

Есть ли научная информация в результатах измерений методом ЛДФ?

Д.А.Рогаткин, д.т.н., ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва



В декабре 2014г. Государственный научный центр лазерной медицины (ГНЦ ЛМ) ФМБА РФ проводил научно-практическую конференцию «Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее». Впервые за 30 лет научной деятельности автору данной статьи, доктору наук, было офици-

ально отказано в выступлении на научной конференции и даже в публикации тезисов доклада «Ошибки в российской лазерной доплеровской флоуметрии» с формулировкой (дословно): «*Не содержит научной информации*». Отказ пришел за подписью одного из уважаемых сопредседателей конференции – проф. В.И.Козлова. Думаю, те, кто близок к этой области, уже догадываются, в чем здесь дело. Этой информации уже достаточно. Но сейчас не об этом, сейчас – о научном аспекте проблемы.

Доклад, на самом деле, все же был представлен. Как-то сохранить приличие научной конференции и свободу научного слова помогло личное вмешательство директора ГНЦ ЛМ проф. А.В.Гейница (за что ему искренняя благодарность и уважение). Однако те, кто уже покинул зал заседаний к концу дня (он оказался на 2/3 пуст), а также те, кто попасть на конференцию не смог, а предполагал ознакомиться с представленными на ней сообщениями по сборнику тезисов, не имели никакой возможности узнать об этом докладе, т.к. в программу конференции и сборник тезисов он не вошел и анонсирован никак не был. Рассчитывать на профильный журнал «Лазерная медицина» то-

же не приходится (см. далее), поэтому и возникла идея изложить основную научную суть проблемы на страницах «Лазер-Информа», чтоб хоть как-то придать прозвучавшему сообщению форму официальной публикации и довести его до профильных специалистов. Тем более что доклад, по мнению автора, являет собой как раз уникальный пример, как в результате длительного и кропотливого научного исследования «на кончике пера» был вскрыт ряд глубинных проблем в российской лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Начнем с того, что технология ЛДФ существует в медицине уже около 30 лет. Однако до сего дня, при широком использовании методов ЛДФ в научных исследованиях в самых разных областях медицины, не известно ни одного практического приложения ЛДФ, которое бы повсеместно использовалось и было бы необходимо врачам в их ежедневной клинической практике. Сотни научных публикаций об информативности параметров, регистрируемых в ЛДФ, о перспективности метода для дифференциальной диагностики заболеваний и мони-

В номере:

- **Есть ли научная информация в результатах измерений методом ЛДФ?**
Д.А.Рогаткин
- **ХРОНИКА. Рейтинг технологических платформ** (по результатам совещания в Минэкономразвития России)
- **ИНТЕРНЕТ-НОВОСТИ**
- **Объявление**

торинга процессов микроциркуляции крови, но ни одного практического применения в клинике. Почему? Мы не будем здесь говорить за весь мир, хотя нигде в мире ЛДФ тоже пока не используется в практической медицине, мы будем говорить только о российском опыте и российских результатах, ибо корни проблемы, хоть и схожи, но в нашей стране имеют, как выяснилось (как это всегда и выясняется), и свою национальную особенность.

Несколько слов о физике процесса и регистрируемых параметрах в лазерной доплеровской флоуметрии. Технология ЛДФ основана на регистрации доплеровского сдвига частоты оптического излучения на движущихся формах элементов крови при лазерном зондировании живых клеточных биотканей *in vivo*. Это позволяет оценивать в них гемодинамику. Зондирование можно осуществлять только на глубине до нескольких миллиметров (лишь с такой глубины можно собрать достаточный для детектирования обратно рассеянный сигнал), поэтому объект исследования – мелкие сосуды, вплоть до капилляров, охватываемые одним общим понятием «микроциркуляторное русло». Поскольку скорость движения крови даже по крупным сосудам, не говоря уже о системе микроциркуляции, мала, то мал и доплеровский сдвиг частоты. Его можно обнаружить лишь методом гетеродинного приема при регистрации низкочастотных биений исходной и доплеровской компонент излучения. Но скорость движения крови еще и непостоянна. Более того, она разная для сосудов разной иерархии, что порождает целый сплошной спектр биений, который интегрально и регистрируется прибором. Поэтому в ЛДФ оценивается не сам доплеровский сдвиг частоты или скорость кровотока, а некий интегральный параметр – индекс микроциркуляции (в российской терминологии), называемый часто, особенно в англоязычной литературе, индексом перфузии тканей кровью (*perfusion index*), или просто перфузией (*perfusion*) или потоком крови (*blood flow*). Знание среднего уровня перфузии и ее динамики, особенно при различных тестовых нагрузках на систему микроциркуляции крови, несет уже достаточно интересную информацию о микрогемодинамике в тканях. Но еще более «тонкую» информацию для врача может дать понимание особенностей функционирования различных регуляторных механизмов микрогемодинамики – миогенных, нейрогенных, эндотелиальных. Каждый из них вносит свой вклад в динамику перфузии крови в тканях, свои низкочастотные «ритмы» в регистрируемый сигнал, поэтому, согласно современным представлениям [1], частотный анализ регистрируемого сигнала на частотах до 1 Гц позволяет исследовать и изучать еще и различные фи-

зиологические особенности регуляции микроциркуляции.

Вот с последними у нас в МОНИКИ всегда была заминка. Известны сотни публикаций других авторов по ритмам микроциркуляции, включая и публикации проф. В.И.Козлова, но своих убедительных результатов в Институте мы по ритмам фактически никогда не имели. Попытки предпринимались, но все время данные, получаемые с помощью приборов серии «ЛАКК» (ООО «НПП ЛАЗМА», РФ), причём не с одного какого-то экземпляра прибора, подчеркиваю, а с разных приборов этой серии (ЛАКК-01, ЛАКК-02, ЛАКК-ОП, ЛАКК-М), имели плохую воспроизводимость, «плавали», различия с группой контроля даже у тяжелых больных диабетом или вибрационной болезнью (заболевания с явно выраженными расстройствами микроциркуляции) часто были недостоверны. Приблизительно из двух десятков НИР за последние лет 15, в которых мы пытались применять методы ЛДФ и оценивать ритмы микроциркуляции, результаты получились, дай бог, в двух-трех фрагментах исследований. Более того, часто даже базовый средний уровень перфузии в случаях контрольной группы и группы пациентов с явно выраженными нарушениями микроциркуляции не давал значимых различий в наших исследованиях. Это подтолкнуло серьезно заняться изучением проблем метрологии измерений в ЛДФ. Метрология – наука о точности измерений. Мы задались вопросом, а какова же реальная точность измерений в ЛДФ? Не являются ли наши результаты банальным следствием больших погрешностей и слабой метрологической надежности измерений в ЛДФ?

Здесь надо отдельно отметить, что упомянутые приборы ЛДФ сегодня, вообще говоря, не являются средствами измерений, а относятся к так называемым приборам *индикаторного типа* [2]. Поэтому ни точность, ни погрешности измерений, ни другие необходимые метрологические характеристики не регламентированы для них ни в технических условиях на эти приборы, ни в эксплуатационной документации. И это не вина разработчиков, а скорее их беда, следствие того, что пока нет ни в одной стране мира эталонных средств измерений для ЛДФ, т.е. не с чем сравнивать результаты измерений, нет возможности грамотно оценить погрешности измерений, нет даже формально принятого определения «измеряемой» перфузионной единицы. Строго говоря, с точки зрения метрологии результаты «измерений» на таких приборах не могут сравниваться между собой, вообще не могут оцениваться количественно, ибо не известны ни погрешности приборов, ни погрешности методик. Соответственно, очень велика вероятность большой неопреде-

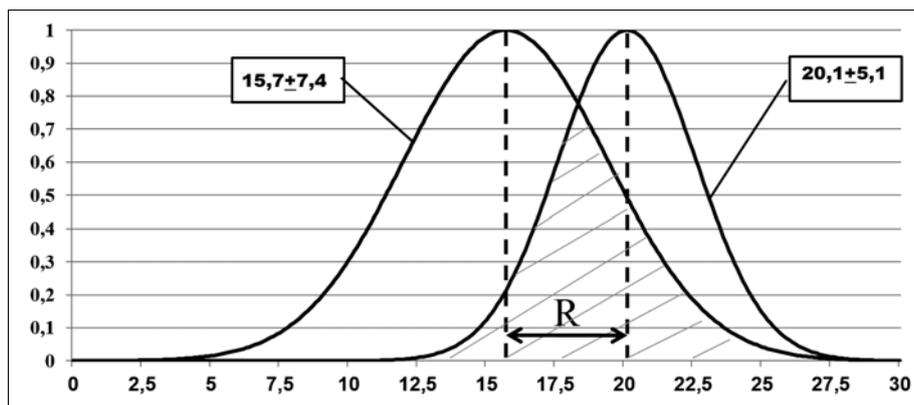


Рис.1 Нормированные распределения плотности вероятности индекса микроциркуляции «М» (пф. ед.) для двух групп испытуемых с большими СКО. R – разница средних.

ленности результата измерений. Поэтому для дальнейшего развития ЛДФ необходимы исследования по метрологии.

Однако в силу озвученных причин в отсутствие первичных эталонов и мер для измеряемых в ЛДФ величин все, что возможно сегодня для этих приборов в плане метрологии – это оценка величины разброса результатов измерений при статистически многократных повторяемых испытаниях на одном и том же объекте. В 2008-2010г.г. в рамках полученного гранта РФФИ мы попытались такую работу провести. Не вдаваясь в подробности выполненной фундаментальной НИР (сегодня описание и результаты этих исследований детально изложены, например, в [3, 4]), отметим один важный вывод. Разброс результатов измерений индекса микроциркуляции на приборах серии «ЛАКК», оцениваемый по коэффициенту вариации «К», равному процентному отношению среднеквадратического отклонения (СКО) к среднему регистрируемому уровню перфузии в серии многократных измерений, который объективно отражает и погрешности измерений, и индивидуальные физиологические вариации кровотока, составляет в общем случае не менее 25% от среднего значения измеряемой величины перфузии. Т.е. запись любых измерений среднего значения перфузии «М» должна в ЛДФ с учетом СКО выглядеть, например, так: $M \pm 0,25M$. А согласно необходимости достижения в медицине вероятности 95% достоверного результата правильнее даже указывать разброс по удвоенному СКО: $M \pm 0,5M$. В некоторых наших сериях и экспериментах коэффициент «К» получался 20%, в некоторых – 35%, 40%. В среднем мы определили его в $K=25-30\%$, но никогда он не получался на живом объекте для базового теста меньше 10-15%. Это сам по себе интересный и важный результат. Он объясняет, в частности, почему в исследованиях достоверной разницы в группах испытуемых мы часто не наблюдали. Справедливости ради надо отметить, что разбросы на уровне $\pm 40\%$

по результатам измерений величины перфузии М для разных групп испытуемых были для ЛДФ, как выяснилось позже, параллельно и независимо получены и в работе [5], которая, похоже, осталась мало замеченной специалистами по ЛДФ. Межиндивидуальный разброс данных ЛДФ у отолитически здоровых лиц был в ней оценен по СКО на уровне $\pm 38\%$, а у больных доходил уже до уровня $\pm 70\%$. Т.е. большие уровни разбросов величин, измеряемых в ЛДФ, видимо, вследствие индивидуальной физиологической вариабельности параметров гемодинамики присущи системе микроциркуляции крови исходно [4]. Поэтому встречающиеся отдельные публикации по ЛДФ с коэффициентом вариации в группах испытуемых в единицы процентов могут вызвать сегодня уже обоснованные вопросы.

Чем в целом плох такой большой коэффициент вариации в ЛДФ? Если принять гауссово распределение результатов (не совсем верно для ЛДФ, но наглядно), при наличии двух групп испытуемых с несильно различными средними значениями в группах, большой разброс, т.е. перекрытие части результатов (**рис.1**), может привести к недостоверности различий по группам в целом даже при видимом различии в средних. Тогда, поскольку на разброс повлиять нельзя, необходимо для повышения достоверности различий либо увеличивать число испытуемых в группах (от числа испытуемых зависит критерий Стьюдента), либо разрабатывать методы (функциональные тесты, например, как в [6]), увеличивающие разницу средних. За рубежом, к слову, эту проблему знают и идут по пути разработки комбинированных функциональных тестов [6].

Но можно увеличить и группу испытуемых. Минимально необходимое число испытуемых в группах, задавшись «К», легко оценить по той же формуле Стьюдента. Для разных «К» и различий в средних такая оценка дана на **рис.2**. Видно, что даже при минимальном $K=25\%$ и типовой разнице средних в ЛДФ в 15-20% (как на **рис.1**) количество испытуемых в группах должно быть более 50. Вот тут мы подходим к самому интересному.

Если проанализировать, большинство исследований по ЛДФ в РФ проводятся с группами не более 30 человек. И выводы по подавляющему большинству исследований – получена достоверная разница показателей в груп-

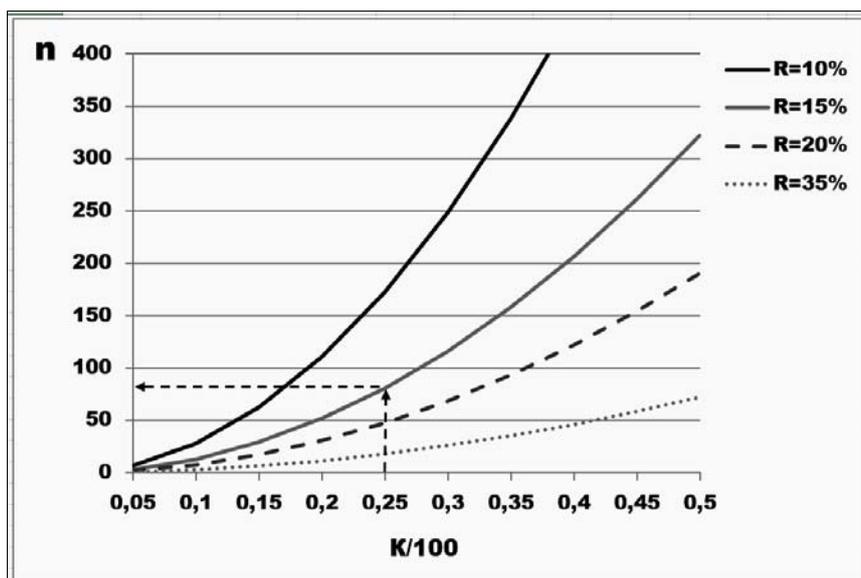


Рис.2 Необходимое количество испытуемых «n» в группах для достоверного различия при разных коэффициентах вариации «K» и типовых для ЛДФ значениях разницы в средних «R», выраженной в процентах к значению наибольшего среднего из 2-х групп.

пах. Неважно в данном случае, что исследовалось – просто различие микроциркуляции в группах здоровых и больных или влияние на систему микроциркуляции лекарственных препаратов и других лечебных мероприятий (группа с воздействием и без). Важен сам факт – декларируются достоверные различия в малых группах. Смотрим на «K» и видим, что в таких публикациях он, как правило, 10 и менее процентов. Мы не приводим здесь ссылок и фамилий авторов. Дело не в фамилиях, дело в научной информации. Любой теперь может сам проанализировать эти публикации. Критерии выявлены. В одной из статей в журнале «Лазерная медицина» достоверность влияния низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) на микроциркуляцию крови была доказана на примерах с «K» в группах контроля меньше 0.5% (!). Ссылка на конкретную публикацию в докладе приводилась. Т.е. авторы объявили, что все контрольные испытуемые имели в их эксперименте с погрешностью менее 0.5% один и тот же показатель микроциркуляции. Некая физиологическая константа...

Нет, конечно! Скорее всего, выдается желаемое за действительное. Либо прибор неправильно работал, либо СКО занижено искусственно. Вот вам и частичный ответ на поставленный в начале статьи вопрос. Видимо, к сожалению, не все результаты научных исследований в ЛДФ отражают объективную реальность (несут научную информацию). А это, в свою очередь, приводит к ошибочным выводам и завышает ожидания практикующих врачей. Прочитав такую статью и купив ЛДФ-прибор для оценки изменений микроциркуляции при НИЛТ, практикующий врач, не искушенный в

науке, быстро разочаровывается, ничего не увидев кроме большого разброса результатов измерений, и «забрасывает к чёрту» и прибор, и саму идею использования ЛДФ (типичная судьба сотен приборов ЛДФ в клиниках РФ). К слову, наш коллектив в МОНИКИ достаточно долго и системно изучал изменение микроциркуляции при НИЛТ и недавно опубликовал серию работ [8,9 и др.], в которой показано отсутствие реакции системы микроциркуляции крови на любые процедуры НИЛТ (наружное облучение, внутривенное), если в процессе процедуры нет нагрева ткани. Обзорная же наша статья по этим материалам,

посланная в 2014г. в журнал «Лазерная медицина», была лично главным редактором (проф. В.И.Козлов) в начале 2015г. отклонена, несмотря на положительную рецензию сотрудника ГНЦ ЛМ, д.м.н., проф. В.А.Дуванского.

Но сейчас не об этом. Есть и более интересные моменты. Более интересным оказалось в наших исследованиях то, что при оценке ритмов микроциркуляции на тех же самых приборах серии «ЛАКК» мы получили $K > 50\%$! Поскольку коэффициент вариации отражает, как уже говорилось, и физиологический разброс, и погрешности измерений, то при измерении ритмов микроциркуляции это означает, что погрешности измерений увеличиваются минимум вдвое в сравнении с погрешностями измерений средней перфузии. Коэффициент вариации для среднего значения перфузии остается на прежнем уровне, а амплитуды ритмов, которые в сумме и определяют амплитуду среднего значения перфузии, имеют почти вдвое больший разброс. Опуская подробности, причина этого может скрываться только в дополнительной приборной погрешности измерений. Т.е. прибор где-то что-то искажает в частотном спектре сигнала. Детектив...

Понадобился примерно год-полтора, чтобы вскрыть прибор и разобраться подробно в тонкостях его конструкции. Опуская детали, укажем основной полученный результат: нами в итоге был выявлен и подробно исследован ряд недостатков конструкции приборов серии «ЛАКК», связанных, в первую очередь, с дифференциальной схемой измерений, используемой в этих приборах, которая, как оказалось, способна формировать низкочастотные шумы, накладывающиеся на спектры биений

полезного сигнала, что полностью объяснило частотные искажения сигнала и увеличение погрешности при измерениях ритмов микроциркуляции [10]. Конечно, наш результат расстроил разработчиков приборов в ООО «ЛАЗМА»... И нас расстроил. Зато дал ясный ответ на давно висевший над нами вопрос – откуда иногда берутся такие удивительные и красивые «ритмы микроциркуляции» подобно изображенным на **рис.3** ([11], стр.163). Когда мы в начале 2000-х получили эту ЛДФ-грамму, у нас сразу возникло ощущение, что такого чистого синусоидального ритма, да еще и с амплитудой модуляции кровотока от 13 до 26 пф. ед., физиологически у человека быть не может (человек должен, образно говоря, плавно бледнеть и розоветь каждые 10 секунд). Но запись была получена честно, без всяких, с реального испытуемого. Объяснить в то время этот феномен мы не смогли, поэтому решили опубликовать график без комментариев – вдруг кто удивится. Но, ничего такого не произошло... Сегодня это официальный, на наш взгляд, и наглядный пример образования ложных спектров в ЛДФ, полученный задолго до того, когда мы взялись за изучение вопросов метрологии в ЛДФ.

Одним словом, технология ЛДФ сегодня метрологически не проработана. Это основная проблема. Приборы серии «ЛАКК» метрологически не аттестованы и периодически не поверяются, как должны поверяться средства измерения. В результате значение перфузии, измеренное с одного и того же объекта и с одной и той же анатомо-топографической «точки» разными экземплярами приборов, будет в большинстве случаев различно. Это можно проследить по публикациям, когда даже группы контроля дают разные значения

перфузии у разных авторов в сходных исследованиях. Большие разбросы результатов измерений не позволяют сегодня использовать эту технологию в клинике для постановки индивидуального заключения (диагноза) по результатам единичных измерений у одного пациента. При больших разбросах, как на **рис.1**, примерно в 40% результат измерений попадет в заштрихованную область, и невозможно будет его отнести однозначно к той или иной группе. Поэтому такие индивидуальные измерения в ЛДФ сегодня лишены смысла. Информативными оказываются пока только исследования в больших группах в научных целях, когда индивидуальная вариабельность в среднем в группе за счет усреднения нивелируется (снижается).

Более того, приборы серии «ЛАКК», как выяснилось, содержат принципиальные конструктивные недостатки, приводящие часто к ложным спектрам низкочастотных колебаний перфузии (не всегда, но часто; их появление зависит от внешних оптических помех, электрических наводок, среднего уровня сигнала и пр.). Поэтому оценка амплитуд ритмов микроциркуляции на этих приборах сегодня под вопросом. Она может проводиться, но очень и очень осторожно, с оглядкой на возможные ошибки и ложную интерпретацию сигналов. До реального внедрения в практику медицины технология ЛДФ нуждается в разработке надежного метрологического обеспечения – как приборов, так и методик измерений в целом, а сами приборы серии «ЛАКК» нуждаются в конструкторской доработке. Тут, как нам кажется, принципиально иного мнения уже быть не может. Содержит же или нет данное сообщение какую-либо научную информацию – судить вам, уважаемые читатели «Л-И».

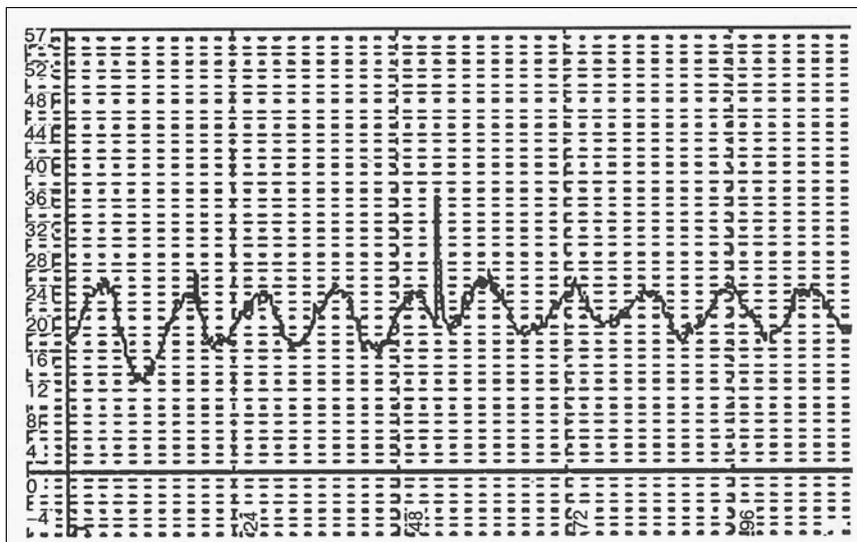


Рис.3 Индекс микроциркуляции (пф. ед.) как функция времени (с) у одного испытуемого.

Запись 2004 г. [11, стр. 163], иллюстрирующая «медленные ритмы кровотока в норме».

Литература

- [1]. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. - М.: ЛИБРОКОМ, 2013.
- [2]. *Рогаткин Д.А., Дунаев А.В., Лапаева Л.Г.* Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии // Медицинская техника, №2 (260), 2010. – С. 30-37.
- [3]. *Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г. и др.* Основные источники погрешностей в неинвазивной медицинской спектрофотометрии. Ч.2. Медико-биологичес-

кие факторы погрешностей // Измерительная техника, №4, 2013. – С. 66-71.

[4]. *Рогаткин Д.А., Лапитан Д.Г., Колбас Ю.Ю., Шумский В.И.* Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции // Функциональная диагностика. – 2012; № 4: 24-29.

[5]. *Белокопытова Е.Ю.* Динамические особенности кровоснабжения барабанной перепонки при мирингопластике // Автореф. Дисс. к.м.н. по спец. 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» – М.: ФМБА, 2009. – 20с.

[6]. *Глазков А.А., Куликов Д.А. и др.* Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии // Альманах клинической медицины, №31, 2014. с.7-10.

[7]. *Roustit M., Cracowski J-L.* Non-invasive assessment of skin microvascular function in Humans: An insight into method // Microcirculation,

№. 19, 2011. – с. 47-64.

[8]. *Рогаткин Д.А., Макаров Д.С., Быченков О.А., Щербачев М.И.* Тепловизионный контроль процессов нагрева и микроциркуляции крови при проведении низкоинтенсивных лазерных терапевтических процедур // Оптический журнал, Т. 78, № 10, 2011. - с. 38–45.

[9]. *Rogatkin D.A., Dunaev A.V.* Is there a stimulation of blood microcirculation at Low Level Laser therapy? // Proc. SPIE. – 2014; 9129: 912922.

[10]. *Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А., Милицинский Э.М.* Образование ложного спектра в схеме обработки сигнала приборов лазерной доплеровской флоуметрии серии «ЛАКК» // Сб. трудов VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине» - Троицк: ИПЛИТ РАН, 2014, С.279-281.

[11]. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / Под ред. *А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова.* – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.

ХРОНИКА

Рейтинг технологических платформ

Директор Департамента социального развития и инноваций в Минэкономразвития России *А.Е.Шадрин* 27 мая с.г. провёл совещание с участием представителей организационных координаторов российских технологических платформ. Их внимание было обращено на новую инициативу ОАО «Российская венчурная компания», которая в апреле-ноябре 2015г. проводит федеральный конкурс – акселератор технологических проектов «Generation S», интенсивную образовательную программу развития технологического бизнеса для стартапов (детали – на сайте РВК). Было рассказано также о программах Фонда содействия инновациям.

Но главным вопросом повестки дня, вызвавшим повышенный интерес присутствовавших, было обсуждение первых результатов мониторинга деятельности технологических платформ. Такой мониторинг провели совместными усилиями эксперты Минэкономразвития, ФБНУ «Институт макроэкономических исследований», Проектного офиса РБК и Фонда «Центр стратегических разработок» путём изучения стратегических программ техплатформ, отчётов о деятельности ТП в 2013 и 2014г.г., принятых планов действий на 2015-й год, а также сайтов техплатформ. Эксперты оценили в баллах уровень каждой платформы по 10 параметрам, которые были сформулированы следующим образом:

- создание функциональной оргструктуры (5);
- качество Интернет-сайта ТП (5);
- наличие и уровень стратегической программы исследований, возможность ознакомления с ней в Интернете (30);
- содержание работ ТП в предыдущие 2 года, наличие отчётности (20);
- план действий на 2015-й год (10);
- развитие коммуникаций в научно-технической сфере (5);
- взаимодействие участников платформы с другими субъектами (5);
- наличие положения об экспертизе проектов (5);
- подготовка информационных материалов (5);
- активность работы по продвижению платформы (10).

В скобках указана «цена» параметра в баллах. Максимальная сумма, как легко видеть, составляет 100 баллов.

По итогам выставленных оценок, охарактеризовавших, по мнению экспертов, уровень результативности функционирования, 34 проанализированных техплатформы были разбиты на 4 группы:

- ✓ высокий уровень (100 – 86 баллов)
- ✓ выше среднего (85 – 71 балл)
- ✓ средний (70 – 51 балл)
- ✓ низкий (меньше 50 баллов)

В первую группу попали ТП «Медицина будущего» – 92 балла (389 участников, организа-