ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 18, №1

2019

УДК 616-71

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

© Васильев П.В.[1, 2], Ерофеев Н.П.[1], Шишкин А.Н.[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

[2]Городская больница святого великомученика Георгия, Россия, 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., 1

Резюме

Цель. Проведение анализа преимуществ и недостатков использования средних и максимальных амплитуд частотных диапазонов в определении спектральных показателей лазерной допплеровской флоуметрии.

Методика. В исследование были включены 20 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 20 пациентов без сахарного диабета. У каждого пациента выполнялась 5-минутная регистрация ЛДФ-граммы. Спектральные показатели рассчитывались двумя способами: с использованием средних и максимальных амплитуд определённых частотных диапазонов.

Результаты. В обеих группах при сравнении величин вклада медленных флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций при использовании максимальных амплитуд были получены достоверно более низкие значения (p<0,05). В то же время, значения вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления в обеих группах при использовании максимальных амплитуд были значимо выше (p<0,05). Снижение вклада медленных флаксмоций и индекса флаксмоций отражает дисфункцию микроциркуляции. Таким образом, для повышения чувствительности ЛДФ-диагностики представляется более выгодным использовать максимальные амплитуды. Однако дифференцирующим признаком микроциркуляторной дисфункции по диабетическому типу является преобладание вклада дыхательных флаксмоций над вкладом пульсовых флаксмоций. Поэтому для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии целесообразны методики, позволяющие получить более высокие значения вклада дыхательных и более низкие – пульсовых флаксмоций, что и получается при использовании средних амплитуд.

Заключение. Сделаны выводы о том, что наибольшим потенциалом по выявлению дисфункции микроциркуляторного кровотока обладают методики расчёта, использующие максимальные амплитуды характеристичных частотных диапазонов ЛДФ-спектра. Использование средних амплитуд частотных диапазонов ЛДФ-спектра может улучшить возможности дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии. Таким образом, при разработке алгоритмов применения ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции представляется целесообразным рассмотреть возможность одновременного использования как максимальных, так и средних амплитуд для повышения чувствительности и специфичности ЛДФ-диагностики.

Ключевые слова: лазерная допплеровская флоуметрия, микроциркуляция, спектральный анализ, средние и максимальные амплитуды

THE USE OF DIFFERENT METHODS FOR DETERMINING THE SPECTRAL PARAMETERS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Vasilev P.V.[1, 2], Erofeev N.P.[1], Shishkin A.N.[1]

[1]St. Petersburg University, 7-9, Universitetskaja emb., 199034, Saint-Petersburg, Russia

[2]St. Georgiy City Hospital, 1, Severnij pr., 194354, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To analyze the advantages and disadvantages of using the average and maximum amplitudes of the frequency ranges in the determination of the spectral parameters of laser Doppler flowmetry.

Methods. The study included 20 patients with type 2 diabetes mellitus and 20 patients without diabetes mellitus. Each patient underwent 5-minute registration of LDF. Spectral indices were calculated in two ways: using the average and maximum amplitudes of certain frequency ranges.

Results. In both groups, significantly lower values of the contribution of slow-wave flaxmotions, respiratory flaxmotions and flaxmotion index were obtained using maximum amplitudes ($p < 0.05$). At the same time, values of pulse flaxmotions contribution and intravascular resistance in both groups were significantly higher when using maximum amplitudes ($p < 0.05$). The decrease in the contribution of slow-wave flaxmotions and flaxmotion index reflects dysfunction of microcirculation. Thus, to increase the sensitivity of LDF diagnostics, it seems more advantageous to use maximum amplitudes. However, the differentiating symptom of microcirculatory dysfunction according to the diabetic type is the predominance of the contribution of respiratory fluxmotions over the pulse flaxmotions. Therefore, for the differential diagnosis of diabetic microangiopathy, it is reasonable to use methods that allow one to obtain higher values of the contribution of respiratory and lower values of pulse flaxmotion, which is obtained by using medium amplitudes.

Conclusion. Calculation methods using the maximum amplitudes of the characteristic frequency ranges of the LDF spectrum have the greatest potential for identifying dysfunction of the microcirculatory blood flow. In contrast, average amplitudesusing methods can improve the differential diagnosis of diabetic microangiopathy. Thus, it seems reasonable to consider the possibility of using both maximum and average amplitudes simultaneously to increase the sensitivity and specificity of LDF diagnostics for using LDF in the diagnosis of microcirculation disorders.

Keywords: laser Doppler flowmetry, micricirculation, spectral analysis, average and maximum amplitudes

Введение

Разработка новых методов диагностики сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа актуальна по многим причинам. В 2014 г., по данным Международной федерации диабета, в мире насчитывалось 386,67 млн. больных сахарным диабетом в возрасте 20-79 лет (1/12 населения Земли), а к 2035 г. прогнозируемый прирост заболеваемости составит 205 млн. [9]. В России с 1994 по 2010 г. число пациентов, страдающих сахарным диабетом, увеличилось почти вдвое (с 8 до 13 млн. человек). Совершенствование методов лечения пациентов с сахарным диабетом способствовало увеличению продолжительности их жизни, в связи с чем в настоящее время особое значение приобрела проблема профилактики и лечения поздних (хронических) осложнений сахарного диабета [2, 6], в первую очередь, связанных с поражением сосудистого русла. Было показано, что 60-85% смертности данных пациентов обусловлено сосудистыми осложнениями [5, 10].

Наиболее универсальным процессом, специфичным для сахарного диабета, вызывающим поражение различных органов-мишеней, является диабетическая микроангиопатия. Дисфункция микроциркуляции неизбежно приводит к возникновению недостаточности трофики органов и тканей, снижению адаптационных резервов и общей органной дисфункции. В связи с этим важным мероприятием вторичной профилактики является своевременная диагностика и лечение микроциркуляторных расстройств, а актуальной становится разработка методов прижизненной оценки структурно-функциональных изменений в системе микроциркуляции. В этом отношении представляет интерес изучить возможности такого метода, как лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ).

В настоящее время метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) интенсивно используется в диагностике диабетической микроангиопатии [7, 8]. Основной методикой обработки результатов исследования является спектральный анализ ЛДФ-граммы с помощью вейвлет-анализа. Данная методика позволяет построить амплитудно-частотный спектра ЛДФ-сигнала и выявить характерные группы колебаний (гармоники) в определённых диапазонах частот. Амплитуды данных гармоник позволяют судить о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. На основе полученных амплитуд гармоник рассчитываются разнообразные диагностические индексы и коэффициенты. Существующие алгоритмы расчёта спектральных показателей основаны на 2 принципиальных концепциях: использования среднего или максимального значения амплитуды колебаний в соответствующих частотных диапазона.

Целью работы было проведение сравнительного анализа преимуществ и недостатков использования средних и максимальных амплитуд в расчёте спектральных показателей лазерной допплеровской флоуметрии.

Методика

Исследования проводились на базе городской больницы Св. великомученика Георгия. В исследование были включены 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) с синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2 типа (основная группа) и 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) без сахарного диабета (группа сравнения). Возраст обследуемых составлял 58-75 лет, межгрупповых различий по возрасту не наблюдалось. Продолжительность заболевания сахарным диабетом в основной группе составляла в среднем 7 лет. Все обследованные пациенты также страдали артериальной гипертензией 2 степени.

Лазерная допплеровская флоуметрия проводилась с помощью диагностической системы Biopac LDF 100C (Biopac instruments, США). В данной системе в качестве источника зондирующего излучения применяется лазер с длиной волны 830±10 нм. У каждого пациента выполнялась 10-минутная регистрация ЛДФ-граммы в положении лёжа на спине. Датчик модели TSD 140 8×17 мм размещался на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневого промежутка, на удалении от проекционных линий крупных артерий.

После записи ЛДФ-граммы выполнялось построение амплитудно-частотных спектров и расчёт спектральных показателей двумя способами: с использованием средних и максимальных амплитуд определённых частотных диапазонов. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: медленноволновые флаксмоции – 0,05-0,2 Гц, область дыхательных флаксмоций – 0,2-0,4 Гц, область пульсовых флаксмоций – 0,8-1,6 Гц. За основу для расчёта показателей использовалась методика, предложенная В.И. Козловым [3].

Рассчитывались следующие показатели: вклад медленных флаксмоций (vLF) (0,05-0,2 Гц); вклад быстрых (дыхательных) флаксмоций (vHF) (0,2-0,4 Гц); вклад пульсовых флаксмоций (vCF) (0,8-1,6 Гц); индекс флаксмоций и внутрисосудистое сопротивление.

Вклад соответствующего частотного диапазона (v: vLF, vHF, vCF) определялся как процентное отношение квадрата амплитуды данного диапазона (A) к общей мощности спектра (M), представляющей собой сумму квадратов амплитуд по 3 диапазонам.

$$M = A^2_{LF} + A^2_{HF} + A^2_{CF} \qquad v = A^2 / M * 100\%$$

Индекс флаксмоций (ИФМ, FMI) является показателем соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока и определяется по соотношению средних амплитуд флаксмоций: ИФМ = $A_{LF} / (A_{HF} + A_{CF})$. Данный показатель характеризует общую эффективность регуляции микроциркуляции.

Для расчёта величины внутрисосудистого сопротивления (R) используется величина флакса (σ) – среднеквадратичного отклонения величины показателя перфузии в исходном ЛДФ-сигнале. Внутрисосудистое сопротивление рассчитывается как соотношение суммы амплитуд быстрых и пульсовых флаксмоций и средней величины флакса: $R = (A_{HF} + A_{CF}) / \sigma$.

Графические данные представлены в виде диаграмм типа «ящик с усами», соответствующих медиане, 25, 75, 1 и 99 процентилям.

Статистический анализ проводился с помощью парного критерия Уилкоксона в пакете программ GraphPad Prism 6. Соответствие распределений нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Внутри каждой группы было проведено сравнение значений показателей амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы. В основной группе при сравнении величин вклада медленных флаксмоций, быстрых (дыхательных) флаксмоций и индекса флаксмоций достоверно более низкие значения ($p<0,05$) данных показателей были получены при расчёте с использованием максимальных амплитуд (рис. 1).

Аналогичные соотношения показателей наблюдались и у пациентов группы сравнения – значения данных показателей были достоверно ниже при использовании максимальных амплитуд ($p<0,05$) (рис. 2).

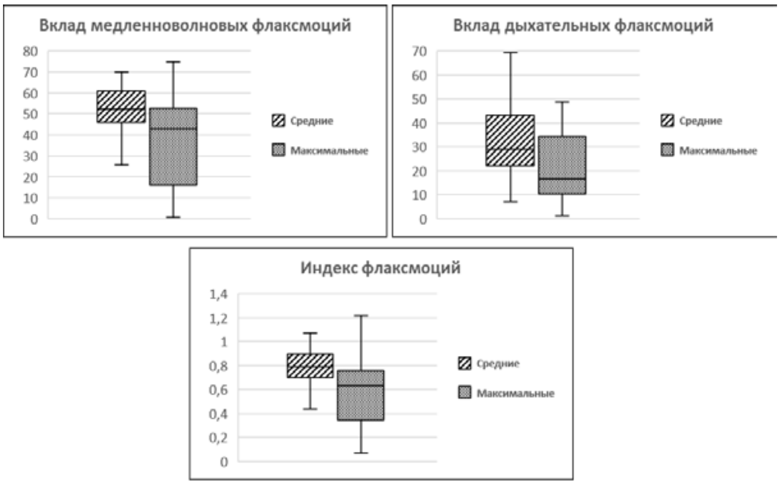

Рис. 1. Показатели вклада медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов основной группы, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p<0,05$)

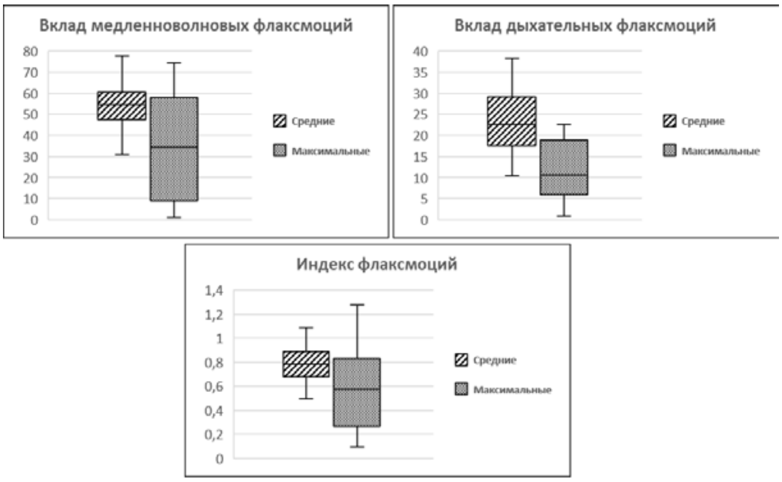

Рис. 2. Показатели вклада медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p<0,05$)

Диаметрально противоположная картина была обнаружена при сравнении значений вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления: в обеих группах значения данных показателей при использовании максимальных амплитуд были значимо выше, чем при использовании средних ($p<0,05$) (рис. 4, 5).

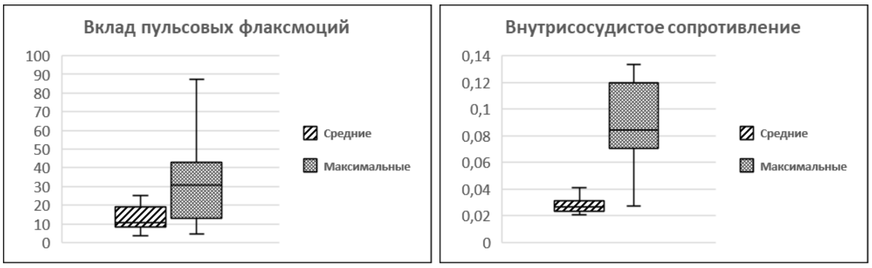

Рис. 3. Показатели вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p<0,05$)

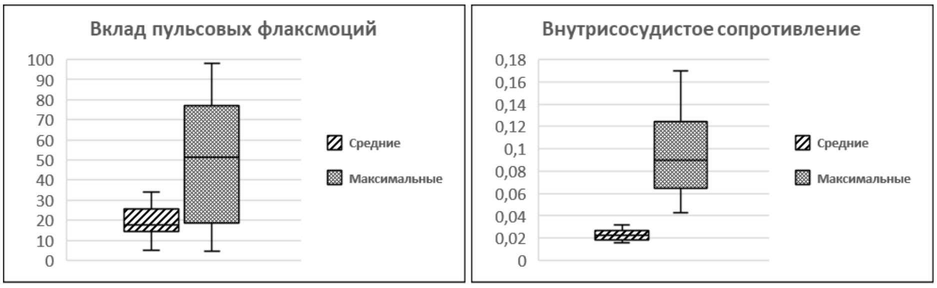

Рис. 4. Показатели вклада пульсовых флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления медленноволновых флаксмоций, дыхательных флаксмоций и индекса флаксмоций у пациентов группы сравнения, рассчитанные с использованием средних и максимальных амплитуд. Различия статистически значимы ($p<0,05$)

Обсуждение результатов исследования

Большинство существующих работ по использованию ЛДФ в диагностике сахарного диабета описывают методики определения спектральных показателей ЛДФ, в которых в качестве амплитудного показателя используется максимальная частота соответствующей частотной гармоники [3, 4, 7, 8]. При этом производится нормирование полученных амплитуд, относительно либо величины среднеквадратичного отклонения (флакса), либо показателя перфузии [4].

В наших предыдущих работах при использовании средних амплитуд было показано, что диагностическими критериями диабетической микроангиопатии является снижение вклада медленных флаксмоций, и индекса флаксмоций, повышение вклада быстрых (дыхательных) флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления [1]. Снижение вклада медленных флаксмоций и индекса флаксмоций отражает дисфункцию местных механизмов модуляции микроциркуляции и дисбаланс регуляторных факторов микроциркуляторного кровотока. Эти данные согласуются с результатами исследований, выполненных с использованием методик, основанных на максимальных амплитудах пиков [3, 7, 8]. На фоне этого отмечается рост внутрисосудистого сопротивления кровотоку. Представляется целесообразным использовать такую методику, которая позволит как можно раньше выявить изменения, характерные для дисфункции микроциркуляции. Таким образом, для повышения чувствительности потенциального метода диагностики диабетической микроангиопатии представляется более выгодным применять методики с использованием максимальных амплитуд – для более раннего выявления снижения соответствующих спектральных показателей.

Однако аналогичные изменения показателей вклада медленных флаксмоций и индекса флаксмоций отмечались и у пациентов с гипертонической болезнью, но без сахарного диабета. Дифференцирующим признаком ведущей дисфункции микроциркуляции по диабетическому типу было преобладание вклада дыхательных флаксмоций над вкладом пульсовых флаксмоций [1]. Данный феномен может быть отображением нарушений венозного оттока с явлениями стаза [4]. В то же время у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и без диабета отмечалось преобладание вклада пульсовых флаксмоций. Это может быть объяснено ремоделингом стенки артериол в рамках патогенеза гипертонической болезни с уменьшением числа миоцитов в t. media, снижением податливости (compliance) сосудистой стенки и повышением её жёсткости [1]. В таком случае, для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии имеет смысл применять методики, позволяющие получить более высокие значения вклада быстрых (дыхательных) и более низкие – пульсовых флаксмоций. Применение подобных методик может способствовать повышению специфичности лазерной допплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии. Следовательно, в этом случае предпочтительным является использование методики расчёта спектральных показателей с использованием средних амплитуд.

Выводы

1. Наибольшим потенциалом по выявлению дисфункции местных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока обладают методики расчёта спектральных показателей, использующие максимальные амплитуды частотных диапазонов ЛДФ-спектра.

2. Использование средних амплитуд частотных диапазонов ЛДФ-спектра может улучшить возможности дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии.
3. При разработке алгоритмов применения ЛДФ в диагностике расстройств микроциркуляции представляется целесообразным рассмотреть возможность одновременного использования как максимальных, так и средних амплитуд, для повышения чувствительности и специфичности ЛДФ-диагностики.

Литература (references)

1. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П., Бубнова Н.А., Пчелин И.Ю. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – №4. – С. 28-33. [Vasilev P.V., Shishkin A.N., Erofeev N.P., Bubnova N.A., Pchelin I.Y. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* Regional Blood Circulation and Microcirculation. – 2015. – N4. – P. 28-33. (in Russian)]
2. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 111-116. [Demidova T.Y. *Saharnyj diabet.* Diabetes Mellitus. – 2010. – N3. – P. 111-116. (in Russian)]
3. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. – М., 2012. – 32 с. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostoyaniya i rasstrojstv mikrocirkulyacii krovi.* Laser Doppler Flowmetry in Assessment of Microcirculation Conditions and Disorders. – Moscow, 2012. – 32 p. (in Russian)]
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: издательская группа URSS, 2014. – 498 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funkcional`naya diagnostika sostoyaniya mikrocirkulyatorno-tkanevy`x sistem: Kolebaniya, informaciya, nelinejnost`.* Functional diagnosis of tissue microcirculatory systems condition: Oscillations, information, nonlinearity. Guidelines for physicians. – Moscow: URSS, 2014. – 498 p. (in Russian)]
5. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, 2002. – 240 с. [Saltykov B.B., Paukov V.S. *Diabeticheskaya mikroangiopatiya.* Diabetic Microangiopathy. – Moscow: Medicina, 2002. – 240 p. (in Russian)]
6. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Казаков И.В. Результаты оценки лечебно-диагностической помощи больным сахарным диабетом по данным проспективных исследований // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 21-24. [Suncov Y.I., Maslova O.V., Kazakov I.V. *Saharnyj diabet.* Diabetes mellitus. – 2010. – N3. – P. 21-24. (in Russian)]
7. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J., Lee C.H. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects // Lasers in Medical Sciences. – 2017. – V.32. – P. 327-334.
8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // Microvascular Research. – 2018. – V.115. – P. 1-7.
9. International Diabetes Federation. IDFDiabetes Atlas update poster, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
10. Standl E., Balletshofer B., Dahl B. et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDV: the Munich general practitioner project // Diabetologia. – 1996. – V.39, N12. – P. 1540-1545.

Информация об авторах

Васильев Петр Валерьевич – аспирант кафедрs факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-терапевт СПб ГБУЗ «Городская больница св. великомученика Георгия». E-mail: petvasil@mail.ru

Ерофеев Николай Павлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: proffnp@list.ru

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: alexshishkin@bk.ru