

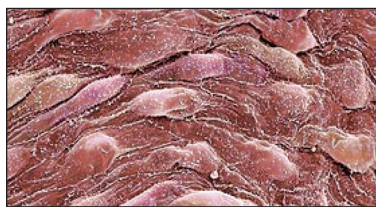
Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний

А.С. Парфёнов, доктор медицинских наук
ООО "АнгиоСкан", Москва

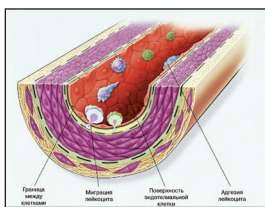
Изучение функции эндотелия (клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, а также полостей сердца) и установление его ведущей роли в патогенезе (развитии) таких широко распространённых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов мозга и нижних конечностей, гипертоническая болезнь, диабет и др. диктует необходимость создание простого неагрессивного (неинвазивного) теста.

Монослой эндотелиальных клеток (рис. 1) располагается на границе, отделяющей текущую по сосудам кровь от других структур артерии. В настоящее время установлено, что все факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний оказывают неблагоприятное воздействие на эндотелий. Оценка состояния эндотелиальных клеток является показателем ("барометром") вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. При этом чрезвычайно важным является сохранение способности эндотелия синтезировать оксид азота, который рассматривается в качестве "антиатерогенной" молекулы.

Все существующие методы изучения состояния эндотелия можно разделить на три группы:



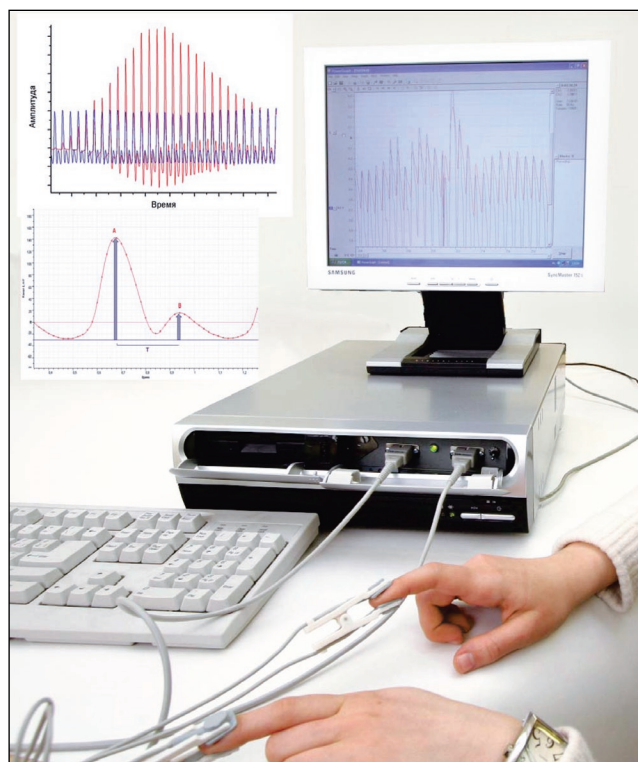
а



б

Рис. 1

а – Микрофотография эндотелиального слоя (электронная микроскопия);
б – схема артерии мышечного типа



- 1) инвазивные методы (ангиография с внутриа- артериальным введением ацетилхолина);
- 2) неинвазивные методы (наиболее распростра- нена ультразвуковая визуализация участка плече- вой артерии до и после её пережатия – окклюзии);
- 3) оценка биохимических маркеров.

Последовательность выполнения неинвазив- ного теста состоит из следующих шагов:

- а) регистрация исходного диаметра артерии до её окклюзии;
- б) пережатие плечевой артерии окклюзионной манжетой на 5 мин, при этом давление в манжете выше систолического давления;

в) после снятия давления в манжете повторная регистрация диаметра артерии.

С физиологических позиций этот тест можно описать следующим образом. После снятия давления в окклюзионной манжете резко увеличивается скорость кровотока (на 300...800% от исходной). Такой кровоток иначе называют пульсовой волной. При увеличении скорости потока крови в плечевой артерии возрастает напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиальных клеток. Это напряжение приводит к активации синтеза оксида азота эндотелиальными клетками. Локальное увеличение концентрации оксида азота оказывает своё воздействие на гладкомышечный тонус артерии, приводя к увеличению диаметра сосуда. Таким образом, ультразвуковой тест регистрирует индуцируемую потоком дилатацию плечевой артерии. Прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии составляет 5...15%, при этом диаметр плечевой артерии колеблется в пределах 4 мм (рис. 2). Чрезвычайно важно отметить, что регистрацию диаметра артерии необходимо выполнять в определённую фазу сердечного цикла при неизменной позиции УЗ датчика и постоянном усилии его прижима к телу во время 5-минутной окклюзии.

В настоящее время ультразвуковая визуализация плечевой артерии в ходе окклюзионного теста считается "золотым стандартом" среди имеющихся неинвазивных методов оценки эндотелия. Однако сложность соблюдения всех необходимых условий при проведении теста приводят к большой зависимости его результатов от квалификации оператора [4].

В последнее время появился большой интерес к применению фотоплетизмографии (т.е. регистрации пульсовой волны с помощью оптопары) для оценки вазомоторного эффекта (рис. 3), про-

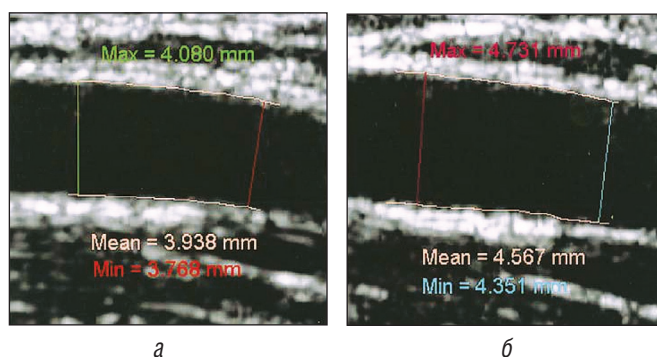


Рис. 2

Результаты ультразвукового теста оценки функции эндотелия: а – исходный диаметр; б – диаметр после окклюзионной пробы

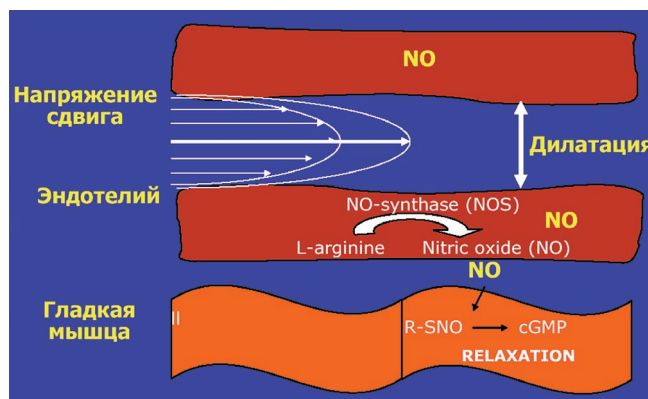


Рис. 3

Схема динамики расширения артерии (вазомоторики) в ходе выполнения пробы

являющегося в ходе окклюзии оксида азота [5, 6]. Фотоплетизмографический (ФПГ) сигнал формируется благодаря изменению пульсового объема кровотока, которое сопровождается увеличением оптической плотности измеряемого участка.

Увеличение оптической плотности определяется пульсовыми локальными изменениями количества гемоглобина. Оптический сенсор работает в ближне-инфракрасной области спектра – полоса прозрачности биологической ткани. Наиболее удобное место для расположения ФПГ датчика при проведении окклюзионной пробы – палец руки. В формировании ФПГ сигнала (рис. 4, 5, 6) принимает участие преимущественно пульсовая динамика изменений диаметра пальцевых артерий.

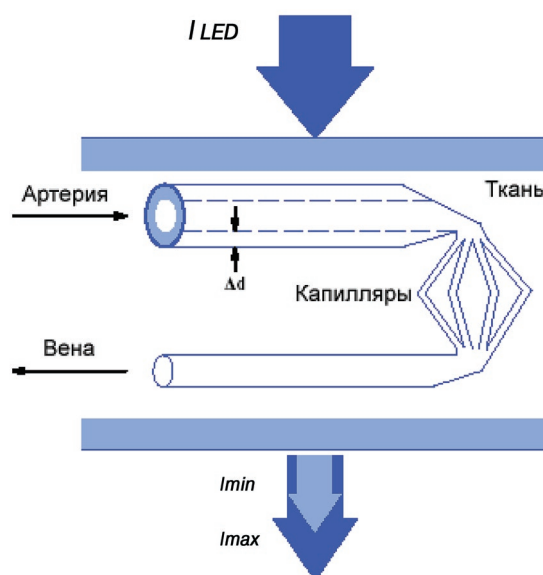


Рис. 4

Схема формирования фотоплетизмографического сигнала. I_{LED} – интенсивность излучения светодиода; I_{max} и I_{min} – величины потока фотонов в зависимости от фазы сердечной деятельности

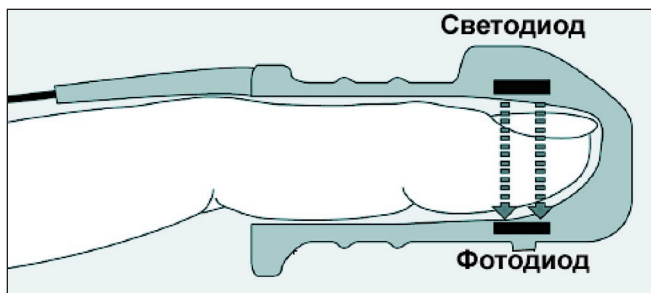


Рис. 5
У Схема расположения пальца в оптическом датчике

Для исключения влияния системного изменения тонуса пальцевых артерий во время проведения окклюзионного теста используется двухканальная система регистрации ФПГ сигнала.

Форма пульсовой волны объема (рис. 7), которую регистрирует оптический датчик, определяется сократительной способностью левого желудочка сердца и вязко-эластичными свойствами крупных проводящих артерий [7, 8]. Максимальное влияние на формирование сигнала оказывают эластичные свойства аорты [9].

Чёрным цветом выделена пульсовая волна объема, которая сформирована прямой волной (синий цвет) и отражённой волной (коричневый цвет). Прямая волна определяется систолическим объемом и эластичностью аорты. Отражённая волна возникает в области бифуркации аорты и она движется назад в направлении сердца. При сохранении эластичных свойств аорты, отражённая волна достигает сердца во время диастолы и тем самым улучшает перфузию миокарда. В случаях ухудшения эластичности аортальной стенки скорость распространения пульсовой волны увеличивается и отражённая волна приходит во время систолы, увеличивая тем самым нагрузку на левый желудочек. Одновременно с уве-

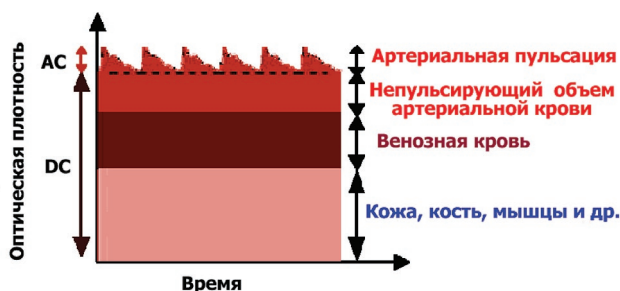


Рис. 6
У Схема формирования фотоплетизмографического сигнала:
DC – постоянная составляющая оптической плотности тканей;
AC – переменная составляющая, определяемая прохождением пульсовой волны

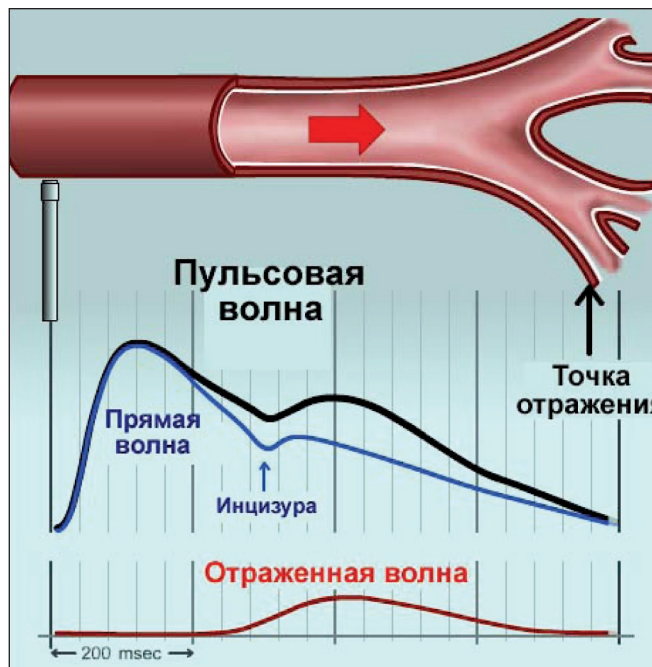


Рис. 7
У Схема формирования пульсовой волны объема (инцизура – момент захлопывания аортального клапана)

личением посленагрузки происходит рост пульсового давления, что является дополнительным фактором риска [10].

Предлагаемый метод и разработанный на его основе прибор позволяют проводить измерение состояния эластичности (или её антипода – ригидности) крупных проводящих артерий, состояние сосудистого тонуса мелких мышечных артерий и артериол и проводить оценку функции эндотелия.

Измерение артериальной ригидности и сосудистого тонуса

Предлагаемый прибор проводит измерение артериальной ригидности и сосудистого тонуса на основе контурного анализа пульсовой волны объема, зарегистрированной с помощью инфракрасного датчика. Зарегистрированный сигнал отражает состояние циркуляции крови в аорте и всей артериальной системе. Это чрезвычайно простой и быстрый тест, основанный на прямой зависимости скорости распространения пульсовой волны и артериальной ригидности.

Измерение времени прохождения пульсовой волны по артериальной системе является простым и в тоже время точным методом оценки состояния артериальной стенки крупных сосудов. Форма пульсовой волны, зарегистрированная с концевой фаланги пальца, взаимосвязана со ско-

ростью распространения пульсовой волны по артериальному дереву. Регистрируемый сигнал не зависит от локальных сосудистых изменений лоцируемой области, но он полностью определяется состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом. Именно этот феномен лежит в основе функционирования прибора – неинвазивного инструмента для оценки состояния артериального русла.

Оценка эндотелиальной функции

Прибор представляет собой двухканальное устройство, позволяющее регистрировать пульсовую волну с пальцев обеих рук. Он в состоянии постоянно отслеживать сигнал во время проведения окклюзионной пробы. Окклюзия выполняется путём пережатия плечевой артерии с помощью манжеты стандартного тонометра. Для пережатия плечевой артерии в манжете создаётся

давление, превышающее систолическое на 50 мм рт.ст. Продолжительность окклюзии составляет 5 мин. Вся динамика изменений сигнала регистрируется (рис. 8). Основой теста оценки эндотелия является явление локального снижения тонуса артерий при развитии реактивной гиперемии. После снятия окклюзии в артериях резко увеличивается скорость кровотока. Увеличенный кровоток инициирует в эндотелиальных клетках синтез оксида азота, который воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов сопровождается увеличением амплитуды пульсовой волны. Таким образом, оценка состояния эндотелия определяется по приросту величины амплитуды пульсовой волны до и после окклюзии. В ситуации, когда эндотелиальные клетки в состоянии продуцировать оксид азота, наблюдается выраженный при-

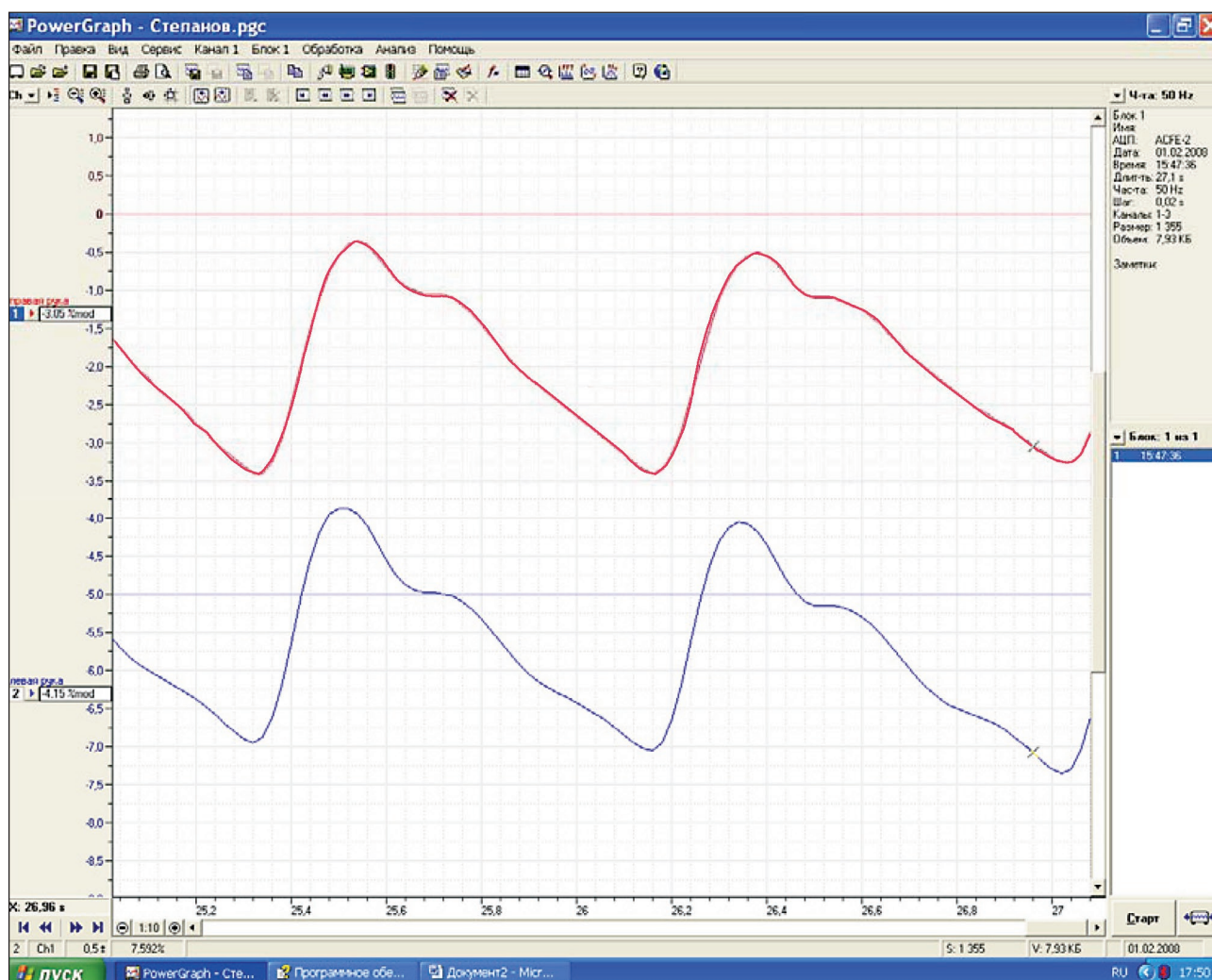


Рис. 8
Внешний вид интерфейса программы PowerGraph

рост амплитуды сигнала (в 1,5...2 раза). При нарушении функции эндотелия амплитуда сигнала остаётся без изменений.

Работа с программным обеспечением

Работа предлагаемого прибора поддерживается стандартной программой PowerGraph.

Интерфейс программы. Главное окна программы PowerGraph состоит из функциональных частей, показанных на рис. 9.

В дальнейшем при работе с программой оператору потребуются разделы меню **Анализ** и **Обработка**.

Графический дисплей содержит графики всех записанных данных в виде последовательности блоков. Для лучшего понимания работы графического дисплея можно представить его в качестве ленты самописца, содержащей координатную сетку и графики каналов. Графический дисплей позволяет выделять любую область данных внутри блока для редактирования и анализа. При перемещении курсора мыши над графическим дисплеем, по каждому из графиков перемещается маркер, указывающий соответствующую точку данных. Численное значение амплитуды сигнала в точке под маркером отображается на шкале амплитуды.

Шкала амплитуды содержит специальные кнопки управления каналами и графиками, имеющими цветовую маркировку. Слева от кнопки графика указывается номер канала, сверху – название канала, справа – масштаб шкалы для данного канала или текущее значение амплитуды сигнала под маркером. Шкала амплитуды позволяет с помощью мыши изменять положение каждого графика по вертикали.

Шкала времени содержит ось времени и горизонтальную полосу прокрутки, позволяющую пролистывать вперёд и назад ленту записи. Слева от полосы прокрутки расположены кнопки, с помощью которых можно изменять масштаб шкалы времени. Для каждого блока на оси времени также указывается его порядковый номер.

Область выделения используется для редактирования данных, обработки и анализа сигналов, а также для экспорта данных в различных файловых форматах. Программа позволяет вы-

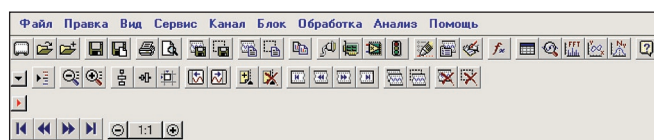


Рис. 9
Панель инструментов программы

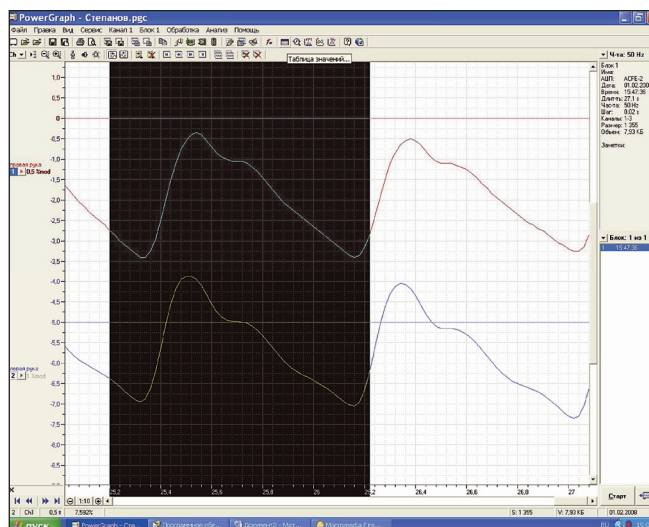


Рис. 10
Вид интерфейса программы в режиме выделения единичного комплекса для дальнейшего анализа

делять произвольный участок данных внутри блока. Для этого необходимо переместить курсор внутри блока при нажатой левой кнопке мыши. Выделенный участок заливается черным цветом (рис. 10). После чего следует переходить в раздел меню **Анализ сигнала**.

Окно **Анализ сигнала** даёт возможность работать с данными в увеличенном масштабе, анализировать и редактировать отдельные участки сигнала, а также проводить дополнительные графические построения (проекции, касательные и др.).

Графический дисплей окна **Анализ сигнала** аналогичен графическому дисплею главного окна программы, но содержит график только одного канала в одном блоке (рис. 11). Выбор канала осуществляется в списке **Ch**, расположенном в верхней правой части окна.

Графический дисплей окна **Анализ сигнала** позволяет изменять масштаб шкалы X только в сторону увеличения (от 1:1 до 1:100). При увеличении масштаба шкалы X (начиная с 1:5) на графике отображаются маркеры отдельных значений сигнала.

Графические инструменты

Графические инструменты окна **Анализ сигнала** используются для проведения дополнительных графических построений, облегчающих визуальную обработку и анализ данных. Принцип работы графических инструментов заключается в построении на графике прямых линий, характеризующих те или иные параметры исходной кривой: уровень амплитуды сигнала, положение точки на оси времени, угол наклона кривой и др.

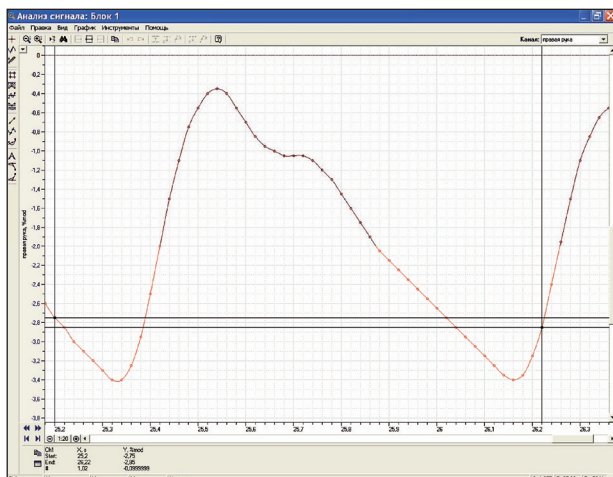


Рис. 11
Вид интерфейса программы в режиме Анализ сигнала

Анализ отдельных значений

Для использования инструментов, работающих с отдельными значениями сигнала, следует поместить курсор в графическом дисплее над требуемой точкой данных и нажать левую кнопку мыши. Плавный переход к соседним точкам производится перемещением курсора вдоль оси X при удержании левой кнопки мыши. Точка, в которой установлен графический инструмент, называется активной точкой.

Анализ участка сигнала

Для использования инструментов, работающих с участком сигнала, необходимо выделить на графике область данных, перемещая курсор мыши вдоль оси X при нажатой левой кнопке. Первая точка выделенной области называется начальной точкой участка, а последняя точка выделенной области – конечной точкой участка. Для изменения границ существующего выделенного участка требуется нажать на клавиатуре клавиши **Ctrl** (изменение начальной точки) или **Shift** (изменение конечной точки). Часть графических инструментов этой группы также имеют активную точку, которая может совпадать с одной из точек исследуемого участка или являться произвольной точкой, полученной в результате анализа данных.

Участок

В этом режиме можно выделить участок сигнала с построением проекций на оси X и Y, проходящих через начальную и конечную точки.

Режим **Участок** позволяет определить максимумы кривой, которые соответствуют прямой и отражённой волне.

Максимальное значение на участке

Активная точка, соответствующая проекции которой строится на оси Y, совпадает с точкой

выделенного участка, имеющей максимальное значение.

Минимальное значение на участке

Активная точка, соответствующая проекции которой строится на оси Y, совпадает с точкой выделенного участка, имеющей минимальное значение.

Определение максимальных и минимальных значений на участке используется при проведении амплитудного анализа, необходимого для вычисления индекса отражения. Для расчёта последнего берут значения амплитуды прямой и отражённой волны и рассчитывают их процентное отношение. При нормальном значении индекса отражения амплитуда отражённого сигнала не должна превышать половины амплитуды прямой волны.

В нижнем левом участке интерфейса (рис. 12) можно видеть временное значение между этими двумя выделенными линиями, которое равно 0,18 с. Для определения индекса необходимо рост обследуемого человека в метрах разделить на найденную величину интервала в секундах. Размерность – м/с, его величина коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны и связана с ригидностью аорты. В свою очередь ригидность аорты зависит от возраста испытуемого и его артериального давления (см. таблицу).

При проведении контурного анализа пульсовой волны объёма с расчётом временного параметра и амплитудного параметра (индекса отражения) важно отметить типы кривой (рис. 13). Все существующие варианты кривых можно условно разделить на 4 типа (рис. 14). В основе их классификации заложен временной интервал между прямой и отражённой волной.

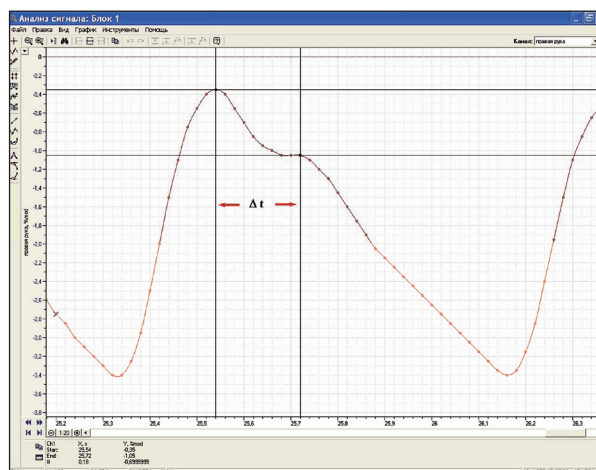


Рис. 12
Использование режима Участок для нахождения временного интервала между прямой и отражённой волной

Нормальные значения индекса отражения, м/с

Среднее давление, мм рт. ст.	Возраст испытуемых, лет		
	21...40	41...54	55...69
67...86	6,7 ± 0,4	7,3 ± 1,7	9,7 ± 2,1
87...95	7,0 ± 0,9	8,1 ± 1,6	10,0 ± 1,4
96...117	7,2 ± 1,3	8,7 ± 1,4	10,4 ± 1,8

Примеры пульсовых волн объёма

Для точного нахождения точки максимума на пульсовой волне объёма (рис. 15, 16, 17, 18) можно использовать процедуру дифференцирования (рис. 19). Для этого открывается окно **Обработка** и в нём выделяется процедура **Функция**. В качестве **Источника сигнала** указывается канал, в котором сохранены исходные данные, а в качестве **Приёмника** выделяется третий канал. Продифференцированная кривая позволяет однозначно находить точку максимума отражённой волны.

Эту процедуру можно проводить в прямом режиме только непосредственно во время проведения измерений (рис. 20). В окне **Настройки** указывается, что источником сигнала для процедуры дифференцирования является первый канал, в котором будут сохранены исходные данные, а в третьем же канале будут накапливаться уже обработанная информация. Аналогичным образом настраивается четвёртый канал, который накапливает обработанные данные второго канала. Выполнив настройку один раз, установки будут сохранены при следующих запусках программы. Здесь же нужно отметить, что программа позволяет отображать на экране до 32 каналов. Установка числа каналов возможна в разделе меню **Сервис**. Ниже показан пример выбора трёх каналов для

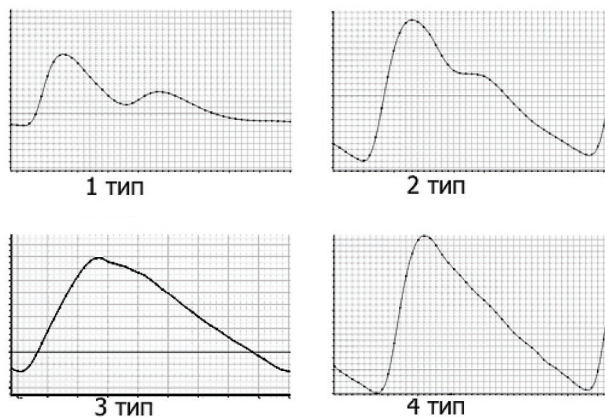


Рис. 14
Типы пульсовых волн объёма

проведения регистрации сигнала с двух рук и третий канал для записи производной сигнала.

Оценка функции эндотелия

При проведении теста по оценке функции эндотелия после установки датчиков и окклюзионной манжеты кнопкой **Старт** запускается процедура записи. До окклюзии регистрируется минутная запись сигнала. После чего с помощью манжеты перекрывается кровоток в плечевой артерии на 5 мин. Всё это время происходит регистрация сигнала. Давление в манжете должно быть на 50 мм рт.ст. выше систолического давления. При этом на той руке, где проводится окклюзия, полностью исчезают пульсовые волны объёма (регистрируется прямая линия). По истечении 5 мин давление быстро стравливают и после этого регистрируют сигнал в течение не менее 2 мин.

Для представления данных теста оценки функции эндотелия скорость развёртки сигнала

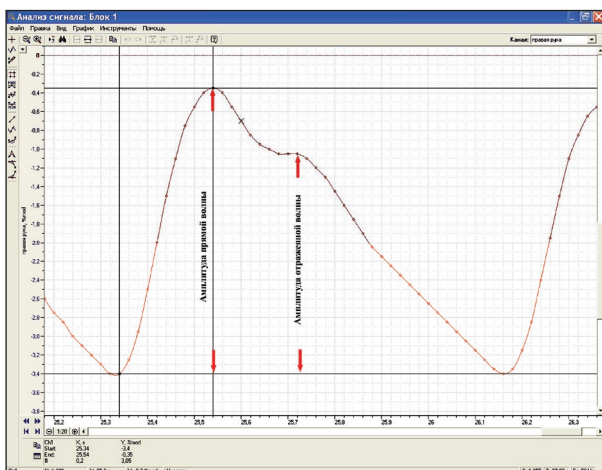


Рис. 13
Проведение амплитудного анализа в целях определения индекса отражения

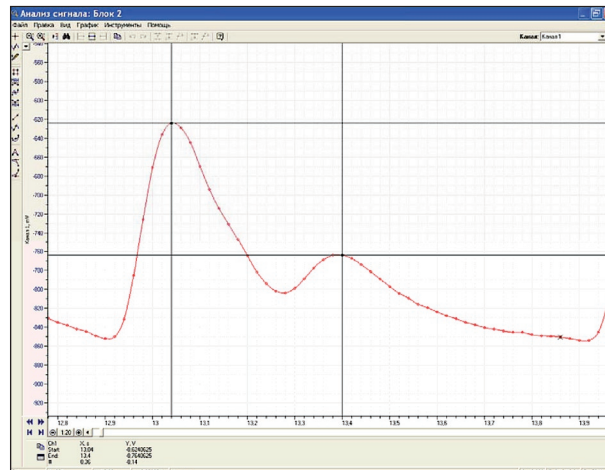


Рис. 15
Пульсовая волна объёма 1-го типа (временной интервал между прямой и отражённой волной 0,36 с; амплитуда отражённой волны меньше 50% от амплитуды прямой волны)

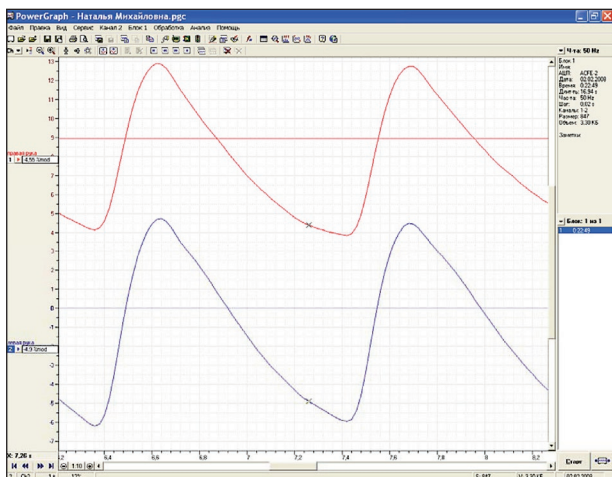


Рис. 16
 Пример пульсовой волны объёма 4-го типа (отражённая волна из-за высокой ригидности аорты практически сливается с прямой волной)

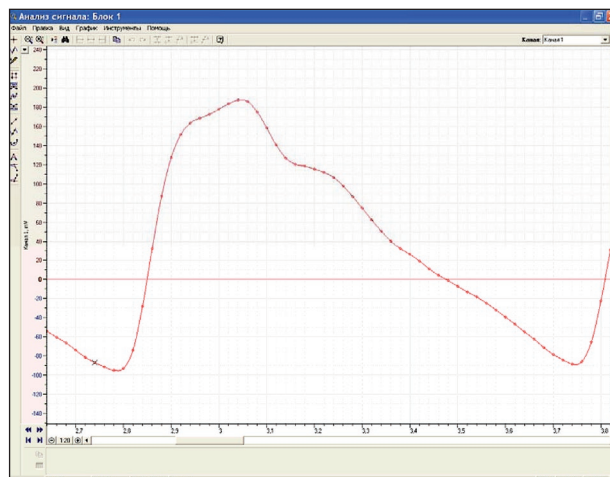


Рис. 17
 Пример пульсовой волны объёма 3-го типа (отражённая волна попадает на период ранней систолы, что резко увеличивает посленагрузку на левый желудочек и приводит к увеличению пульсового давления)

уменьшается в 20 раз. Увеличение амплитуды сигнала после окклюзии свидетельствует о сохранённой способности эндотелиальных клеток синтезировать оксид азота, так как его действие на гладкие мышцы артериальной стенки, расположенные ниже места окклюзии, значительно увеличивает размах пульсаций. Но надо оговориться, что в контрольном канале (синий цвет) амплитуда пульсаций не изменилась.

Удобно представлять результаты окклюзионного теста оценки функции эндотелия в виде процента прироста амплитуды сигнала после окклюзии. Для этого исходную амплитуду принимают за 100%, а процент прироста рассчитывают. Если амплитуда после окклюзии возрастает более чем

на 30%, это свидетельствует о сохранённой функции эндотелия (рис. 21, 22).

Тест должен проводиться в утренние часы, пациент не должен перед процедурой определения принимать жирную обильную пищу, курить или пить кофе. Тест проводится в тихом помещении с температурой комфорта 20...22 С°. Пациент должен находиться в удобном сидячем положении. Его руки во время теста должны быть неподвижны, а кисти рук с установленными датчиками находиться на уровне сердца. Повторный тест может выполняться не ранее чем через 30 минут после первого. Ноги не должны находиться закинутыми одна на другую, мочевой пузырь должен быть опорожнен (требования соответствуют условиям изме-

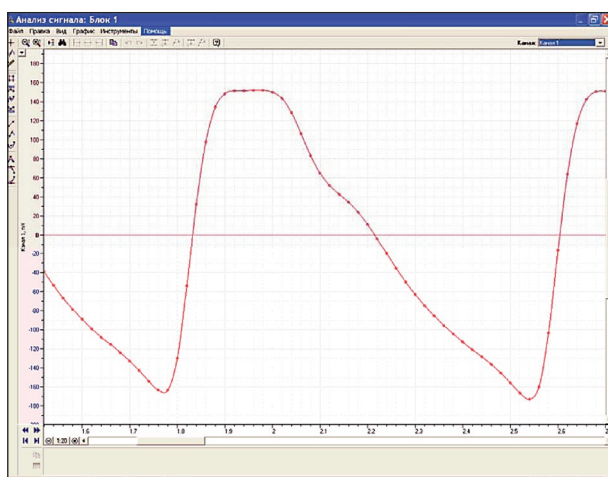


Рис. 18
 Пульсовая волна объёма, типичная для пациентов с артериальной гипертензией (кривая имеет плоскую сглаженную вершину)

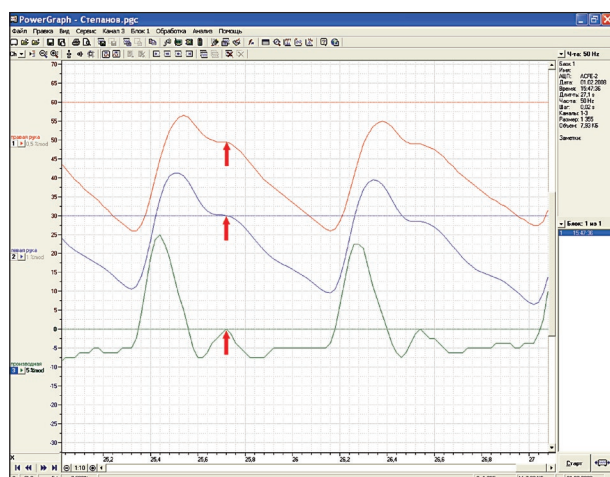


Рис. 19
 Нахождение точки максимума отражённой волны с помощью процедуры дифференцирования off-line

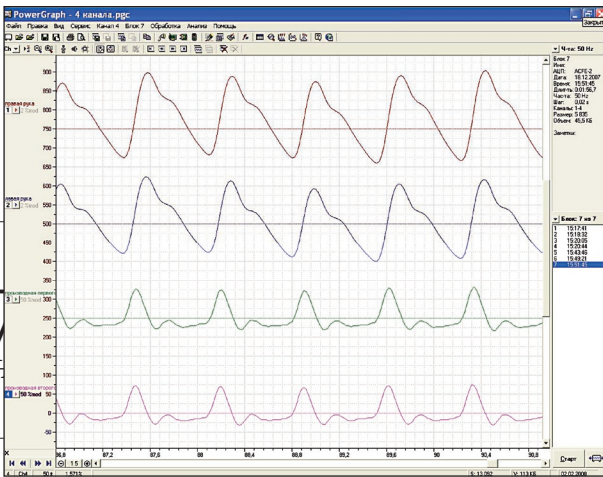


Рис. 20
Процедура дифференцирования исходных данных пульсовой волны объёма в режиме on-line

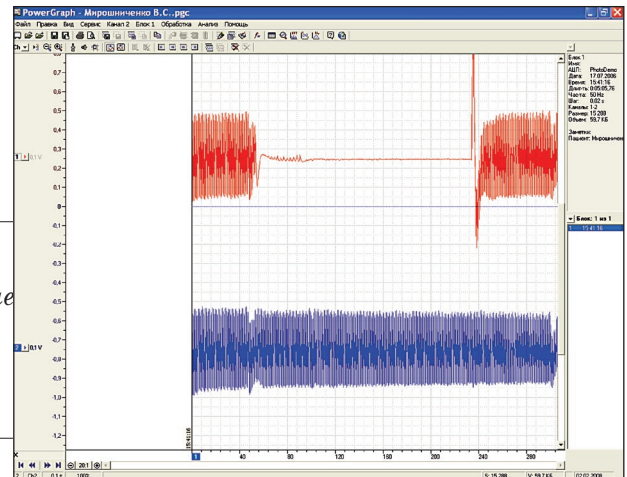


Рис. 22
Результаты проведения теста у пациента с нарушенной функцией эндотелия (после окклюзионного теста полностью отсутствует прирост амплитуды сигнала)

рения артериального давления). Окклюзионная манжета до надувания должна свободно пропускать палец в зазор между манжетой и кожей плеча.

Литература

1. O'Rourke M.F., Gallagher D.E. Pulse wave analysis // *J. Hypertens.* – 1996. V. 14 (Suppl 5). – P. 147–157.
2. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. – 5th Ed. London: Edward Arnold. – 2005.
3. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascu-

lar events in well-functioning older adults // *Circulation.* – 2005. – V. 111. P. 3384–3390.

4. Chowienczyk P., Kelly R., MacCallum H. et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta₂-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus // *J. Am Coll Cardiol.* – 1999. – V. 34. P. 2007–2014.
5. De Roos N.M., Bots M.L., Schouten E. et al. Within subject variability of flow mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies // *Ultrasound Med Biol.* – 2003. – V. 29. P. 401–406.
6. Faulx M.D., Wright A.T., Hoit B.D. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning // *Am. Heart J.* – 2003. – V. 145. P. 943–951.
7. Hayward C.S., Kraidly M., Webb C.M. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application // *J. Am Coll Cardiol.* – 2002. – V. 40. P. 521–528.
8. Kuvin J.T., Karas R.H. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? // *Circulation.* – 2003. – V. 107. P. 3243–3247.
9. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M. et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis // *Clin. Sci. (Lond).* – 2002. – V. 103. P. 371–377.
10. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from non-invasive pressure waveforms // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – V. 18. P. 3–10.

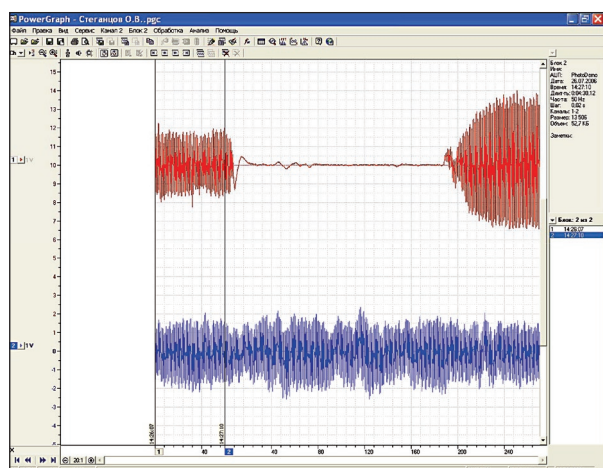


Рис. 21
Проведение окклюзионной пробы (амплитуда сигнала после окклюзии – красный канал – увеличилась более чем в два раза, что свидетельствует о сохранённой функции эндотелия)