

УДК 612.135+681.784

**НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ КОЖНЫХ
МИКРОСОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ****Сизов Л. Р.,**

кандидат биологических наук, инженер

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
г. Москва.

Leo.Sizoff@yandex.ru

Серов Д. А.,

кандидат биологических наук, научный сотрудник

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
г. Москва.

dmitriy_serov_91@mail.ru

Аннотация

Неинвазивные методы визуализации и количественного анализа кожного кровотока позволяют объективно оценивать функциональное состояние эндотелия, выявлять ранние признаки сосудистых патологий и контролировать эффективность терапевтических вмешательств. В настоящее время сформировался комплекс взаимодополняющих методик по визуализации микрососудов (оптическая когерентная томография-ангиография, фотоакустическая визуализация, видеокапилляроскопия) и определения параметров микроциркуляции (лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная доплеровская визуализация и лазерная спекл-контрастная визуализация), основные принципы и потенциал которых обсуждаются в данном обзоре.

Ключевые слова: микроциркуляция; неинвазивные методы исследования; лазерная доплеровская флоуметрия; фотоакустическая визуализация; видеокапилляроскопия.

**NON-INVASIVE METHODS FOR ASSESSING SKIN MICROVESSELS AND
MICROCIRCULATION STATUS****Sizov L. R.,**

PhD in biology, engineer,

Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow,

Leo.Sizoff@yandex.ru

Sevov D. A.,

PhD in biology, researcher,

Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow,

dmitriy_serov_91@mail.ru

ABSTRACT

Noninvasive imaging and quantitative analysis of cutaneous blood flow make it possible to objectively assess the functional state of the endothelium, identify early signs of vascular pathology, and monitor the effectiveness of therapeutic interventions. Currently, a set of complementary techniques for visualizing microvessels (optical coherence tomography-angiography, photoacoustic imaging, video capillaroscopy) and determining microcirculation parameters (laser Doppler flowmetry, laser Doppler imaging and laser speckle contrast imaging) has been formed, the basic principles and potential of which are discussed in this review.

Keywords: microcirculation; noninvasive research methods; laser Doppler flowmetry; photoacoustic imaging; video capillaroscopy.

Введение. Неинвазивные методы визуализации и количественного анализа скорости кожного кровотока позволяют объективно оценивать функциональное состояние эндотелия, выявлять ранние признаки сосудистой патологии и контролировать эффективность терапевтических вмешательств. В настоящее время сформировался комплекс взаимодополняющих технологий, каждая из которых обладает уникальными диагностическими возможностями и определенными ограничениями. К числу наиболее информативных и технологически отработанных методов относятся оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-ангиография), фотоакустическая визуализация, видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия (LDF), лазерная доплеровская визуализация (LDI) и лазерная спекл-контрастная визуализация (LSCI). Понимание физических принципов, диагностического потенциала и методических ограничений этих технологий является необходимым условием для их адекватного применения в исследовательской практике и клинической диагностике [1, 2, 3, 4].

Оптическая когерентная томография-ангиография представляет собой передовой неинвазивный метод визуализации кожной микрососудистой сети с микрометровым разрешением. В отличие от классической оптической когерентной томографии, анализирующей статические ткани, ОКТ-ангиография детектирует движения эритроцитов в просвете сосудов, выступающие в роли эндогенного контраста. Это позволяет получать трехмерные реконструкции капиллярных сетей без введения красителей, оценивая плотность сосудов, их диаметр и архитектуру в режиме реального времени. Технология особенно востребована в дерматологии для мониторинга ангиогенеза при псориазе [5] и анализе микрососудистых нарушений при склеродермии [6]. Ключевое преимущество ОКТ-ангиографии – это сочетание высокой пространственной разрешающей способности (до 5-10 мкм) с возможностью глубинного сканирования (до 1,5 мм), которое охватывает как поверхностное сплетение, так и ретикулярный слой дермы. Однако метод ограничен в оценке абсолютных параметров кровотока и чувствителен к артефактам движения. Современные разработки направлены на количественную оценку перфузии и расширение диагностического потенциала метода в клинической практике [7].

Фотоакустическая визуализация представляет собой инновационный гибридный метод, комбинирующий преимущества оптической контрастности и ультразвукового разрешения, для детальной характеристики кожной микроциркуляции. Принцип метода основан на поглощении импульсного лазерного излучения хромофорами крови (преимущественно дезоксигенированным гемоглобином), что генерирует термоупругие ультразвуковые волны, регистрируемые специализированными датчиками. Эта технология

позволяет неинвазивно визуализировать трехмерную архитектуру микрососудов глубиной до 2-3 мм с разрешением 10-50 мкм, что значительно превосходит возможности классических оптических методов [8]. Уникальным преимуществом метода является возможность количественной оценки насыщения крови кислородом посредством мультиспектрального сканирования, что предоставляет функциональную информацию о тканевом метаболизме [9]. Метод успешно применяется для дифференциальной диагностики кожных новообразований (меланом) за счет визуализации характерной патологической васкуляризации [10], мониторинга ангиогенеза при заживлении ран и оценки микрососудистых нарушений при псориазе и склеродермии [4]. Перспективы развития технологии связаны с повышением скорости сканирования, миниатюризацией оборудования для клинического использования и интеграцией с другими методами визуализации для комплексной оценки микроциркуляторной функции.

Видеокапилляроскопия представляет собой неинвазивный метод интравитальной микроскопии для визуализации кожных капилляров. Исследование обычно проводится в области ногтевого ложа, где капилляры расположены параллельно поверхности кожи, или в других зонах с перпендикулярной ориентацией капилляров [2, 11, 12].

Метод обладает диагностической ценностью при раннем выявлении расстройств склеродермического спектра, оценке функциональной плотности капилляров и мониторинге эффективности терапии болезни Рейно [2, 11]. Дополнительные применения включают анализ микрососудистых нарушений при диабетических язвах [13], ожоговых поражениях [14], послеоперационном мониторинге после кожной трансплантации [15], а также оценку динамики болезни Рейно [16, 17].

Современные технологические модификации, такие как спектральная визуализация с ортогональной поляризацией и боковая визуализация в темном поле, позволяют количественно оценивать параметры микроциркуляции в органах с тонким эпителиальным покровом [1]. Особый клинический интерес представляет оценка сублингвальной микроциркуляции, демонстрирующая прогностическую значимость при тяжелых септических состояниях [18].

Лазерная доплеровская флоуметрия. При прохождении через биологические ткани когерентное монохроматическое излучение рассеивается и переотражается от эритроцитов, движущихся вдоль направления распространения света, при этом изменение частоты рассеянного и отраженного излучения относительно исходного будет пропорционально скорости движения эритроцитов. На этом физическом принципе основана лазерная доплеровская флоуметрия (LDF) – метод количественной оценки скорости кожной микрогемодинамики [19]. Регистрируемый показатель микроциркуляции представляет собой произведение средней скорости эритроцитов на их концентрацию. Поскольку методика не позволяет напрямую измерить объем крови, проходящий за единицу времени, то получаемую величину принято обозначать как условный «поток». Экспериментально подтверждена линейная зависимость между этим показателем и фактической скоростью капиллярного кровотока [20]. Сравнительные исследования демонстрируют корреляцию результатов, полученных методами LDF и видеокапилляроскопии, при оценке параметров микроциркуляции у здоровых добровольцев в условиях окклюзионной пробы (кратковременного пережатия сосудов) [21, 22].

Широкое применение LDF для исследования микроциркуляции обусловлено возможностью снимать параметры с относительно небольшого объема ткани (порядка 1 мм³) и с высокой частотой дискретизации, достигающей 32 Гц. Одноточечные LDF-системы, использующие одно передающее и одно принимающее оптоволокна, обеспечивают точную количественную регистрацию быстрых изменений кожного кровотока, однако их применение требует проведения измерений на стандартизированных участках кожи для

достижения воспроизводимости результатов с учётом пространственной неоднородности кожной перфузии, обусловленной анатомическими особенностями микроциркуляторного русла [23, 24]. Применение многоканальных интегральных зондов, содержащих семь или восемь собирающих волокон, позволяет снизить вариабельность данных благодаря пространственному усреднению сигнала из различных объемов рассеяния [25, 26].

Диагностические возможности LDF-методики реализуются при исследовании микрососудистых нарушений в случае диабетических язв [13], системного склероза [27], ожоговых повреждений [28] и состояний после кожной трансплантации [29].

Лазерная доплеровская визуализация. Метод лазерной доплеровской визуализации (LDI) использует сканирующее зеркало для последовательного направления лазерного луча на различные участки кожи, формируя двумерную карту распределения параметров микроциркуляции. В отличие от LDF, данная технология обеспечивает меньшую пространственную вариабельность результатов. Однако существенным ограничением метода является низкое временное разрешение: формирование одного изображения может занимать несколько минут, что исключает возможность регистрации быстрых изменений скорости кожного кровотока [30]. Метод LDI нашел основное применение в клинических случаях, где не требуется отслеживание быстрых изменений, но критически важна визуализация зон с нарушенной перфузией: картировании границ ожогов, диагностике сосудистых осложнений диабета и оценке заживления диабетических язв, мониторинге жизнеспособности кожных лоскутов при пластической и реконструктивной хирургии [31]. Потенциальные направления развития метода могут включать либо увеличение пространственного разрешения, либо увеличение частоты дискретизации для обеспечения динамических измерений.

Лазерная спекл-контрастная визуализация. Метод визуализации лазерного спекл-контраста (LSCI) основан на анализе флуктуаций интерференционной картины, формируемой при наложении когерентного лазерного излучения и волн, рассеянных движущимися частицами в тканях. Движущиеся рассеивающие частицы (преимущественно, эритроциты) вызывают временные изменения фаз рассеянных волн и контрастности спекл-картины, которые коррелируют со скоростью их движения [30]. Данная технология позволяет проводить бесконтактное сканирование обширных участков кожи (до 100 см²) с высокой частотой кадров (до 100 изображений в секунду). Получаемый индекс перфузии пропорционален произведению концентрации и средней скорости эритроцитов, что подтверждено компьютерным моделированием и экспериментами *in vitro* [3]. Метод демонстрирует высокую воспроизводимость при регистрации быстрых изменений кожного кровотока, сочетая преимущества высокого временного и пространственного разрешений [24].

Тем не менее при сравнительном анализе методов выявляются некоторые ограничения LSCI по сравнению с LDF и LDI. Глубина проникновения излучения у LDF/LDI составляет 1–1,5 мм, тогда как LSCI ограничивается 300 мкм. Этот параметр существенно зависит от длины волны: коротковолновым излучением преимущественно оценивают скорость кровотока в капиллярных петлях и верхнем сосудистом сплетении, в то время как длинноволновое позволяет достигать более глубоких капилляров дермы. По этим причинам важно учитывать вариабельности толщины кожи (от 60 мкм на веках до 800 мкм на ладонях) при выборе методики [32].

Второе существенное различие касается линейности зависимости скорости кровотока от сигнала, которая наблюдается в большем диапазоне для LDI по сравнению с LSCI [33]. Сравнительные исследования показывают корреляцию между LSCI и LDI в широком диапазоне скоростей перфузии, однако, в области низких значений (например, при гипотермии или окклюзионной пробе) эта корреляция нарушается [16, 26].

Значительным техническим ограничением LSCI является высокая чувствительность к артефактам движения, обусловленная физическими принципами метода. Даже незначительные произвольные движения вызывают существенное изменение контраста спекл-картины. Для минимизации этих эффектов применяются специальные методики: использование газовых подушек для фиксации конечностей, максимальная иммобилизация предплечья [33], а также вычитание обратного рассеяния от поверхности, на фоне которой проводится измерение в тканях [34].

Несмотря на указанные ограничения, LSCI находит применение в различных клинических сценариях: мониторинг терапии болезни Рейно [17, 33], оценка динамики развития диабетических язв стопы [13], контроль заживления кожи после пластических операций [15], ожогов [14] и прочих травм [35].

Заключение. Современная диагностика кожной микроциркуляции представляет собой комплекс взаимодополняющих технологий, каждая из которых обладает уникальными возможностями для оценки структурных и функциональных параметров микрососудистого русла. Классические методы, такие как видеокапилляроскопия и лазерная доплеровская флоуметрия, сохраняют свою актуальность благодаря отработанным протоколам и доказанной диагностической ценности при мониторинге системных заболеваний соединительной ткани и оценке эндотелиальной функции. В то же время, развитие оптических технологий открыло новые перспективы неинвазивной визуализации для получения трехмерной архитектоники микрососудов с высоким разрешением, а лазерная спекл-контрастная визуализация обеспечивает одновременную оценку перфузии на обширных участках кожи. Особого внимания заслуживает фотоакустическая визуализация, интегрирующая оптическую контрастность и ультразвуковое проникновение для одновременной оценки морфологии сосудов и оксигенации крови. Выбор конкретной методики определяется диагностическими задачами: от скрининга микроангиопатий до мониторинга эффективности терапии. Дальнейшее развитие методов направлено на повышение пространственно-временного разрешения, стандартизацию количественных показателей и создание мультимодальных платформ для комплексной оценки состояния микроциркуляторного русла в клинической практике.

Список литературы:

1. Microvascular Function Relates to Insulin Sensitivity and Blood Pressure in Normal Subjects / E. H. Serné, C. D. A. Stehouwer, J. C. ter Maaten [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – № 7. – P. 896-902.
2. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. / M. Hudson, S. Taillefer, R. Steele [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2007. – Vol. 25. – № 5. – P. 754-757.
3. Thompson, O. B. Tissue perfusion measurements: multiple-exposure laser speckle analysis generates laser Doppler-like spectra. / O. B. Thompson, M. K. Andrews // *Journal of biomedical optics*. – 2010. – Vol. 15. – № 2. – P. 27015.
4. Liu, M. Optical coherence tomography angiography and photoacoustic imaging in dermatology / M. Liu, W. Drexler // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2019. – Vol. 18. – № 5. – P. 945-962.
5. Optical coherence tomography angiography of normal skin and inflammatory dermatologic conditions / A. J. Deegan, F. Talebi-Liasi, S. Song [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – № 3. – P. 183-193.

6. Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / S. Mohammadi, M. Gouravani, M. A. Salehi [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2023. – Vol. 20. – № 1. – P. 85.
7. Choi, W. J. Imaging Motion: A Comprehensive Review of Optical Coherence Tomography Angiography BT - *Advanced Imaging and Bio Techniques for Convergence Science* / W. J. Choi // eds. J. K. Kim [et al.]. – Singapore : Springer Singapore, 2021. – P. 343-365.
8. Lin, L. Photoacoustic Imaging. / L. Lin, L. V Wang // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2021. – Vol. 3233. – P. 147-175.
9. Dual-modality ultrasound/photoacoustic tomography for mapping tissue oxygen saturation distribution in intestinal strangulation / J. Zhou, M. Ou, B. Yuan [et al.] // *Photoacoustics*. – 2025. – Vol. 43. – P. 100721.
10. Miniaturized photoacoustic probe for in vivo imaging of subcutaneous microvessels within human skin. / W. Zhang, H. Ma, Z. Cheng [et al.] // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. – 2019. – Vol. 9. – № 5. – P. 807-814.
11. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk / A. Kruger, J. Stewart, R. Sahityani [et al.] // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 157-164.
12. Herrick, A. L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. / A. L. Herrick // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2012. – Vol. 8. – № 8. – P. 469-479.
13. Chao, C. Y. L. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration / C. Y. L. Chao, G. L. Y. Cheing // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2009. – Vol. 25. – № 7. – P. 604-614.
14. Noninvasive assessment of burn wound severity using optical technology: A review of current and future modalities / M. Kaiser, A. Yafi, M. Cinat [et al.] // *Burns*. – 2011. – Vol. 37. – № 3. – P. 377-386.
15. Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques. / P. Lamby, L. Prantl, S. Gais [et al.] // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2008. – Vol. 39. – № 1-4. – P. 253-263.
16. Comparison between laser speckle contrast imaging and laser Doppler imaging to assess skin blood flow in humans / C. Millet, M. Roustit, S. Blaise, J. L. Cracowski // *Microvascular Research*. – 2011. – Vol. 82. – № 2. – P. 147-151.
17. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon. / A. Fava, P. K. Wung, F. M. Wigley [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2012. – Vol. 64. – № 6. – P. 925-929.
18. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. / D. De Backer, K. Donadello, Y. Sakr [et al.] // *Critical care medicine*. – 2013. – Vol. 41. – № 3. – P. 791-799.
19. STERN, M. D. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering / M. D. STERN // *Nature*. – 1975. – Vol. 254. – № 5495. – P. 56-58.
20. In vivo evaluation of signal processors for laser Doppler tissue flowmeters / H. Ahn, K. Johansson, O. Lundgren, G. E. Nilsson // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1987. – Vol. 25. – № 2. – P. 207-211.

21. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods / V. Dremin, I. Kozlov, M. Volkov [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. e201800317.
22. Evaluation of blood microcirculation parameters by combined use of laser Doppler flowmetry and videocapillaroscopy methods / M. V Volkov, D. A. Kostrova, N. B. Margaryants [et al.] // Proc.SPIE. – 2017. – Vol. 10336. – P. 1033607.
23. Braverman, I. M. The Cutaneous Microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization / I. M. Braverman // Microcirculation. – 1997. – Vol. 4. – № 3. – P. 329-340.
24. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. / M. Roustit, C. Millet, S. Blaise [et al.] // Microvascular research. – 2010. – Vol. 80. – № 3. – P. 505-511.
25. Comparative reproducibility of dermal microvascular blood flow changes in response to acetylcholine iontophoresis, hyperthermia and reactive hyperaemia. / S. C. Agarwal, J. Allen, A. Murray, I. F. Purcell // Physiological measurement. – 2010. – Vol. 31. – № 1. – P. 1-11.
26. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function / G. A. Tew, M. Klonizakis, H. Crank [et al.] // Microvascular Research. – 2011. – Vol. 82. – № 3. – P. 326-332.
27. Peripheral Blood Perfusion Correlates with Microvascular Abnormalities in Systemic Sclerosis: A Laser-Doppler and Nailfold Videocapillaroscopy Study / M. Cutolo, C. Ferrone, C. Pizzorni [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2010. – Vol. 37. – № 6. – P. 1174-1180.
28. A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: Laser Doppler versus laser speckle imaging / C. J. Stewart, R. Frank, K. R. Forrester [et al.] // Burns. – 2005. – Vol. 31. – № 6. – P. 744-752.
29. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / T. Söderström, A. Stefanovska, M. Veber, H. Svensson // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2003. – Vol. 284. – № 5. – P. H1638-H1646.
30. Briers, J. D. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging / J. D. Briers // Physiological Measurement. – 2001. – Vol. 22. – № 4. – P. R35.
31. Assessment of burn depth and burn wound healing potential / S. Monstrey, H. Hoeksema, J. Verbelen [et al.] // Burns. – 2008. – Vol. 34. – № 6. – P. 761-769.
32. Comparison of instruments for investigation of microcirculatory blood flow and red blood cell concentration. / J. O'Doherty, P. McNamara, N. T. Clancy [et al.] // Journal of biomedical optics. – 2009. – Vol. 14. – № 3. – P. 34025.
33. Roustit, M. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods / M. Roustit, J.-L. Cracowski // Microcirculation. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 47-64.
34. Laser speckle contrast imaging accurately measures blood flow over moving skin surfaces / G. Mahé, P. Rousseau, S. Durand [et al.] // Microvascular Research. – 2011. – Vol. 81. – № 2. – P. 183-188.

35. In vivo laser speckle imaging reveals microvascular remodeling and hemodynamic changes during wound healing angiogenesis / A. Rege, N. V Thakor, K. Rhie, A. P. Pathak // *Angiogenesis*. – 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 87-98.