гиперемия, гиперемия→покой. На общем фоне многочисленных исследований гемодинамики артериальных сосудов несколько недооцененной выглядит диагностическая значимость состояния венозного русла, хотя в настоящее время, например, установлено, что при артериальной гипертензии основные нарушения в системе микроциркуляции происходят на уровне веноулярного отдела сосудистого русла с нарастанием признаков застоя крови по мере прогрессирования заболевания [28].

Протокол проведения окклюзионной пробы

Для получения воспроизводимых результатов, возможности сравнения данных, полученных в различных лабораториях и, тем более, для внедрения метода диагностики в клиническую практику необходимо стандартизировать процедуру подготовки испытуемого к проведению окклюзионной пробы, временной протокол и анализируемые параметры (табл. 1).

Перед пробой проводят измерение систолического давления. Блокировка кровотока может быть полной или частичной, окклюзия может осуществляться с помощью манжеты тонометра или жгута на одной или нескольких конечностях. Для создания артерио-венозной окклюзии используют давление манжеты на конечность, на 30–50 мм рт. ст. превышающее систолическое. Для создания венозной окклюзии выбирается давление, превосходящее венозное, обычно

Таблица 1

Рекомендации по проведению окклюзионной пробы при ультразвуковом измерении диаметра артерии (по Thijssen [109] с дополнением авторов)

Table 1

Recommendations for PORH test with ultrasonic measurements of the diameter of the artery (according to Thijssen [109] with the author's additions)

Категория	Рекомендации
Подготовка пациента	Состояние покоя не менее 20 мин. В тихой, затемненной комнате при температуре 22–25 °С. Положение лежа или сидя (измеряемая артерия на уровне сердца); повторно тест выполняется в одно и то же время суток. Манжета размещается дистально от места измерения диаметра артерии (для диагностики микроциркуляторного русла манжету располагают на уровне плеча или предплечья и контролируют параметры в дистальной области, например, на пальцах рук). Исследование проводится натощак. За 8 ч до исследования исключаются еда и напитки, содержащие кофеин или алкоголь. Контролируется прием вазоактивных препаратов. У женщин учитывается фаза менструального цикла
Временной протокол	Время измерения диаметра артерии в состоянии покоя в течение не менее 1 мин. Измерение постокклюзионного прироста диаметра артерии должно начинаться до сброса давления в манжете. Длительность окклюзии – не менее 3 мин [106], стандартно – 5 мин. Длительность постокклюзионных измерений должна быть не менее 3 мин для артерий верхней конечности и не менее 5 мин для артерии нижней конечности
Анализируемые параметры	Пиковая скорость кровотока и пиковое значение диаметра; прирост диаметра; площадь под кривой изменения диаметра, измеренная от момента возобновления кровотока до достижения пикового значения

40–50 мм рт. ст. С увеличением длительности периода окклюзии растет длительность реактивной гиперемии [12].

В случае контроля прироста диаметра артерии с помощью ультразвука (табл. 1) измеряется начальный диаметр артерии в состоянии покоя, пиковый диаметр после снятия окклюзии и рассчитывается прирост диаметра по формуле (пиковый диаметр – начальный диаметр)/начальный диаметр (2). Объем кровотока рассчитывается как произведение доплеровской скорости кровотока на поперечную площадь сосуда.

Считается, что измерение потоковозависимой вазодилатации отражает продукцию оксида азота преимущественно в артериях эластического типа. При этом отмечается худшая воспроизводимость неинвазивных измерений по сравнению с инвазивными, предполагающими введение препаратов непосредственно в просвет артерии [65].

Отдельным вопросом является выбор области окклюзии: сосуды плеча или предплечья. Процентное увеличение кровотока после снятия окклюзии плеча и предплечья приблизительно одинаковы [33], но величина потоковозависимой дилатации не совпадает. При создании окклюзии предплечья и ультразвуковом контроле диаметра плечевой артерии происходит 7 %-я потоковозависимая дилатация, полностью определяющаяся NO. При окклюзии сосудов плеча и измерении сосудов предплечья (лучевой артерии) реализуется 12 %-я потоковозависимая дилатация, которая при блокаде NO уменьшается до 7,5 %, т. е. только частично зависима от NO и может определяться как другими вазодилаторами (EDHF, простагландины), так и миогенным ответом [51]. Таким образом, для определения уровня NO-зависимой дилатации ультразвуковым методом рекомендуется использовать окклюзию предплечья и контроль диаметра плечевой артерии. На практике, в силу технических ограничений, при реализации неинвазивных методов (например, лазерной доплеровской флоуметрии, ЛДФ) окклюзия проводится чаще всего в области плеча, следовательно, при интерпретации результатов ОП необходимо учитывать, что процесс дилатации сосудов плеча и предплечья, питающих микроциркуляторное русло, является не только NO-зависимым.

Эндотелий независимая дилатация. Наиболее часто эндотелий-независимая вазодилатация провоцируется посредством подъязычного приема испытуемым Нитроглицерина, являющегося донором NO. В процессе пробы контролируют диаметр в состоянии покоя, затем после приема 0,4 мг Нитроглицерина регистрируют увеличение диаметра до наступления плато, вычисляют процентное увеличение диаметра по сравнению с базовым уровнем. При отсутствии дефицита NO установленное снижение эндотелий-независимой дилатации свидетельствует о наличии дисфункции гладкомышечного слоя сосудов или изменений в структуре сосудов [79]. Установлено, что снижение эндотелий-независимой дилатации происходит у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистой системы или атеросклерозом коронарных сосудов [91].

Напряжение сдвига, потоковозависимая дилатация (FMD) и гиперемия. После снятия окклюзии развивается реактивная гиперемия в следующей последовательности: пассивное растяжение сосудов; миогенный констрикторный ответ на увеличение давления (доминирует при времени окклюзии менее 30 с) и уменьшение гиперемии; потоковозависимая дилатация, связанная с эндотелиальным NO; вклад метаболических факторов (доминирует при времени окклюзии более 30 с) [12]. Таким образом, в процессе проведения окклюзионной пробы обеспечиваются различные режимы кровотока в артериях конечности – от полной его блокировки во время окклюзии до максимального значения во время реактивной гиперемии. Для определения необходимого времени регистрации постокклюзионной гиперемии и дилатации целесообразно оценить среднее время повышенного механического воздействия на стенку сосуда. Изменение скорости кровотока, как отмечалось выше, определяет напряжение сдвига, воздействующее на стенку сосуда (1). Резкое увеличение скорости кровотока и напряжения сдвига после снятия окклюзии приводит к увеличению механического воздействия на эндотелий, выделению вазоактивных веществ и увеличению диаметра артерий конечности (рис. 2). Во время данного процесса пиковое значение скорости и напряжения сдвига регистрируется в первые 15 с после снятия окклюзии, и уже с некоторым запаздыванием (приблизительно через 60 с после снятия окклюзии) пика достигает диаметр артерии.

Для надежного захвата пикового значения диаметра для любого испытуемого необходимо проводить запись изменения диаметра артерий верхних конечностей в течение не менее 3 мин. Для нижних конечностей, вследствие более медленной реактивности сосудов, рекомендуется постокклюзионная запись в течение не менее 5 мин [39]. Величину потоковозависимой дилатации определяет площадь под кривой напряжения сдвига (AUC – area under the curve) (рис. 2), а не ее пик [90].

Увеличение напряжения сдвига у одного и того же испытуемого приводит к повышению величины дилатации, однако при сравнении различных испытуемых

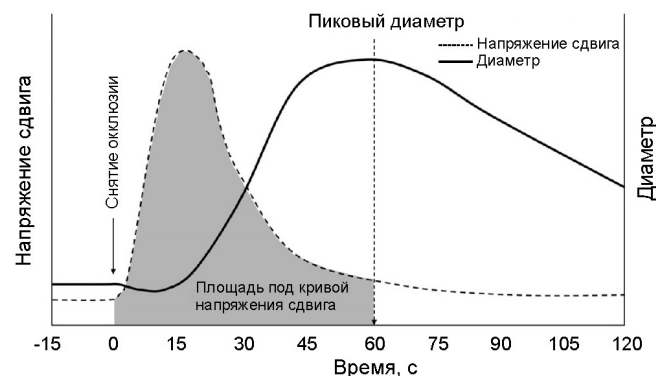


Рис. 2. Зависимость напряжения сдвига и диаметра артерии от времени развития постокклюзионной гиперемии (по материалам [109])

Fig. 2. Dependence of shear stress and arterial diameter on the time of post-occlusion hyperemia (according to [109])

между собой одно и то же значение дилатации может быть получено при разных значениях напряжения сдвига (и наоборот) [108], что значительно затрудняет сопоставление площади под кривой напряжения сдвига между различными испытуемыми.

При анализе гемодинамики микроциркуляторного русла следует учитывать различную чувствительность сосудов к воздействующим факторам гиперемии. Роль потокзависимой дилатации и напряжения сдвига доминирует в мелких артериях (на входе в микрососуды) и крупных артериолах (100 мкм), миогенный ответ на изменение трансмурального давления доминирует на уровне артериол среднего диаметра, метаболическая регуляция – на уровне мелких прекапиллярных артериол (диаметр менее 30 мкм), прекапилляров и сфинктеров [12].

Методы оценки реакции на окклюзионную пробу

Ультразвуковое сканирование. Среди неинвазивных методов исследования реакции на окклюзионную пробу (табл. 2) «золотым стандартом» является процедура ультразвукового доплеровского сканирования плечевой артерии при проведении окклюзионной пробы [47]. Для обеспечения воспроизводимости результатов анализа реакции на ОП необходимо соблюдать соответствующий протокол и методические рекомендации. Приведенные в табл. 1 рекомендации можно распространить и на другие неинвазивные методы анализа реакции на ОП.

Для количественной оценки величины потокзависимой дилатации FMD в постокклюзионный период проводят вычисления по формуле следующего вида:

$$FMD = \frac{\text{Пиковое значение} - \text{Базовое значение}}{\text{Базовое значение}} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где *Пиковое значение* – максимальная величина параметра, измеряемого во время постокклюзионной гиперемии; *Базовое значение* – среднее значение измеряемого параметра до окклюзии в состоянии покоя (baseline). В качестве измеряемого параметра в формулу (1) могут подставляться диаметр артерии в УЗИ-измерениях, значение показателя микроциркуляции ЛДФ-данных, амплитуда пульсовой волны данных фотоплетизмографии (ФПГ), значение температуры кожи, амплитуда колебаний объема пальца в методе периферической артериальной тонометрии (ПАТ), скорость движения эритроцитов в методе видеокапилляроскопии и т. п.

Лазерная доплеровская флоуметрия и фотоплетизмография. Среди неинвазивных методов оценки регуляторных механизмов микроциркуляторного русла метод лазерной доплеровской флоуметрии получил наиболее широкое распространение [1, 25, 27]. Например, с помощью метода ЛДФ установлено, что в начальный момент после снятия окклюзии происходит резкое увеличение амплитуд колебаний кровотока в кардиальном, дыхательном и миогенном диапазонах [25]; отмечается наличие взаимосвязи активности метаболических процессов и амплитуды эндотелиальных колебаний после снятия окклюзии [27]; дифференцированы формы нарушений микроциркуляции при хронических облитерирующих заболеваниях нижних конечностей [1].

Основы методики, диагностическая и физиологическая интерпретация ЛДФ-сигналов в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и кардиальном диапазонах подробно описаны в ряде руководств [10–12].

Сравнивая частотные спектры сигналов ЛДФ и ФПГ, можно обнаружить сходство результатов, особенно в низкочастотной области в диапазоне миогенных, нейрогенных и эндотелиальных колебаний [82]. При этом метод ФПГ по сравнению с ЛДФ дает возможность более детально «прописать» форму пульсовой волны, распространяющейся в артериальной системе, так как ФПГ-сигнал зависит от поглощения излучения во всем объеме пальца (при работе датчика на пропускание), в то время как ЛДФ-сигнал содержит данные о кожном кровотоке с глубины около 1 мм. Наличие излучателя (светодиода) и приемника (видеокамеры) в современных смартфонах и «умных часах» (т. е. фактически фотоплетизмографа) открывает широкие возможности для массового использования метода фотоплетизмографии в качестве средства контроля variability ритма сердца, альтернативного методу электрокардиографии [67, 97, 100].

Аппараты для фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии могут дополняться электрокардиографическим каналом, с помощью которого определяют скорость и/или время распространения пульсовой волны [50, 99]. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) v связана с упруго-вязкими свойствами сосуда в соответствии с формулой Моенса – Картевега:

$$v = \sqrt{\frac{E \cdot h}{\rho \cdot d}}, \quad (2)$$

где E – модуль упругости; ρ – плотность вещества сосуда; h – толщина стенки сосуда; d – диаметр сосуда. Таким образом, расчет параметра СРПВ позволяет оценивать динамику тонуса макрососудов при проведении окклюзионной пробы, расширяя возможности методов ЛДФ и ФПГ, предназначенных в основном для мониторинга гемодинамики микрососудов.

На рынке медицинских устройств среди ЛДФ-оборудования наиболее распространены аппараты фирм *Moor Instruments* (Великобритания), *Perimed* (Швеция), *Transonic* (США), НПП «ЛАЗМА» (Россия) (приборы серии «ЛАКК» и портативные анализаторы «ЛАЗМА ПФ»). Портативный анализатор «ЛАЗМА ПФ» (рис. 3, а) представляет собой компактное устройство, носимое на запястье, с возможностью крепления одновременно до 4 анализаторов к любой области тела человека. ЛДФ-данные с анализатора «ЛАЗМА ПФ» передаются по беспроводному каналу на компьютер или смартфон.

Современные российские аппараты для фотоплетизмографии (пульсоксиметры) выпускаются фирмой «Ангиоскан» [17]. Внешний вид пульсоксиметра идентичен аппарату для проведения периферической артериальной тонометрии (рис. 3, б), датчики-прищепки располагаются на дистальных фалангах пальцев. Для оценки двухмерного распределения параметров

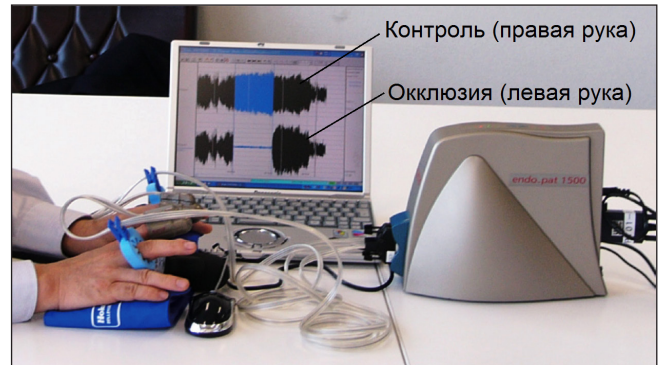
Современные неинвазивные методы оценки реакции на окклюзионную пробу

Modern non-invasive methods for assessing the response to PORH test

Метод	Принцип действия, основные диагностические параметры	Преимущества и недостатки
<i>Методы оценки регуляции кровотока крупных артерий (макрососуды)</i>		
Ультразвуковое сканирование	<i>Принцип.</i> Регистрация геометрии сосуда и скорости кровотока в нем методом дуплексного ультразвукового сканирования. <i>Параметры:</i> постокклюзионный прирост диаметра и скорости кровотока в плечевой или бедренной артерии	<i>Преимущества.</i> Визуальный и автоматический контроль измеряемых параметров; измерения параметров в абсолютных единицах. <i>Недостатки.</i> Требуется дорогостоящей техники, обученного персонала, трудности в определении диаметра артерий малого калибра
<i>Методы оценки регуляции кровотока микрососудистого русла</i>		
Лазерная доплеровская флоуметрия	<i>Принцип.</i> Измерение показателя микроциркуляции (ПМ) посредством анализа доплеровского смещения частоты излучения лазера при его отражении от движущихся эритроцитов. ПМ есть произведение скорости кровотока на концентрацию форменных элементов крови. <i>Параметры:</i> постокклюзионный прирост ПМ, время полувосстановления, площадь под кривой от момента снятия окклюзии до достижения базового уровня ПМ	<i>Преимущества.</i> Избирательная оценка гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла вследствие малой глубины проникновения зондирующего излучения (около 1 мм); возможность оценки реакции на пробу отдельно кардиального, дыхательного, миогенного, нейрогенного и эндотелиального диапазонов регуляции тонуса сосудов. <i>Недостатки.</i> Малая площадь анализа кровотока (около 1 мм ²); измерения в относительных единицах; наличие «биологического нуля» (ненулевого значения ПМ при создании полной окклюзии вследствие броуновского движения элементов крови); зависимость показаний от контакта датчика с поверхностью кожи и оптических свойств кожи
Фотоплетизмография + Оксиметрия. При дополнении ФПГ-сигналом электрокардиограммы: время распространения пульсовой волны ВРПВ (РТТ) и скорость распространения пульсовой волны СРПВ (PWV)	<i>Принцип.</i> ФПГ – регистрация изменения амплитуды оптического излучения, отраженного от объема ткани или прошедшего сквозь него (палец, ухо). Оксиметрия – определение концентрации кислорода в биоткани путем сравнения коэффициента поглощения тканью красного и инфракрасного излучений. <i>Параметры:</i> постокклюзионный прирост амплитуды пульсаций кровотока; динамика времени и скорости распространения пульсовой волны; параметры оксигенации	<i>Преимущества.</i> Возможность одновременной оценки гемодинамики микро- и макрососудов за счет большей глубины проникновения в биоткань (3 мм) по сравнению с методом ЛДФ; возможность определения макрососудистого тонуса сосудов на пути от сердца до кончиков пальцев; широкое распространение метода вследствие простоты аппаратной реализации. <i>Недостатки.</i> Измерения в относительных единицах; влияние нестабильности контакта датчика с кожей
Периферическая артериальная тонометрия	<i>Принцип.</i> Регистрация изменения объема пальца методом пневмоплетизмографии. <i>Параметры:</i> постокклюзионный прирост амплитуды пульсаций объема пальцев	<i>Преимущества.</i> Наличие референтной зоны в виде противоположной руки; измерения в абсолютных единицах. <i>Недостатки.</i> Измерения в относительных единицах
Тепловидение (термография) и термометрия (ТВ, IR imaging)	<i>Принцип.</i> Измерение двумерного распределения температуры на поверхности кожи посредством регистрации инфракрасного излучения объекта. <i>Параметры:</i> постокклюзионный прирост температуры, площадь под кривой динамики температуры от момента снятия окклюзии до первого максимума температуры	<i>Преимущества.</i> Возможность одновременных измерений нескольких зон (например, зоны предплечья, пальцев рук и ног), возможность контроля параметров в зонах проекции артерий и поверхностных вен; измерения в абсолютных единицах; сравнительно низкая стоимость измерительного оборудования при использовании контактных датчиков температуры. <i>Недостатки.</i> Необходимость контролировать влияние окружающей среды (температуры, влажности и конвекционных потоков воздуха) на результаты измерений; низкая амплитуда сигнала в миогенном, дыхательном и кардиальном диапазонах колебаний кровотока на частотах выше 0,1 Гц
Видеокапилляроскопия (ВК, NVC – nailfold videocapillaroscopy)	<i>Принцип.</i> Визуализация структуры капилляров и движения в них эритроцитов посредством высокоскоростной видеозаписи микроскопического изображения ногтевого ложа. <i>Параметры:</i> скорость движения эритроцитов в капиллярах, их структура, геометрия и плотность капиллярной сети	<i>Преимущества.</i> Измерение скорости в абсолютных единицах, наглядность процесса движения форменных элементов крови. <i>Недостатки.</i> Ограниченность зоны анализа ногтевым ложем; высокие требования к скорости получения кадров видеозаписи; влияние микродвижений руки на результаты; малая площадь анализа



а



б

Рис. 3. Аппараты для неинвазивной оценки микроциркуляторной функции: а – портативное устройство «ЛАЗМА-ПФ» для проведения лазерной доплеровской флоуметрии; б – аппарат Endo-PAT 1500 для проведения периферической артериальной тонометрии (адаптировано из [65])

Fig. 3. Apparatus for non-invasive evaluation of microcirculatory function: а – portable device «LAZMA-PF» for performing laser Doppler flowmetry; б – apparatus Endo-PAT 1500 for conducting peripheral arterial tonometry (adapted from [65])

гемодинамики используются технологии и аппараты лазерной доплеровской (*Moor Instruments*), спекл-контрастной (*Perimed*) [92], фотоплетизмографической [71] и термографической визуализации [95].

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ, РАТ). Данный метод служит для оценки микроциркуляторной функции эндотелия и отражает изменение пульсового объема пальца во время реактивной гиперемии [40]. Пальцевые датчики обхватывают указательные пальцы обеих рук (рис. 3, б), не вызывая сдавливания вен и констрикторного ответа за счет равномерного распределения давления. Манжета размещается на предплечьи одной из конечностей, сигнал с противоположной конечности служит в качестве референтного. Сигнал с пальцев регистрируется непрерывно в течение 10 мин покоя, 5 мин окклюзии и 10 мин после декомпрессии манжеты. Затем с помощью компьютерной программы рассчитывается значение амплитуды сигнала до окклюзии (усредненное за интервал 3 мин), вычисляется среднее значение амплитуды за 2-ю мин постокклюзионной гиперемии. Найденные значения нормируются к значениям сигнала с противоположной руки. В качестве показателя потокзависимой дилатации берется отношение нормированного среднего значения, полученного после окклюзии, к нормированному среднему значению базового периода. Как упоминалось выше, сигнал, полученный методом периферической артериальной тонометрии во время реактивной гиперемии, характеризует способность эндотелия к NO-зависимой вазодилатации.

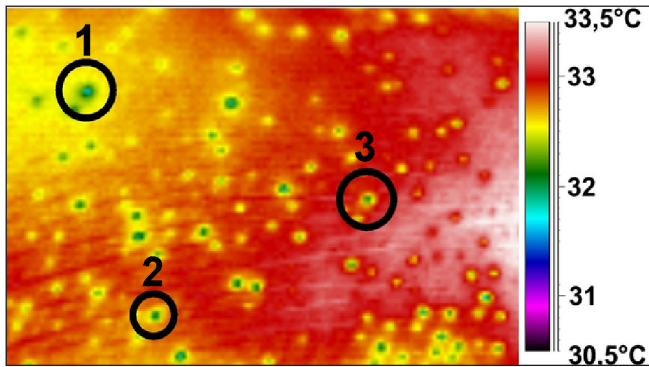
Термометрия и термография (ТГ, thermal imaging). Первые термографические исследования реакции пальцев на окклюзионную пробу позволили обнаружить некоторые сходства температурной кривой и кривой ЛДФ, отмечалась большая информативность ЛДФ [62, 87]. Повышение температурного разрешения приборов и усилия ряда последующих работ привели к формированию метода температурного мониторинга пальцев (DTM – digital thermal monitoring) [34, 105], развиваемого как российскими [4, 7, 19, 26], так и зарубежными научными группами [61, 78].

В настоящее время для определения гемодинамического ответа на окклюзию предложен индекс сосудистой реактивности, определяемый с использованием кривой динамики температуры во время постокклюзионной гиперемии [86], для описания степени выраженности реактивной гиперемии используют превышение максимальной температуры после окклюзии над уровнем исходной температуры (TR – temperature rebound) [35]. Среди последних достижений термометрии можно отметить разработку нового класса температурных сенсоров, напыляемых на поверхность кожи в виде татуировки и предназначенных для мониторинга гемодинамики [116].

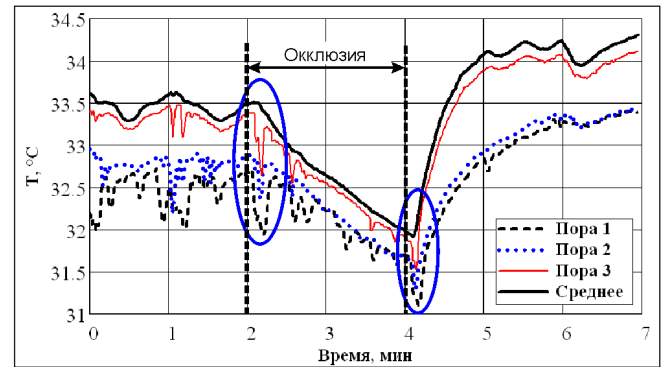
Метод термографии дает возможность наблюдать временную динамику двумерного распределения температуры конечностей, обусловленную преимущественно гемодинамикой. Преимущества термографии заключаются в широком поле зрения и возможности проводить мониторинг параметров в области проекции на поверхность кожи как артерий, так и вен. Дополнительная возможность по контролю активности симпатических реакций открывается при использовании термографии высокого пространственного разрешения. Например, при термографической визуализации единичных потовых желез пальцев установлено синхронное проявление их активности в момент компрессии и декомпрессии манжеты при проведении ОП (рис. 4) [22].

Сравнивая наиболее часто используемые параметры кривых ЛДФ и температуры кожи при проведении окклюзионной пробы, можно отметить много общего (рис. 5; табл. 3). Как видно из рис. 5, если вычислить первую производную температуры по времени, то результирующий сигнал во многом будет аналогичен ЛДФ-кривой (за исключением высокочастотных колебаний выше 0,1 Гц). Подробное описание температурных параметров и их взаимосвязи с кривой объемного кровотока дано в работе [20].

Среди хорошо воспроизводимых параметров ЛДФ кривой можно выделить PM_{\max} ($PM_{\max} - PM_{\min}$), t_{\max} , PM_{\max} / t_{\max} ; параметр $(PM_{\max} -$



а



б

Рис. 4. Реакция единичных потовых каналов пальцев на окклюзионную пробу: а – термограмма кожи фаланги пальца в момент активации потовых каналов (начало окклюзии – на рис. 4, б); б – температурная реакция на окклюзию единичных потовых каналов (пор), выделенных кружками на рисунке (а) [22]

Fig. 4. The reaction of single finger sweat gland to the occlusion: а – the thermogram of the skin of the phalanx of the finger at the moment of activation of the sweat glands (the beginning of the occlusion in fig. 4, б); б – Temperature reaction to the occlusion of single sweat glands (pores), highlighted by circles in figure (а) [22]

$PM_{исх} \cdot 100\% / PM_{исх}$ демонстрирует меньшую воспроизводимость [107].

Видеокаплярскопия (ВКС, NVC). Суть метода состоит в видеорегистрации микроскопического изображения ногтевого ложа, капилляры которого, в отличие от других зон, располагаются под кожей параллельно ее поверхности. При достаточном оптическом разрешении камеры метод ВКС позволяет наблюдать течение отдельных эритроцитов, определять скорость, ее изменение со временем, визуализировать морфологию ткани, геометрию и плотность капилляров. ВКС используется в основном для выявления ранних признаков системного склероза, феномена Рейно, склеродермии. Введение под кожу флуоресцентного красителя (флуоресцеин) улучшает контраст изображения и обеспечивает возможность анализа параметров проницаемости капилляров. В настоящее время конкуренцию ВКС составляют методы ортогональной поляризационной и темнопольной визуализации, обеспечивающие более высокий контраст изображений [92].

Проведение окклюзионной пробы под контролем ВКС позволяет оценить максимальную плотность заполнения капилляров, которая снижается в случае гипертонической болезни [37], сахарного диабета 1-го типа [110]. Методом ВКС установлено существование обратного течения крови в капиллярах во время полной артериовенозной окклюзии [114], что нереализуемо методами ЛДФ, ФПГ, термографии и, по всей видимости, вскоре станет возможным с помощью метода ультразвуковой микроскопии сверхвысокого разрешения [53].

Выбор зоны и метода анализа реакции на окклюзионную пробу

Рассмотренные выше методы нацелены в основном на выявление дисфункции эндотелия, которая рассматривается, прежде всего, как ранний признак развития атеросклероза [60] и ишемической болезни сердца [96]. Поскольку большинство методов оценки реакции сердечно-сосудистой системы на окклюзию регистрируют сигнал с конечности испытуемого, закономерен вопрос о взаимосвязи и

соотношении между реактивностью эндотелия в коронарных сосудах, сосудах конечностей и микрососудах пальцев.

В настоящее время установлено, что при проведении окклюзионной пробы вазодилатация плечевой артерии хорошо коррелирует с дилатацией коронарных артерий, вызванной введением ацетилхолина [36] и брадикинина [80]. Влияние ацетилхолина на резистивные сосуды предплечья соотносится с его влиянием на коронарные сосуды эластического типа, при этом величина постокклюзионной дилатации плечевой артерии не коррелирует с увеличением кровотока в сосудах предплечья и коронарных со-

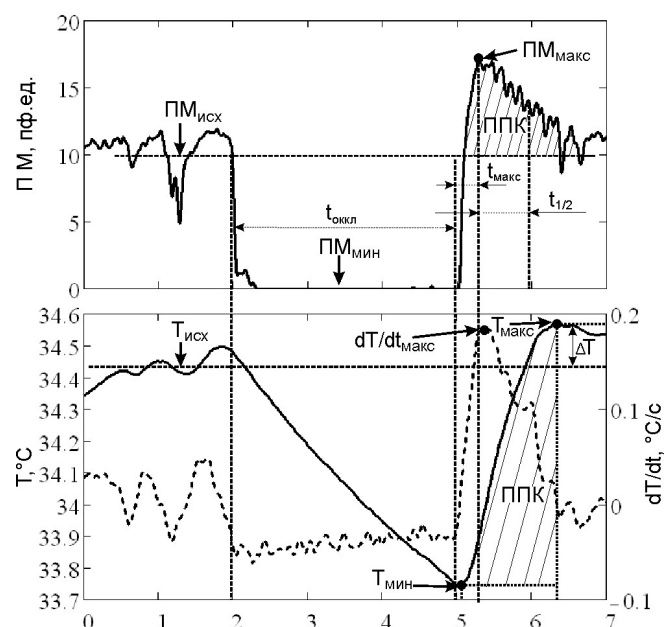


Рис. 5. Одновременно записанные ЛДФ-сигнал (сверху) и температурная кривая (снизу) с области дистальной фаланги пальца. Штриховая линия (снизу) – производная температуры по времени

Fig. 5. Simultaneously recorded LDF signal (top) and temperature (bottom) from the area of the distal phalanx of the finger. The dashed line (bottom) is the time derivative of the temperature

судах при введении ацетилхолина [83]. У пациентов с ишемической болезнью сердца прирост кровотока плечевой артерии в ответ на окклюзию предплечья не коррелировал с интенсивностью гиперемии миокарда, вызванной дипиридамолом, что, как отмечается, можно объяснить вовлечением механизмов регуляции двух различных звеньев микроциркуляции [41]. Если для коронарных артерий и плечевой артерии использовать одинаковые стимулы в виде усиления кровотока (в коронарных сосудах – введением аденозинтрифосфата, в плечевой артерии – созданием окклюзии), то отмечается сильная корреляция ($r=0,78$) величины прироста диаметра исследуемых артерий [104]. Таким образом, проба с определением величины дилатации плечевой артерии после окклюзии может использоваться для непрямого определения эндотелиальной функции коронарных сосудов.

Использование инвазивных методов с введением вазоактивных препаратов в просвет сосуда требует дорогостоящего специализированного оборудования и высококвалифицированного персонала. Если речь идет о скрининге эндотелиальной функции или об оценке риска развития атеросклероза [43] в большой группе людей, то актуальным становится развитие неинвазивных методов анализа реакции на ОП. Для их успешного внедрения в исследовательскую и клиническую практику важным является вопрос о соотношении между реакцией на окклюзию плечевой артерии и микрососудов пальцев, так как в своем большинстве такие методы регистрируют сигнал именно с зоны пальцев (табл. 2). В 2008 г. было проведено исследование реакции макро- и микрососудов на ок-

клюзию в группе здоровых испытуемых одновременно методами УЗИ-доплерографии, лазерной доплеровской флоуметрии, периферической артериальной тонометрии и температурного мониторинга пальцев [50]. Установлено, что величина потокзависимой дилатации плечевой артерии, оцененная методом УЗИ, коррелирует с величиной реактивной гиперемии, установленной методами ПАТ ($r=0,47$) и термометрии пальцев ($r=0,45$). Величины дилатации ПА и реактивной гиперемии, оцененной методом ЛДФ, не коррелировали (!), обнаружена лишь корреляция ЛДФ-показателя гиперемии с отношением пикового кровотока плечевой артерии к кровотоку в состоянии покоя. Сравнительно высокий коэффициент корреляции имели параметры гиперемии у методов ЛДФ и ПАТ ($r=0,55$), все остальные попарные корреляции результатов различных методов отсутствовали. Таким образом, исследование продемонстрировало отсутствие строгой согласованности показателей сосудистой реактивности, оцененной различными неинвазивными методами. Данный факт связывают с различием физиологических механизмов регуляции микрососудистой функции в случае реактивной гиперемии и макрососудистой функции – в случае с потокзависимой дилатацией плечевой артерии. Отсутствие корреляции ЛДФ-показателя гиперемии с изменением диаметра плечевой артерии объясняют тем, что ответ на реактивную гиперемию кожи может зависеть не только от оксида азота, но и от влияния таких физиологических факторов, как аденозин, простагландин, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, миогенный ответ и др. [50, 52].

Таблица 3

Количественные параметры лазерной доплеровской флоуметрии и температурных данных при проведении ОП

Table 3

Quantitative parameters of laser Doppler flowmetry and temperature data during PORH test

Обозначение	Наименование
<i>ЛДФ</i>	
$PM_{исх}$ (baseline)	Среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) до окклюзии
$PM_{мин}$ (biological zero)	Значение ПМ во время окклюзии
$PM_{макс}$ (peak)	Максимальное значение ПМ после снятия окклюзии
ППК (area under the curve (AUC))	Площадь под кривой на участке превышения ПМ исходного уровня $PM_{исх}$
$t_{оккл}$	Время окклюзии
$t_{макс}$	Время достижения максимального значения ПМ
$t_{1/2}$	Время полувосстановления: интервал времени от момента появления значения $PM_{макс}$ до момента достижения значения $(PM_{макс} - PM_{исх})/2$
<i>Температура</i>	
$T_{исх}, T_{мин}, T_{макс}$	Исходный уровень температуры, минимальное и максимальное значения температуры во время развития гиперемии
$\Delta T = T_{макс} - T_{исх}$ (temperature rebound)	Превышение максимальной температуры после окклюзии над ее исходным уровнем
$dT/dt_{макс}$	Максимум производной температурной кривой (время его появления близко ко времени появления пикового значения ЛДФ-сигнала)
ППК	Площадь под кривой при изменении температуры от $T_{мин}$ до $T_{макс}$

Сравнение инструментальных методов анализа реакции на ОП

В ряде работ проведено сравнение различных инструментальных методов регистрации реакции на окклюзионную пробу [68, 87, 98, 101, 115]. При всем многообразии каналов получения информации о реактивности микроциркуляторного русла (табл. 2) между сигналами различной физической природы обнаруживаются корреляционные взаимосвязи. При этом справедлив вопрос о том, какую новую информацию дает каждый из сигналов, не избыточны ли данные, не является ли один сигнал подобием другого.

Спектральный вейвлет-анализ одновременно записанных сигналов фотоплетизмограммы и температуры пальцев демонстрирует, что возможно установление взаимосвязи между амплитудами и фазами этих сигналов [23, 94]. Используя амплитудные и фазовые соотношения, возможно преобразование низкочастотной части сигнала ЛДФ в динамику температуры [56]. Между собой сигналы ЛДФ и ФПГ хорошо скоррелированы в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах активности сосудов [82]. Тепловизионный анализ температурных колебаний кожи ограничивается эндотелиальным, нейрогенным и краем миогенного диапазона с частотами менее 0,1 Гц [21]. ЛДФ-сигнал является более широкополосным и захватывает также дыхательный и кардиальный диапазоны.

Низкую корреляцию термографических данных и ЛДФ-сигналов при проведении окклюзионной пробы, отмечаемую в работах [98, 101], по всей видимости, можно объяснить отсутствием какой-либо выбранной модели, которая позволила бы исследователям установить взаимосвязь «температура – кровоток», либо низкое разрешение температурных измерений [87].

Широкое распространение метода периферической артериальной тонометрии во многом обусловлено обнаруженным линейным соотношением ($r=0,55$) между величиной гиперемии микроциркуляторного русла, оцененной методом ПАТ, и величиной потокзависимой дилатации плечевой артерии, определенной с помощью ультразвука [75]. Аналогичное сравнение фотоплетизмографического сигнала с пальца и ультразвукового сигнала с области плеча продемонстрировало близкую форму кривых постокклюзионного роста амплитуды пульсаций ФПГ и процентного увеличения диаметра плечевой артерии. Единственное существенное отличие сигналов заключалось в том, что максимум кривой роста амплитуды ФПГ достигался раньше максимума кривой роста диаметра плечевой артерии [120].

Среди рассмотренных методов на роль скринингового в большей степени претендуют методы периферической артериальной тонометрии, фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии (при реализации в портативном исполнении). При этом они должны удовлетворять следующим критериям: простота реализации, неинвазивность, широкая область применения, воспроизводимость результатов [43].

Обобщая результаты анализа взаимосвязи сигналов при проведении ОП, можно подчеркнуть, что

сигналы методов ПАТ и ФПГ близки по своей физической природе и форме, сигнал ФПГ несет информацию об изменении объемного кровотока как в микро-, так и в макрососудах (пальцевых артериях и венах), ЛДФ-сигнал анализирует преимущественно микроциркуляторное звено артериального русла. Колебания температуры кожи, так же как и ФПГ-сигнал, связаны с изменением микро- и макрокровотока в артериях и венах, что проявляется в возможности построения модели взаимосвязи «температура – кровоток» [23].

Многократная окклюзия и дистантное ишемическое прекондиционирование

Интерес к реакции организма на многократную окклюзию возрос в связи поиском способов осуществления дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП, RIP – remote ischemic preconditioning). Феномен ДИП заключается в повышении устойчивости миокарда к длинным периодам ишемии, возникающей после нескольких коротких искусственно создаваемых периодов ишемии-реперфузии [89]. Осуществление ишемического прекондиционирования способствует значительному снижению области некроза в миокарде после операций по аортокоронарному шунтированию, увеличивается адаптационный резерв организма по отношению к патологическим состояниям, обусловленным недостатком кислорода, увеличивается фракция изгнания как левого, так и правого желудочков. Применение метода локального прекондиционирования, когда эпизоды кратковременной ишемии-реперфузии создаются непосредственно в области коронарных сосудов, ограничивается кардиохирургической практикой. Поэтому актуальной задачей кардиотерапии является поиск новых способов осуществления ишемического прекондиционирования и его использование для профилактики и лечения, например, ишемических поражений сердца.

Альтернативой локальному прекондиционированию является дистантное прекондиционирование, реализующееся посредством создания периодов ишемии-реперфузии органов, удаленных от сердца. К наиболее доступной области для осуществления ДИП можно отнести зону конечностей, в которой создают несколько сеансов полных окклюзии по 5 мин с перерывом в несколько минут. Экспериментальные работы в этом направлении демонстрируют снижение концентрации в крови маркеров повреждения миокарда (тропонин I) на 17% в группе прекондиционированных пациентов по сравнению с контрольной группой. Также отмечается положительное воздействие дистантного прекондиционирования в области плеча на эндотелиальную функцию периферических сосудов [70]. Вопрос о влиянии многократной окклюзии плечевой артерии на коронарные сосуды и периферическую сосудистую систему остается выясненным не до конца. В исследованиях [80] отмечается тот факт, что способность сосудов руки к потокзависимой вазодилатации хорошо коррелирует с вазомоторной активностью коронарных сосудов. В настоящее время неизвестно, связана ли гемо-

динамическая реакция сосудов конечностей с какими-либо изменениями коронарного кровотока, но экспериментально установлено, что периферические изменения кожного кровотока могут отражать общую микрососудистую функцию, в том числе циркуляцию в коронарных сосудах [73].

Дистантное прекондиционирование, реализуемое посредством многократных окклюзий конечностей, приводило к улучшению эндотелиальной реактивности у здоровых и гипертензивных испытуемых пожилого возраста [84]. При проведении окклюзионных воздействий в области плеча одной из верхней конечности отмечается устойчивое увеличение способности сосудов к вазодилатации не только у данной, но и у противоположной конечности [14, 70]. При проведении окклюзии на верхней конечности у некоторых испытуемых также регистрируется температурная, а следовательно, и сосудистая реакция нижней конечности [111, 112]. В опыте на мышцах регистрируется снижение кровотока в свободной конечности при проведении многократной окклюзии контралатеральной конечности [30]. Установлено, что многократная окклюзия-реперфузия может рассматриваться в качестве процедуры, стимулирующей повышение амплитуды колебаний периферического кровотока и улучшение микроциркуляции [4].

Вышеизложенные факты свидетельствуют в пользу того, что окклюзионная проба при многократном повторении может позиционироваться не только как диагностическая процедура, но и как процедура терапевтическая. К основным преимуществам «тренировки» сердца посредством многократной окклюзии сосудов конечностей можно отнести отсутствие медикаментозного воздействия и неинвазивность процедуры. Несмотря на продолжающуюся научную дискуссию по поводу механизмов терапевтического воздействия ДИП на организм человека и выработки оптимального протокола проведения процедуры в клинике, в настоящее время уже выпускается оборудование AutoRIC (фирма *CellAegis Devices*) для реализации дистантного прекондиционирования на конечностях [63].

Реакция на ОП не ограничивается постокклюзионной гиперемией

В подавляющем большинстве работ, связанных с исследованием реакцией на окклюзионную пробу, анализируют участок сигнала после снятия окклюзии, незаслуженно оставляя без внимания динамику параметров во время окклюзии. Анализ литературных данных ультразвуковых [46, 117] и фотоплетизмографических измерений [22] демонстрирует уменьшение диаметра лучевой и плечевой артерий во время окклюзии. Это несколько противоречит мнению о том, что во время артериовенозной окклюзии происходит дилатация сосудов конечности за счет перехода метаболизма на анаэробные процессы, образования лактата и накопления углекислоты [24, 102]. Возможно, влияние метаболических факторов на тонус сосудов более значимо при длительной окклюзии более 5 мин.

Падение давления в артериальной системе во время окклюзии может спровоцировать как дилата-

торный миогенный ответ (эффект Остроумова – Бейлиса), так и констрикторный ответ, например, за счет выделения эндотелина-1 в ответ на понижение напряжения сдвига. Исследование изменения диаметра плечевой артерии при падении давления продемонстрировало наличие вазоконстрикторной реакции, которая, предположительно, объясняется вторичным ответом на снижение кровотока и/или симпатической реакцией крупных артерий [32]. Во время снятия окклюзии кровь поступает в суженные артериальные сосуды. Скорость кровотока в таких сосудах превышает базовый уровень, создается повышение напряжения сдвига, провоцирующее дилатацию артерий и развитие постокклюзионной гиперемии.

На уровне микроциркуляторных сосудов наличие окклюзии также не приводит к отсутствию гемодинамических явлений. Так, даже при полной блокаде кровотока в конечности резкие движения диафрагмы при глубоком вдохе могут спровоцировать констрикцию артериол руки [85] (поэтому при проведении окклюзионной пробы желательнее исключать глубокие дыхательные движения диафрагмы). Методом видеокапилляроскопии во время окклюзии зарегистрировано возникновение обратного потока эритроцитов [114], который можно объяснить, например, инверсией давления, т. е. локальным превышением венозного давления над артериальным.

Кроме этого, как отмечалось выше, при создании окклюзии может происходить симпатическая активация с открытием потовых каналов пальцев рук (рис. 4), изменяться динамика температуры ног и противоположной руки при окклюзии плеча. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что реакция на окклюзию не ограничивается местной потокзависимой дилатацией и постокклюзионной гиперемией; т. е. является системной.

Выводы

Механизмы реакции

1. Во время полной артериовенозной окклюзии в сосудах конечности, располагающихся дистально от манжеты, может происходить движение крови вследствие реакции на ишемию, падения давления и проявления различных рефлексов.

2. Повышение механического воздействия на стенку артерий (напряжения сдвига), происходящее после снятия окклюзии, является основной причиной развития эндотелийзависимой дилатации крупных сосудов (плечевой, лучевой, бедренной артерий). Степень дилатации подводящих артерий определяет величину повышения притока крови к сосудам микроциркуляторного русла и косвенно влияет на результаты, получаемые методами лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии, периферической артериальной тонометрии и термометрии.

3. При рассмотрении реакции на окклюзию необходимо учитывать различие физиологических механизмов регуляции микрососудистой функции в случае реактивной гиперемии и макрососудистой функции – в случае с потокзависимой дилатацией крупных сосудов (плечевой, лучевой, бедренной артерий).

4. Основными вазодилататорами, образующимися в эндотелии, являются оксид азота, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации EDHF и простагландин PGI₂. При этом по мере уменьшения диаметра сосудов вклад NO в вазодилаторный ответ снижается, вклад EDHF – растет.

5. Окклюзионная проба с определением величины дилатации плечевой артерии после окклюзии предплечья может использоваться для непрямого определения эндотелиальной функции коронарных сосудов.

6. При создании окклюзии в области плеча необходимо учитывать, что вазодилаторный ответ в фазе гиперемии только частично будет NO-зависимым. Для определения уровня NO-зависимой дилатации рекомендуется использовать окклюзию предплечья и контроль диаметра плечевой артерии.

7. Диагностическая информация может содержаться не только в реакции на переходные процессы ишемия→гиперемия, гиперемия→покой, но и в реакции на переход покой→ишемия.

8. Реакция на окклюзию определяется наличием как местных, так и системных механизмов регуляции, часто затрагивающей не только сосуды исследуемой конечности, но и сосуды свободных рук и ног, а также влияющей на активность потовых желез на поверхности пальцев. Таким образом, для всестороннего анализа ответа организма на окклюзию рекомендуется учитывать местные и системные механизмы химической, физической и физиологической природы.

Методы анализа и перспективы применения

1. Для сопоставления данных лазерной доплерофлуометрии и фотоплетизмографии с температурными данными рекомендуется вычислять временную производную от температуры.

2. Среди рассмотренных методов на роль скринингового в большей степени претендуют методы фотоплетизмографии, периферической артериальной тонометрии и лазерной доплерофлуометрии (при реализации в портативном исполнении).

3. К наиболее перспективному современному методу анализа периферической гемодинамики можно отнести фотоплетизмографию (пульсоксиметрию) за счет простой технической реализации в «умных часах» или смартфонах, имеющих фотоприемник и светодиодную подсветку, возможности определять вариабельность ритма сердца, а с каналом ЭКГ – оценивать не только микрососудистую функцию, но и, посредством вычисления скорости пульсовой волны, определять тонус макрососудов.

4. В настоящее время происходит поворот вектора интереса в направлении от метода лазерной доплерофлуометрии к методу фотоплетизмографии. В дальнейшем прогнозируется бурное развитие одно- и двухмерных фотоплетизмографических технологий анализа гемодинамики.

5. В перспективе приборы для мониторинга гемодинамики будут наноситься в виде пленки непосредственно на кожу.

6. По всей видимости, многократная окклюзия в перспективе может рассматриваться в качестве терапевтической процедуры, стимулирующей по-

вышение амплитуды колебаний периферического кровотока и улучшение микроциркуляции. Вопрос о влиянии многократной окклюзии на коронарный кровоток и состояние миокарда остается открытым.

Обзор исследований, посвященных изучению дисфункции эндотелия и роли окклюзионной пробы в диагностике, выполнен за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-10130); обзор неинвазивных методов оценки реакции на окклюзионную пробу выполнен при поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК 997.2017.8).

Выражаем благодарности директору Научно-технологического центра биомедицинской фотоники Андрею Валерьевичу Дунаеву, а также его коллегам за предоставление данных лазерной доплерофлуометрии во время окклюзии (рис. 5) и генеральному директору НПП «ЛАЗМА» Виктору Васильевичу Сидорову за предоставление изображения прибора «ЛАЗМА-ПФ» (рис. 3, а).

Выражаем благодарность Андрею Александровичу Федоровичу за обсуждение материалов обзора и критические замечания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Азизов Г. А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 37–43. [Azizov G. Functional tests in the evaluation of the degree of disturbance of microcirculation in diseases of the vessels of the lower limbs. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2006;5(1):37–43 (In Russ.)].
2. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 4–15. [Vasina L., Petrishev N., Vlasov T. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)].
3. Власов С. П., Ильченко М. Ю., Лебедев П. А. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. – Самара: Офорт, 2010. – 192 с. [Vlasov S., Pchenko M., Lebedev P. i dr. *Endothelial dysfunction and hypertension*. Samara: Ophort, 2010:192 p. (In Russ.)].
4. Воловик М. Г., Киселев Д. В., Полевая С. А. и др. Влияние многократной локальной ишемии на температурный режим и микроциркуляцию кожи кисти у человека // Физиология человека. – 2015. – Т. 41. – № 4. – С. 100–109. [Volovik M., Kiselev D., Polevaya S. i dr. Influence of multiple local ischemia on the temperature regime and microcirculation of the skin in humans. *Human Physiology*. 2015;41(4):100–109 (In Russ.)].
5. Воробьева Е. Н. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Росс. кардиолог. журн. – 2017. – № 2. – С. 84–91. [Vorobyeva E. i dr. Endothelial dysfunction – a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Russian Cardiology Journal*. 2017;2:84–91 (In Russ.)].

6. Домашенко М. А., Четкин А. О., Сулина З. А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта // Ультразвук и функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 73–81. [Domashenko M., Chechetkin A., Suslina Z. Ultrasound evaluation of endothelial dysfunction in patients in acute period of ischemic stroke. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2007; 2:73–81. (In Russ.)].
7. Дунаев А. В., Егорова А. И., Жеребцов Е. А. и др. Исследование возможностей тепловидения и методов неинвазивной медицинской спектроскопии в функциональной диагностике // Фундамент. и приклад. пробл. техники и технол. – 2010. – Т. 2. – № 6. – 284 с. [Dunaev A., Egorova A., Zherebtsov E. i dr. Investigation of thermal imaging capabilities and non-invasive medical spectrophotometry in functional diagnostics *Fundamental and Applied Problems of Engineering and Technology*. 2010;2(6):284. (In Russ.)].
8. Дунаевская С. С., Винник Ю. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующей атеросклерозе сосудов нижней конечности и маркеры прогнозирования течения заболевания // Бюлл. сибир. мед. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 108–118. [Dunaevskaya S., Vinnik Yu. Development of endothelial dysfunction with obliterating atherosclerosis of lower extremity vessels and markers of the disease course forecasting. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108–118 (In Russ.)].
9. Киричук В. Ф., Глыбочко П. В., Пономарева А. И. Дисфункция эндотелия. – Саратов: Саратов. мед. ун-т, 2008. – 129 с. [Kirichuk V., Glybochko P., Ponomareva A. *Dysfunction of the endothelium*. Saratov: Saratov Medical University. 2008. 129 p. (In Russ.)].
10. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с. [Kozlov V., Azizov G., Gurova O. et al. *Laser Doppler flowmetry in the evaluation of the condition and disorders of blood microcirculation: a methodical manual for physicians*. Moscow, 2012. 32 p. (In Russ.)].
11. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin A., Sidorov V. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a guide for physicians*. Moscow: Medicine, 2005. 256 p. (In Russ.)].
12. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin A., Sidorov V. *Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity: a guide for doctors*. Moscow: Librokom, 2013. 496 p. (In Russ.)].
13. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А. и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 279–285. [Kulikov D., Glazkov A., Kovaleva Yu. i dr. Prospects of using laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279–285 (In Russ.)].
14. Лямина Н. П. и др. Эндогенная протекция на основе ишемического прекодиционирования: возможности защиты миокарда при эндovasкулярном и восстановительном лечении // Успехи соврем. естествознания. – 2015. – № 1–4. – С. 572–579. [Lyamina N. i dr. Endogenous protection on the basis of ischemic preconditioning: the possibility of protecting the myocardium with endovascular and restorative treatment. *Successes of modern natural science*. 2015;1–4:572–579 (In Russ.)].
15. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – № 11. – С. 64–74. [Markov H. Nitric oxide and atherosclerosis. Nitric oxide, dysfunction of the vascular endothelium and the pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiology*. 2009; 49(11):64–74 (In Russ.)].
16. Мелкумянц А. М. Механочувствительность артериального эндотелия. – Тверь: Триада, 2005. – 208 с. [Melkumyants A. *Mechanosensitivity of arterial endothelium*. Tver: Triada, 2005. 208 p. (In Russ.)].
17. Парфенов А. С Ранняя диагностика сердечных сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // Поликлиника. – 2012. – Т. 2. – С. 70. [Parfenov A. Early diagnosis of cardiovascular diseases using the hardware-software complex «Angioskan-01». *Polyclinic*. 2012;2:70. (In Russ.)].
18. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – 55 с. [Petrishchev N., Vlasov T. *Dysfunction of the endothelium. Causes, mechanisms, pharmacological correction*. SPb.: St. Petersburg State Medical University, 2003. 55 p. (In Russ.)].
19. Протопопов А. А., Усанов Д. А., Аверьянов А. П. и др. Состояние микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 22–27. [Protopopov A., Usanov D., Averyanov A. et al. The state of the microcirculatory bed in children with type 1 diabetes. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(2):22–27 (In Russ.)].
20. Сагайдачный А. А., Фомин А. В. Анализ временной производной температурной реакции пальцев рук на плечевую окклюзию и ее взаимосвязь с параметрами гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 63. – № 3. – С. 31–40. [Sagaidachnyi A., Fomin A. Analysis of the temporal derivative of the temperature reaction of the hands fingers on brachial occlusion and its relationship with the parameters of hemodynamics. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;63(3):31–40 (In Russ.)].
21. Сагайдачный А. А., Фомин А. В., Волков И. Ю. Предельные возможности современных тепловизоров, как инструмента для исследования колебаний периферического кровотока человека в различных диапазонах частот // Мед. физика. – 2016. – № 4. – С. 84–93. [Sagaidachnyi A., Fomin A., Volkov I. Limiting possibilities of modern thermal imagers as a tool for studying the oscillations of human peripheral blood flow in different frequency ranges. *Medical Physics*. 2016;4:84–93 (In Russ.)].
22. Сагайдачный А. А., Фомин А. В., Скрипаль А. В., Усанов Д. А. Температурные и гемодинамические эффекты при проведении окклюзионной пробы на верхних конечностях здоровых испытуемых: синхронность, вазоконстрикция, вазодилатация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 63. – № 4. – С. 27–34. [Sagaidachnyi A., Fomin A., Skripal A., Usanov D. Temperature and hemodynamic effects during occlusion test on the upper extremities of healthy subjects: synchronism, vasoconstriction, vasodilation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;63(4):27–34 (In Russ.)].
23. Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В., Усанов Д. А. Методика восстановления фотоплетизмограммы в диапазоне эндотелиальных и нейрогенных колебаний по результатам измерений температуры пальцев рук // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 22–28. [Sagaidachnyi A.,

- Skrupal A., Fomin A., Usanov D. Technique for restoring the photoplethysmogram in the range of endothelial and neurogenic oscillations according to the results of finger fingers temperature measurements. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(3):22–28 (In Russ.).
24. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Косякова Н. И., Чемерис Н. К. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека // *Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2005. – Т. 91. – № 10. – С. 1132–1137. [Tikhonova I., Tankanag A., Kosyakova N., Chemeris N. Age features of functioning of microcirculatory bed of human skin. *Russian Journal of Physiology named after I. M. Sechenov*. 2005;91(10):1132–1137 (In Russ.).]
25. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно-здоровых добровольцев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2009. – Т. 1. – № 29. – С. 31–35. [Tikhonova I., Tankanag A., Chemeris N. Dynamics of the amplitude of oscillations of peripheral blood flow in the process of development of post occlusive reactive hyperemia in conditionally healthy volunteers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2009;1(29):31–35 (In Russ.).]
26. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Протопопов А. А. и др. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу // *Саратов. науч.-мед. журн.* – 2009. – № 4. – С. 554–558. [Usanov D., Skripal A., Protoporov A. et al. Evaluation of the functional state of blood vessels from the analysis of the temperature response to the occlusal test. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;4: 554–558 (In Russ.).]
27. Федорович А. А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 15–25. [Fedorovich A. Noninvasive evaluation of vasomotor and metabolic function of microvascular endothelium in human skin. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(2):15–25 (In Russ.).]
28. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 49–60. [Fedorovich A. Functional state of regulatory mechanisms of microcirculatory blood flow in norm and with arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry data. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(1):49–60 (In Russ.).]
29. Чуйко Е. С. и др. Белки эритроцитов и мембраны у больных ишемической болезнью сердца: ответ на ишемическое воздействие // *Сибир. мед. журн.* – 2015. – Т. 138. – № 7. – С. 101–104. [Chuiiko E. et al. Proteins of erythrocytes and membranes in patients with ischemic heart disease: response to ischemic effects // *Siberian Medical Journal*. 2015;138(7):101–104 (In Russ.).]
30. Abdul-Ghani S, Fleishman A, Khaliulin I et al. Remote ischemic preconditioning triggers changes in autonomic nervous system activity: implications for cardioprotection. *Physiological reports*. 2017;5(3). e13085. Doi: 10.14814/phy2.13085.
31. Abramson DI (Ed.) *Circulation in the Extremities*. Academic Press. 1967; 229–259.
32. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93–100. Doi: 10.1161/01.CIR.79.1.93.
33. Agewall S, Doughty RN, Bagg W et al. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2001;21(1):9–14. Doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00302.x.
34. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Gul K et al. Relations between digital thermal monitoring of vascular function, the Framingham risk score, and coronary artery calcium score. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2008;2(6):382–388. Doi: 10.1016/j.jcct.2008.09.001.
35. Akhtar MW, Kleis SJ, Metcalfe RW, Naghavi M. Sensitivity of digital thermal monitoring parameters to reactive hyperemia. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2010;132(5):051005. Doi: 10.1115/1.4001137.
36. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235–1241. Doi: 10.1016/0735-1097(95)00327-4.
37. Antonios TFT et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33(4):998–1001. Doi: 10.1161/01.HYP.33.4.998.
38. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *The Journal of physiology*. 1902;28(3):220–231.
39. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension*. 2008;51:203–210. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101014.
40. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 2137–2141. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
41. Böttcher M, Madsen MM, Refsgaard J et al. Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation*. 2001;103(8):1109–1114. Doi: 10.1161/01.CIR.103.8.1109.
42. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*. 2000;87(10):840–844. Doi: 10.1161/01.RES.87.10.840.
43. Celermajer DS. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? *Circulation*. 2008;117(19):2428–2430. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.775155.
44. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. Doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
45. Cöhnheim J. *Untersuchungen ueber die Embolische Processe*. Hirschwald, Berlin. 1872.
46. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1995;268(4):H1397–H1404. Doi: 10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1397.
47. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257–265. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
48. Cook S, Hugli O, Egli M et al. Partial Gene Deletion of Endothelial Nitric Oxide Synthase Predisposes to Exaggerated High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Arterial Hypertension. *Diabetes*. 2004;53(8):2067–2072. Doi: 10.2337/diabetes.53.8.2067.
49. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow. *Circulation*. 2001;103(23):2773–2775. Doi: 10.1161/01.CIR.103.23.2773.

50. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE et al. Interrelationships among noninvasive measures of post-ischemic macro-and microvascular reactivity. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(2):427–432. Doi: 10.1152/jappphysiol.90431.2008.
51. Doshi SN, Payne N, Jones CJ et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clinical Science*. 2001;101(6):629–635. Doi: 10.1042/cs1010629.
52. Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN et al. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in the human forearm. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(4):1807–1814. Doi: 10.1152/jappl.1996.81.4.1807.
53. Errico C, Pierre J, Pezet S et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*. 2015;527(7579):499. Doi: 10.1038/nature16066.
54. Esper RJ et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):4. Doi: 10.1186/1475-2840-5-4.
55. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: new therapeutic targets? *Pharmacological Research*. 2004; 49(6):565–580. Doi: 10.1016/j.phrs.2003.10.017.
56. Frick P, Mizeva I, Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2015;21:1–7. Doi: 10.1016/j.bspc.2015.04.014.
57. Fronck A, Johansen K, Dilley RB, Bernstein EF. Ultrasonographically monitored postocclusive reactive hyperemia in the diagnosis of peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1973;48(1):149–152. Doi:10.1161/01.CIR.48.1.149.
58. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–376. Doi: 10.1038/288373a0.
59. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circulation research*. 1983;53(5):557–573. Doi: 10.1161/01.RES.53.5.557.
60. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 1995;75(6):67B–70B. Doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.006.
61. Gul KM, Ahmadi N, Wang Z et al. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment. *Vascular Medicine*. 2009;14(2):143–148. Doi: 10.1177/1358863X08098850.
62. Hanssler L, Hendricks O, Ranft J, Blank M. Reactive hyperemia after arterial occlusion: comparison of infrared telethermography and laser Doppler flowmetry. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 1995;24(2):148–154.
63. Hausenloy DJ, Kharbanda R, Schmidt M. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients presenting with an ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2015;36(29):1846–1848.
64. Henrich WL. The endothelium – a key regulator of vascular tone. *The American journal of the medical sciences*. 1991;302(5):319–328.
65. Higashi Y. Assessment of endothelial function. *International heart journal*. 2015;56(2):125–134. Doi: 10.1536/ihj.14-385.
66. Higashi Y, Yoshizumi M. New methods to evaluate endothelial function: method for assessing endothelial function in humans using a strain-gauge plethysmography: nitric oxide-dependent and-independent vasodilation. *Journal of pharmacological sciences*. 2003;93(4):399–404. Doi: 10.1254/jphs.93.399.
67. Janjua GMW, Hadia R, Guldenring D et al. Heart rate Variability Comparison Between Electrocardiogram, Photo-plethysmogram and Ballistic Pulse Waveforms at Fiducial Points. In *Precision Medicine Powered by pHealth and Connected Health*. Springer, Singapore. 2018;66:171–177. Doi: 10.1007/978-981-10-7419-6_29.
68. Jarm T, Kragelj R, Liebert A et al. Postocclusive reactive hyperemia in healthy volunteers and patients with peripheral vascular disease measured by three noninvasive methods. In *Oxygen Transport to Tissue XXIV*. Springer, Boston, MA. 2003;661–669. Doi: 10.1007/978-1-4615-0075-9_66.
69. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314–1319. Doi: 10.1161/01.CIR.91.5.1314.
70. Jones H, Hopkins N, Bailey TG et al. Seven-day remote ischemic preconditioning improves local and systemic endothelial function and microcirculation in healthy humans. *American journal of hypertension*. 2014;27(7):918–925. Doi: 10.1093/ajh/hpu004.
71. Kamshilin AA, Miridonov S, Teplov V et al. Photoplethysmographic imaging of high spatial resolution. *Biomedical Optics Express*. 2011;2(4):2996–1006. Doi: 10.1364/BOE.2.000996.
72. Kellogg DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *Journal of Applied Physiology*. 2006;100(5):1709–1718. Doi: 10.1152/jappphysiol.01071.2005.
73. Khan F, Patterson D, Belch JJ et al. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clinical Science*. 2008;115(9):295–300. Doi: 10.1042/CS20070431.
74. Koller A, Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1991;260(3):H862–H868. Doi: 10.1152/ajpheart.1991.260.3.H862.
75. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American heart journal*. 2003;146(1):168–174. Doi: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2.
76. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *Journal of internal medicine*. 2006;259(4):381–392. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01624.x.
77. Lewis T, Grant R. Observations Upon Reactive Hyperemia in Man. *Heart*. 1925;12(7.3).
78. Ley O, Dhindsa M, Sommerlad SM et al. Use of temperature alterations to characterize vascular reactivity. *Clinical physiology and functional imaging*. 2011;31(1):66–72. Doi: 10.1111/j.1475-097X.2010.00981.x.
79. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N et al. Nitroglycerine-Induced Vasodilation for Assessment of Vascular Function Significance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(6):1401–1408. Doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300934.
80. Matsuo S, Matsumoto T, Takashima H et al. The relationship between flow-mediated brachial artery vasodilation and coronary vasomotor responses to bradykinin: comparison with those to acetylcholine. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2004;44(2):164–170.
81. Miura H, Wachtel RE, Liu Y et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circulation*. 2001;103(15):1992–1998. Doi: 10.1161/01.CIR.103.15.1992.
82. Mizeva I, Di Maria C, Frick P et al. Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser Doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillations. *Journal of biomedical optics*. 2015;20(3):037007–037007. Doi: 10.1117/1.JBO.20.3.037007.
83. Monnik SH, Tio RA, Veeger NJ et al. Exercise-induced ischemia after successful percutaneous coronary intervention

is related to distal coronary endothelial dysfunction. *Journal of investigative medicine*. 2003;51(4):221.

84. Moro L, Pedone C, Mondì A. Effect of local and remote ischemic preconditioning on endothelial function in young people and healthy or hypertensive elderly people. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):750–752. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.046.

85. Mulinos MG, Shulman I. Vasoconstriction in the hand from a deep inspiration. *Am. J. Physiol.* 1939;125(2):310–322. Doi: 10.1152/ajplegacy.1939.125.2.310.

86. Naghavi M, Yen AA, Lin AW. New Indices of Endothelial Function Measured by Digital Thermal Monitoring of Vascular Reactivity: Data from 6084 Patients Registry. *International journal of vascular medicine*. 2016;2016(2016). Doi: 10.1155/2016/1348028.

87. Ninet J, Fronck A. Cutaneous postocclusive reactive hyperemia monitored by laser Doppler flux metering and skin temperature. *Microvascular research*. 1985;30(1):125–132. Doi: 10.1016/0026-2862(85)90044-5.

88. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of applied physiology*. 2006;101(2): 545–548. Doi: 10.1152/jappphysiol.01285.2005.

89. Przyklenk K, Whittaker P. Remote ischemic preconditioning: current knowledge, unresolved questions, and future priorities. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2011;16(3–4):255–259. Doi: 10.1177/1074248411409040.

90. Pyke KE, Hartnett JA, Tschakovsky ME. Are the dynamic response characteristics of brachial artery flow-mediated dilation sensitive to the magnitude of increase in shear stimulus? *J Appl Physiol*. 2008;105(1):282–292. Doi: 10.1152/jappphysiol.01190.2007.

91. Raitakari OT, Seale JP, Celermajer DS. Impaired vascular responses to nitroglycerin in subjects with coronary atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 2001;87(2):217–219.

92. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

93. Roustit M, Simmons GH, Baguet JP et al. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1576–1583.

94. Sagaidachnyi AA, Skripal AV, Fomin AV, Usanov DA. Determination of the amplitude and phase relationships between oscillations in skin temperature and photoplethysmography – measured blood flow in fingertips. *Physiological measurement*. 2014;35(2). Doi: 10.1088/0967-3334/35/2/153.

95. Sagaidachnyi AA, Fomin AV, Usanov DA, Skripal AV. Thermography – based blood flow imaging in human skin of the hands and feet: A Spectral – Filtering Approach. *Physiological measurement*. 2017;38(2):272. Doi: 10.1088/1361-6579/aa4eaf.

96. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–1906. Doi: 10.1161/01.CIR.101.16.1899.

97. Scully CG, Lee J, Meyer J et al. Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2012;59(2):303–306. Doi: 10.1109/TBME.2011.2163157.

98. Seifalian AM, Stansby G, Jackson A et al. Comparison of laser Doppler perfusion imaging, laser Doppler flowmetry, and thermographic imaging for assessment of blood flow in human skin. *European journal of vascular surgery*. 1994;8(1):65–69. Doi: 10.1016/S0950-821X(05)80123-9.

99. Selvaraj N, Jaryal AK, Santhosh J et al. Monitoring of reactive hyperemia using photoplethysmographic pulse amplitude and transit time. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2009;23(5):315–322. Doi: 10.1007/s10877-009-9199-3.

100. Selvaraj N, Jaryal A, Santhosh J et al. Assessment of heart rate variability derived from finger-tip photoplethysmography as compared to electrocardiography. *Journal of medical engineering & technology*. 2008;32(6):479–484. Doi: 10.1080/03091900701781317.

101. Stikbakke E, Mercer JB. An Infrared Thermographic And Laser Doppler Flowmetric Investigation of Skin Perfusion In The Forearm and Finger Tip Following A Short Period of Vascular Stasis. *Thermology international*. 2008;18:107–111.

102. Strucl M, Peterec D, FINDERLE Z, MAYER J. Pressure sensitivity of flow oscillations in postocclusive reactive skin hyperemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1994;266(5):H1762–H1768.

103. Svensson H, Jönsson BA. Laser Doppler flowmetry during hyperaemic reactions in the skin. *International journal of microcirculation, clinical and experimental*. 1988;7(1):87–96.

104. Takase B, Uehata A, Akima T et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1998; 82(12):1535–1539. Doi: 10.1016/S0002-9149(98)00702-4.

105. Tarján J, Nagy L, Kovács I et al. Flow mediated change of finger-tip-temperature in patients with high cardiovascular risk. *Cardiology Hungarica*. 2005;35:11–16.

106. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2004;50(1):73–78. Doi: 10.1016/j.vascn.2004.02.002.

107. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2005; 52(2):286–292. Doi: 10.1016/j.vascn.2004.11.003.

108. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA et al. Heterogeneity in conduit artery function in humans: impact of arterial size. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1927–H1934.

109. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;300(1):H2–H12. Doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.

110. Tibirica E. et al. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvascular research*. 2007;73(2):107–112. Doi: 10.1016/j.mvr.2006.11.004.

111. Vainer BG, Markel AL. Systemic vascular response to brachial arteries crossclamping may prognosticate the outcome of remote ischemic preconditioning. *Medical hypotheses*. 2015;84(4):298–300. Doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.013.

112. Vainer BG, Morozov VV. Infrared Thermography-based Biophotonics: Integrated Diagnostic Technique for Systemic Reaction Monitoring. *Physics Procedia*. 2017;86:81–85. Doi: 10.1016/j.phpro.2017.01.025.

113. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5): 546–549. Doi: 10.1161/hc0502.104540.

114. Volkov MV, Kostrova DA, Margaryants NB et al. Evaluation of blood microcirculation parameters by combined use of laser Doppler flowmetry and videocapillaroscopy methods. *Proc. SPIE 10336, Saratov Fall Meeting 2016: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVIII*. Doi: 10.1117/12.2267955.

115. Wang CZ, Zheng YP. Comparison between reflection-mode photoplethysmography and arterial diameter change detected by ultrasound at the region of radial artery. *Blood pressure monitoring*. 2010;15(4):213–219. Doi: 10.1097/MBP.0b013e328338aada.

116. Webb RC, Bonifas AP, Behnaz A et al. Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nature Materials*. 2013;12:938–944. doi: 10.1038/nmat3755.

117. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Current atherosclerosis reports*. 2001;3(6):446–455. Doi: 10.1007/s11883-001-0034-7

118. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(2):504–510. Doi: 10.1152/jappphysiol.00254.2003.

119. Wood JE, Litter J, Wilkins RW. The mechanism of limb segment reactive hyperemia in man. *Circulation research*. 1955;3(6):581–587. Doi: 10.1161/01.RES.3.6.581.

120. Zahedi E, Jaafar R, Ali MM et al. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation. *Physiological measurement*. 2008;29(5):625. Doi: 10.1088/0967-3334/29/5/008.

Информация об авторе

Сагайдачный Андрей Александрович – канд. физ.-мат. наук, доцент ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского» МЗ РФ, e-mail: andsag@yandex.ru.

Author information

Sagaidachnyi Andrey Al. – Ph.D., Associate Professor, Saratov State University, e-mail: and-sag@yandex.ru.