

ОБЗОР ПРЯМЫХ МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ОЦЕНКИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

М.А. Ковалева* ORCID: [0000-0003-3353-1919](https://orcid.org/0000-0003-3353-1919)

К.В. Жмеренецкий* ORCID: [0000-0002-6790-3146](https://orcid.org/0000-0002-6790-3146)

*Дальневосточный государственный медицинский университет
(г. Хабаровск)

Статья посвящена прямым методам прижизненного изучения микроциркуляторного русла и микроциркуляции и оценки полученных данных у человека. Авторы привлекают внимание читателя к исследованию важнейшего аспекта деятельности сердечно-сосудистой системы – микроциркуляции, определяющей конечную цель функционирования сердечно-сосудистой системы и играющей ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. При многих заболеваниях нарушения отдельных звеньев микроциркуляции составляют ведущее звено патогенеза, поэтому ее изучение приобретает важное клиническое значение. Прогресс в изучении микроциркуляторного русла и микроциркуляции, обусловленный научно-техническими достижениями, на сегодняшний день позволяет исследовать микроциркуляцию *in vivo* как в эксперименте, так и в условиях клинических наблюдений с помощью прямых и косвенных методов. Представлены современные подходы отечественных и зарубежных исследователей к изучению и оценке микроциркуляции прямыми методами: капилляроскопия ногтевого ложа, биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, поляризационно-спектральная биомикроскопия (orthogonal polarization spectral imaging, OPS) и ее модификация – темнопольная биомикроскопия (sidestream dark field imaging, SDF). Каждый из этих методов имеет свои достоинства и ограничения, сферу клинического применения и систему оценки полученных данных. Особое внимание авторы уделяют конъюнктивальной микроскопии и современной ее интерпретации – видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы, позволяющей визуализировать все анатомические составляющие микроциркуляторного русла (артериолы, вены, капилляры, артериоло-венулярные анастомозы), оценивать сосудистую проницаемость, интерстициальное пространство, процессы микрогемореологии, исследуя их различными, оригинальными, запатентованными методиками, таким образом получая всесторонние сведения о состоянии микроциркуляторного русла и микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, конъюнктивальная микроскопия, капилляроскопия, биомикроскопия.

Ответственный за переписку: Ковалева Мария Александровна, адрес: 680007, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; e-mail: conte-de-foret@yandex.ru

Для цитирования: Ковалева М.А., Жмеренецкий К.В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 1. С. 79–88. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79

Нарушения микроциркуляции (МЦ) – важное патогенетическое звено в ряду типических патологических процессов и во многих частных патологических формах различных заболеваний [1, 2]. Вряд ли существует хотя бы один физиологический или патологический процесс, который протекал бы без участия МЦ [3]. Клиническое значение знаний о состоянии МЦ трудно переоценить. Именно поэтому изучение МЦ является важной научной и практической задачей и поиски информативного «окна» в систему микрососудов человека в эпоху развития технических средств дают все больше возможностей для исследования микроциркуляторного русла (МЦР) и МЦ.

Мониторинг микроциркуляторной функции в клинике ограничен из-за небольшого числа имеющихся безопасных методов исследования, а также сложности интерпретации получаемых данных [4]. Методы прижизненного изучения МЦ можно разделить на две группы: прямые, осуществляемые при биомикроскопии кожи и слизистых, и косвенные, не позволяющие непосредственно наблюдать за микрососудами [5].

Прямые методы изучения МЦ. К ним относятся: капилляроскопия ногтевого ложа, биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, поляризационно-спектральная биомикроскопия и ее модификация – темнопольная биомикроскопия.

Капилляроскопия ногтевого ложа (КСНЛ) уходит корнями в XVII век, когда J.C. Kolhaus в 1633 году впервые применил примитивный микроскоп для изучения капилляров ногтевого ложа. В большинстве областей кожного покрова петли капилляров расположены под углом 90° относительно его поверхности. Капилляры ногтевого ложа расположены параллельно поверхности кожи и могут быть визуализированы на всем их протяжении [6].

Метод КСНЛ широко используется в отечественной и зарубежной практике. Наибольшее применение он нашел в диагностике и дифференциальной диагностике ревматических заболеваний, причем для некоторых он является одним из критериев ранней диагностики [7].

КСНЛ может выполняться различными оптическими устройствами – от обычного дерматоскопа до специализированного капилляроскопа с выносным источником света, микропозиционной системой для точной фокусировки и устройством захвата изображения и программного анализа [8, 9]. Широкопольная КСНЛ проводится при оптическом увеличении 20–50х (в зависимости от модели капилляроскопа), что позволяет наблюдать несколько десятков петель в поле зрения. При увеличении 100–500х можно детально оценить морфологию отдельных капиллярных петель, внутрисосудистые изменения тока крови, периваскулярные изменения, скорость кровотока в капилляре [7–9].

Некоторым ограничением метода КСНЛ является чувствительность кровотока в дистальных фалангах пальцев к окружающей температуре, сопровождающаяся вазоконстрикцией [10]. Во избежание этого пациенту дается время для адаптации к комнатной температуре [9]. При КСНЛ визуализируются только капиллярные петли, поэтому другие важные звенья МЦР остаются неизученными [6].

При ряде патологических состояний параметры МЦ по данным КСНЛ коррелируют с параметрами МЦ, полученными с помощью биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [10–12].

Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы (БМБК) была предложена в 1913 году W.H. Luedde. До 1950-х годов можно отметить лишь единичные исследования, связанные с применением прижизненной биомикроскопии конъюнктивы в клинике внутренних болезней, тогда как конец 1970-х годов характеризовался значительным ростом числа клинических работ как в России, так и за рубежом [13].

Поверхностное расположение микрососудов конъюнктивы, отчетливая визуализация всех анатомических составляющих МЦР (артериол, венул, капилляров, артериоло-венулярных анастомозов) и кровотока в них, возможность наблюдения внутрисосудистой агрегации эритроцитов и интерстициального пространства позволяют исследователям полу-

чать полноценное представление о состоянии МЦ при различных заболеваниях с помощью метода БМБК [13–16].

Выявленный параллелизм между состоянием МЦ в сосудах конъюнктивы и данными биопсии и аутопсии свидетельствует о том, что изменения в МЦР конъюнктивы, прежде всего, отражают состояние системной микрогемодинамики [13].

Исторически для конъюнктивальной микроскопии использовались бинокулярные микроскопы и капилляроскопы с разрешением 32–56х. В настоящее время для БМБК чаще всего применяются стационарные установки, состоящие из щелевой лампы, к одному из окуляров которой жестко фиксирована фото- или видеокамера с высокой разрешающей способностью и возможностью передачи изображения на компьютер. Суммарное увеличение такой установки может составлять от 40х до 100х, при выводе на монитор 19” – до 300–340х [13]. В межкафедральной лаборатории Дальневосточного государственного медицинского университета (ДВГМУ) МЦ изучают методом *компьютерной видеобиомикроскопии конъюнктивы (ВБМСК)*, используя установку собственного производства, состоящую из щелевой лампы, видеокамеры и персонального компьютера, получая изображения с увеличением 96х [13].

Последняя российская разработка в исследовании БМБК – капилляроскоп «ОКО» оснащен оптической системой и видеокамерой для съемки всех объектов сосудистого русла бульбарной конъюнктивы со скоростью 100 кадров в секунду и увеличением в 200х (патент RU132699, А61В3/00). Полученное изображение имеет разрешение 768 (H) × 576 (V) пикселей, т. е. от 4 до 6 микрон на пиксель [17, 18].

Имеются работы наших соотечественников, в которых для БМБК использовалось устройство собственного производства, не содержащее щелевой лампы и не требующее фиксации головы и зрения исследуемого. Это позволило обследовать новорожденных детей и детей раннего возраста, а также тяжелых больных непосредственно у постели [19].

Таким образом, в России какой-либо специальной установки для БМБК на сегодняшний день серийно не выпускается. БМБК широко используется в отечественной практике, в современной зарубежной литературе мы встретили единичные упоминания об этом методе.

Принципы *поляризационно-спектральной микроскопии (orthogonal polarization spectral imaging, OPS)*, разработанные в начале 1990-х годов компанией Cytometrics (Филадельфия, США), были реализованы в устройстве, которое может уместиться в руке исследователя (различные модификации прибора Cytoscan) [20, 21]. OPS-метод использует источник поляризованного света с длиной волны 550 нм. Это соответствует спектру поглощения гемоглобина, независимо от степени его оксигенации. Таким образом, эритроциты, содержащие гемоглобин, формируют картину микрососудистого русла, где микрососуды выделяются черным цветом на бледно-сером фоне окружающей ткани. В итоге получается высококонтрастное изображение без бликов [10].

Темнопольная биомикроскопия (sidestream dark field imaging, SDF) является усовершенствованием OPS-метода, ее разработчик – компания MicroVision (Амстердам, Нидерланды) [22]. В серийно выпускаемом компанией приборе Microscan используется пульсирующий (стробоскопический) свет от концентрически расположенных светодиодов. Оптические линзы располагаются внутри кольца светодиодов, в результате на линзы попадает только свет, отраженный от глубоких слоев ткани (как и в OPS-методе), что также исключает появление бликов [8, 22].

Изображения, полученные с помощью OPS- и SDF-методов, практически идентичны. В приборах используется оптическое увеличение 5х, при этом на экране монитора увеличение достигает 340х для OPS-метода и 380х для SDF-метода. Кроме того, SDF-метод отличается большей четкостью и меньшей зернистостью изображения [10]. Эти методы используются с начала 2000-х годов в США и странах Западной Европы в анестезиологии и реаниматологии,

сердечно-сосудистой хирургии, ортопедической хирургии, гастроэнтерологии, гинекологии, лапаро- и эндоскопии, нейрохирургии и трансплантологии [21].

«Окном» для OPS/SDF-методов является слизистая подъязычной области, реже – кожа, десна, илеостома, колостома и т. д. Интраоперационно можно изучать слизистую оболочку внутренних органов, включая мозг, легкие, печень, кишечник.

Изменения микроциркуляции, зафиксированные с помощью OPS/SDF-методов биомикроскопии, коррелируют с изменениями, выявленными при КСНЛ и БМБК [10, 12].

Оценка параметров МЦ. Для всех прямых методов изучения МЦ общепринято подразделение ее патологических изменений на: внесосудистые – связаны с изменением проницаемости сосудистой стенки (микрореморрагии, периваскулярный отек, липоидоз, гемосидероз); сосудистые – затрагивают плотность и архитектуру микрососудистой сети, диаметр микрососудов (неравномерность контура сосудов, микроаневризмы); внутрисосудистые – отражают изменения скорости кровотока, нарушения реологических свойств крови с возникновением агрегации эритроцитов и стаза [6, 7, 13].

Методологически оценка этих изменений может иметь описательный (качественный), полуколичественный или количественный характер. Качественное описание (наличие/отсутствие, большая/меньшая выраженность признака) применимо, например, ко всем вне- и внутрисосудистым изменениям, а также к структуре МЦР (параллелизм, извитость сосудов, аневризмы и т. д.). На заре применения прямых методов изучения МЦ описания носили именно качественный характер, что приводило к трудностям интерпретации, разночтениям, снижало воспроизводимость результатов [13]. Полуколичественное описание в известной мере решило эту проблему, оно легло в основу ряда классификаций (В.С. Волков, 1976; Л.Т. Малая, 1977; С.А. Селезнев, 1985; В.И. Козлов, 2004, R. Moricke, 1973 – для ме-

тода БМБК; Cutolo, 2000 – для метода КСНЛ). При полуколичественном описании признаку присваиваются балльные значения (0 – отсутствие, 1 – малая выраженность, 2 – большая выраженность). Современное развитие компьютерной техники дает возможность к целому ряду признаков применить количественное описание, например измерить точный диаметр микрососудов (мкм), рассчитать артериоло-венулярное соотношение, определить скорости кровотока в различных сосудистых объектах (мкм/с), плотность сети капилляров (ед./мм²) [13], а также оценить распространенность и степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов в артериолах, венах и капиллярах [23, 24]. Это позволяет объективно оценивать процессы, происходящие на уровне МЦР, и подвергать их статистической обработке.

Анализ КСНЛ-изображений имеет следующие особенности. У здоровых взрослых людей имеется нормальный паттерн морфологии капилляров, отклонения от которого рассматриваются как патология [3, 8]. Нормальный капилляроскопический паттерн подразумевает равномерное распределение капиллярных петель, параллельно друг другу, плотностью 9–13 капилляров на 1 мм дистального капиллярного ряда. Средняя длина петли – 215 ± 25 мкм, диаметр артериальной части петли – 10 ± 3 мкм, венозной – 18 ± 3 мкм, соотношение артериальной и венозной частей – 1:2 – 1:3. Скорость кровотока в норме выше 400 мкм/с, наблюдается полная гомогенность потока. Периваскулярная зона составляет около 90 мкм [9].

Как в России, так и за рубежом разработаны компьютерные программы для анализа КСНЛ-изображений и видеоданных [9].

Анализ БМБК-изображений чаще всего проводится с использованием количественно-качественной оценки по методу В.С. Волкова [15] или полуколичественной шкалы, разработанной В.И. Козловым [6]. Благодаря развитию оптики, технических возможностей, компьютерного анализа данных стало возможным проведение более точной количественной оценки изменений в МЦР, однако

единой общепринятой методики интерпретации полученных результатов пока не существует [13].

Отдельными исследователями предпринимаются попытки разработки полуавтоматических систем анализа получаемого при БМБК изображения [15, 25]. На конгрессе Европейского общества медицины критических состояний (ESICM), проходившем с 26 сентября по 1 октября 2014 года в Барселоне, состоялся релиз программы автоматического анализа микроциркуляции AVA 4.0 (Automated Vascular Analysis) для OPS- и SDF-методов [22]. В подобных алгоритмах чаще используются количественные данные и балльная оценка.

В настоящее время сотрудниками кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ проводится исследование МЦР и МЦ методом компьютерной ВБМСК с использованием оригинальных методологических подходов к анализу изображения и оценке полученных данных. Установка позволяет получать изображения участков конъюнктивы, увеличенных в 96х. При меньшем увеличении снижается детализация изображения, при большем – изображение становится размытым, возрастают помехи из-за физиологического тремора. Захват видеоизображения производится программой Avermedia на четырех участках темпорального сектора бульбарной конъюнктивы: угловом, центральном, перилимбальном и на переходной складке конъюнктивы. Из записанного видеоизображения получают снимки (микрофотографии) участков конъюнктивы, имеющих аналогичное исходному увеличению. Для анализа МЦР выбирается снимок, где присутствуют все популяции микрососудов, включая пары артериол и венул среднего диаметра и капилляры. Чаще всего такая показательная зона находится в области переходной складки конъюнктивы.

В электронный протокол ВБМСК вносится целый ряд внесосудистых, сосудистых и внутрисосудистых параметров в дискретном (да/нет) или количественном выражении. Внесосудистые нарушения оцениваются по ясности

или мутности фона конъюнктивы, наличию или отсутствию гемосидерина и липоидоза.

В числе сосудистых параметров фиксируются наличие или отсутствие соноподобных структур, углов дихотомического деления артериол $> 90^\circ$, артериоло-венулярных перекрестов, петель, клубочков, а также неравномерности контура и извитости отдельно для капилляров, артериол и венул. В норме перечисленных признаков быть не должно.

Диаметр микрососудов измеряется предварительно откалиброванной по образцу микролинейкой Universal Desktop Ruler (2005, РФ). При сохранной ангиоархитектонике МЦР измерение калибра проводится для пары параллельно идущих артериолы и вены. Капилляры для измерения выбираются произвольно.

Плотность капиллярной сети определяется количественно. Она представляет собой частное, где в качестве делимого используется количество капилляров в данном поле зрения, а в качестве делителя – площадь анализируемой области конъюнктивы. Результат измеряется количеством капилляров на 1 мм^2 конъюнктивы.

Внутрисосудистые параметры оцениваются по скорости движения крови в сосудах, степени и распространенности агрегации [23, 24, 26, 27]. Скорость движения крови (мкм/с) определяется отдельно в артериолах, капиллярах и венах. Методика основана на интерактивной запатентованной flash-технологии (патент № 2013106104/14) [26].

Предлагаемый протокол позволяет оценивать внутрисосудистую агрегацию эритроцитов (ВСАЭ) визуально полуколичественным способом по характеру кровотока в сосудистом объекте. Всего выделяется 4 степени ВСАЭ, в норме допустима агрегация 0-I степени [23].

Все вышеперечисленные признаки регистрируются отдельно для правого и левого глаза.

Подобный подход к анализу изображений участков бульбарной конъюнктивы позволил отказаться от абстрактных индексов и баллов и перейти к четким количественным данным, по которым можно оценивать динамику состояния МЦ в исследуемых группах пациентов при раз-

личных заболеваниях и состояниях и которые легко подвергать статистической обработке.

Анализ OPS/SDF-изображений сосудов слизистой подъязычной области является полуколичественным. Он включает в себя оценку плотности сосудистой сети, плотности функционирующих капилляров и вычисление индекса гетерогенности кровотока. Как видно, целый ряд внесосудистых и внутрисосудистых изменений при этом не учитывается. Это обусловлено спецификой применения данных методов в отделениях интенсивной терапии, когда оцениваются только ключевые признаки.

На OPS/SDF-изображение накладывается сетка, которая делит его на 16 равных частей. Плотность сосудистой сети рассчитывается как число сосудов, пересекающих линии сетки, деленное на общую длину линий сетки. Порог в 20 мкм используется для идентификации капилляров от более крупных сосудов, в основном венул. Плотность функционирующих капилляров также рассчитывается как число функционирующих капилляров, пересекающих линии сетки, деленное на общую длину линий сетки. Гетерогенность кровотока

отражает шунтирование кровотока при ряде патологических состояний, когда области с сохранным кровотоком чередуются с областями с нарушенным кровотоком (на площади в несколько квадратных миллиметров). Индекс гетерогенности характеризует разницу между наиболее и наименее перфузированными областями. Анализ состояния МЦ «вручную» занимает несколько минут, воспроизводимость метода от исследователя к исследователю отличная (погрешность в пределах 5–10 %) [28, 29].

Заключение. Информация о МЦР и МЦ, полученная прямыми методами, имеет большее диагностическое значение при практической оценке состояния организма, а также при определении типа и степени развития многих патологических процессов. Среди прямых методов исследования МЦ наиболее полное и разностороннее представление о строении и функциональном состоянии МЦР и МЦ на современном этапе дает видеобиомикроскопия бульбарной конъюнктивы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Жмеренецкий К.В.* Микроциркуляция и влияние на нее лекарственных препаратов разных классов при сердечно-сосудистых заболеваниях: дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2008. 222 с.
2. *Абдулхакимов Э.Р.* Соотношение внутриорганной и кожной микроциркуляции при различных хирургических заболеваниях почек: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 123 с.
3. *Козлов В.И.* Капилляроскопия в клинической практике: моногр. М.: Практ. медицина, 2015. 232 с.
4. *Поленов С.А.* Основы микроциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т. 7, № 1(25). С. 5–19.
5. *Хугаева В.К., Ардасенов А.В., Ткаченко С.Б., Потеев Н.Н.* Методы прижизненного изучения микроциркуляции кожи // Эксперим. и клин. дерматокосметология. 2003. № 1. С. 8–16.
6. *Козлов В.И.* Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2006. Т. 5, № 1. С. 84–101.
7. *Cutolo M., Sulli A., Smith V.* Assessing Microvascular Changes in Systemic Sclerosis Diagnosis and Management // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6, № 10. P. 578–587.
8. *Allen J., Howell K.* Microvascular Imaging: Techniques and Opportunities for Clinical Physiological Measurements // Physiol. Meas. 2014. Vol. 35, № 7. P. R91–R141.
9. *Баранов В.В., Гурфинкель Ю.И., Кленин С.М., Кузнецов М.И.* Капилляроскоп. Способ и устройство для неинвазивных исследований капилляров, капиллярного кровотока, крови у пациентов, болеющих сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=7201> (дата обращения: 15.09.2019).

10. De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., Goedhart P., Büchele G., Ospina-Tascon G., Dobbe I., Ince C. How to Evaluate the Microcirculation: Report of a Round Table Conference // *Crit. Care*. 2007. Vol. 11, № 5. Art. № R101. URL: <http://ccforum.com/content/11/5/R101> (дата обращения: 15.09.2019).

11. Ковганич Т.А. Сравнительная оценка состояния микроциркуляторного русла ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы у больных системной склеродермией с различными вариантами клинического течения // *Український ревматологічний журнал*. 2006. № 1(23). С. 11–16.

12. Goedhart P.T., Khalizada M., Bezemer R., Merza J., Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) Imaging: A Novel Stroboscopic LED Ring-Based Imaging Modality for Clinical Assessment of the Microcirculation // *Opt. Express*. 2007. Vol. 15, № 23. P. 15101–15114.

13. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях: моногр. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. 150 с.

14. Метод конъюнктивальной биомикроскопии с использованием устройства с видеокамерой УВ-SL-85 для щелевых ламп в оценке состояния микроциркуляции при сердечно-сосудистой патологии (инструкция по применению): разрешен Минздравом Респ. Беларусь для практ. использования 9 апреля 2002 г. / Константинова Е.Э., Цапаева Н.Л.; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология». Минск, 2002. 13 с.

15. Воробьев Б.И., Воробьев В.Б., Зибарев А.Л., Воробьева Э.В., Папоян С.Ш. Эффективность модифицированной бульбарной микроскопии, как достоверного современного метода оценки дебюта гемостазиологических катастроф // *Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований*. 2013. № 5. С. 31–36.

16. Корнеева Н.В., Сиротин Б.З. Влияние прекращения курения на параметры микроциркуляторного русла при инфаркте миокарда // *Дальневост. мед. журн.* 2018. № 1. С. 13–17.

17. Патент № 58020 Российская Федерация, МПК А61В 3/10, А61В 3/14. Устройство для конъюнктивальной микроскопии: № 200610036/22: заявл. 10.01.2006: опубл. 10.11.2006 / Константинов О.Г., Павлов А.Н., Обьденникова Т.Н., Усов В.В. 13 с.

18. Патент № 132699 Российская Федерация, МПК А61В 3/00. Офтальмологический капилляроскоп: № 2013118451/14: заявл. 22.04.2013: опубл. 27.09.2013 / Хейло Т.С., Кузнецов М.И., Гуденко С.А., Кузнецов А.П. 9 с.

19. Михеева И.Г., Ефимцева Е.А., Михеев О.В., Кругляков А.Ю. Клиническое значение биомикроскопии бульбарной конъюнктивы в педиатрической практике // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2007. Т. 86, № 2. С. 99–102.

20. Černý V., Turek Z., Pařízková R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging // *Physiol. Res*. 2007. Vol. 56. P. 141–147.

21. Cytometrics Inc. URL: <http://www.cytometrics.com> (дата обращения: 15.09.2019).

22. Microvision Medical. URL: <http://www.microvisionmedical.com> (дата обращения: 15.09.2019).

23. Жмеренецкий К.В., Кузьмин И.Н., Сиротин Б.З., Каплиева Е.В., Сиротина З.В. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (sludge-phenomen) в сосудах микроциркуляторного русла подростков с лабильной артериальной гипертензией // *Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: тез. XII Междунар. конгр. (г. Хабаровск, 29–31 мая 2013 г.)*. Хабаровск, 2013. С. 137–138.

24. Патент № 2613082 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 3/00. Способ оценки распространенности внутрисосудистой агрегации эритроцитов у человека *in vivo*: № 2016110041: заявл. 18.03.2016: опубл. 15.03.2017 / Корнеева Н.В., Сиротин Б.З.

25. Патент № 2007610399 Российская Федерация. Программа для ЭВМ «Регистрация изображения конъюнктивы (EyeCap)»: № 2007611322: заявл. 07.02.2007: опубл. 27.03.2007 / Михеев О.В., Константинов О.Г.

26. Патент № 2528636 Российская Федерация, МПК А61В 5/026. Способ измерения скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла человека: № 2013106104: заявл. 12.02.2013: опубл. 20.09.2014 / Жмеренецкий К.В., Кузьмин И.Н. 5 с.

27. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From Macrohemodynamic to the Microcirculation // *Crit. Care Res. Pract.* 2013. Vol. 2013. Art. № 892710. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710> (дата обращения: 15.09.2019).

28. De Backer D., Ospina-Tascon G., Saldago D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the Microcirculation in the Critically Ill Patient: Current Methods and Future Approaches // *Intensive Care Med.* 2010. Vol. 36, № 11. P. 1813–1825. URL: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/27> (дата обращения: 15.09.2019).

29. Корнеева Н.В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака // *Дальневост. мед. журн.* 2016. № 3. С. 88–91.

References

1. Zhmerenetskiy K.V. *Mikrotsirkulyatsiya i vliyanie na nee lekarstvennykh preparatov raznykh klassov pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh* [Microcirculation and the Effect Produced on It by Different Classes of Drugs in Cardiovascular Diseases: Diss.]. Khabarovsk, 2008. 222 p.
2. Abdulkhakimov E.R. *Sootnoshenie vnutriorgannoy i kozhnoy mikrotsirkulyatsii pri razlichnykh khirurgicheskikh zabolevaniyakh pochek* [The Ratio of Intraorgan and Skin Microcirculation in Various Surgical Kidney Diseases: Diss.]. Moscow, 2008. 123 p.
3. Kozlov V.I. *Kapillyaroskopiya v klinicheskoy praktike* [Capillaroscopy in Clinical Practice]. Moscow, 2015. 232 p.
4. Polenov S.A. *Osnovy mikrotsirkulyatsii* [Basic Aspects of Microcirculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 5–19.
5. Khugaeva V.K., Ardasenov A.V., Tkachenko S.B., Potekaev N.N. *Metody prizhiznennogo izucheniya mikrotsirkulyatsii kozhi* [Methods of Intravital Study into Skin Microcirculation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*, 2003, no. 1, pp. 8–16.
6. Kozlov V.I. *Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko-morfologicheskie aspekty izucheniya* [The System of Microcirculation: Clinical-Morphological Aspects of Studying]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 84–101.
7. Cutolo M., Sulli A., Smith V. *Assessing Microvascular Changes in Systemic Sclerosis Diagnosis and Management*. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, vol. 6, no. 10, pp. 578–587.
8. Allen J., Howell K. *Microvascular Imaging: Techniques and Opportunities for Clinical Physiological Measurements*. *Physiol. Meas.*, 2014, vol. 35, no. 7, pp. R91–R141.
9. Baranov V.V., Gurfinkel' Yu.I., Klenin S.M., Kuznetsov M.I. *Kapillyaroskop. Sposob i ustroystvo dlya neinvazivnykh issledovaniy kapillyarov, kapillyarnogo krovotoka, krovi u patsientov, boleyushchikh sakharnym diabetom, ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa* [Capillaroscope. Method and Device for Non-Invasive Examination of Capillaries, Blood and Capillary Blood Flow in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease]. Available at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=7201> (accessed: 15 September 2019).
10. De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., Goedhart P., Büchele G., Ospina-Tascon G., Dobbe I., Ince C. *How to Evaluate the Microcirculation: Report of a Round Table Conference*. *Crit. Care*, 2007, vol. 11, no. 5. Art. no. R101. Available at: <http://ccforum.com/content/11/5/R101> (accessed: 15 September 2019).
11. Kovganich T.A. *Sravnitel'naya otsenka sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla nogteвого lozha i bul'barnoy kon'yunktivy u bol'nykh sistemnoy sklerodermiey s razlichnymi variantami klinicheskogo techeniya* [Comparative Evaluation of the State of Microcirculation of Nail Fold and Bulbar Conjunctiva in Patients with Systemic Sclerosis with Different Clinical Courses]. *Ukrains'kiy revmatologichnyi zhurnal*, 2006, no. 1, pp. 11–16.
12. Goedhart P.T., Khalizada M., Bezemer R., Merza J., Ince C. *Sidestream Dark Field (SDF) Imaging: A Novel Stroboscopic LED Ring-Based Imaging Modality for Clinical Assessment of the Microcirculation*. *Opt. Express*, 2007, vol. 15, no. 23, pp. 15101–15114.
13. Sirotnin B.Z., Zhmerenetskiy K.V. *Mikrotsirkulyatsiya pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh* [Microcirculation in Cardiovascular Diseases]. Khabarovsk, 2009. 150 p.
14. Konstantinova E.E., Tsapaeva N.L. *Metod kon'yunktival'noy biomikroskopii s ispol'zovaniem ustroystva s videokameroj UV-SL-85 dlya shchelevykh lamp v otsenke sostoyaniya mikrotsirkulyatsii pri serdechno-sosudistoy patologii (instruktsiya po primeneniyu)* [Conjunctival Biomicroscopy Using a Device with a UV-SL-85 Video Camera for Slit Lamps in Assessing Microcirculation in Cardiovascular Pathology (Instructions for Use)]. Minsk, 2002. 13 p.
15. Vorob'ev B.I., Vorob'ev V.B., Zibarev A.L., Vorob'eva E.V., Papoyan S.Sh. *Effektivnost' modifitsirovannoy bul'barnoy mikroskopii, kak dostovernogo metoda otsenki debyuta gemostaziologicheskikh katastrof* [The Effectiveness of Modified Bulbar Microscopy as a Reliable Modern Method for Assessing the Onset of Hemostasiological Accidents]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2013, no. 5, pp. 31–36.
16. Korneeva N.V., Sirotnin B.Z. *Vliyanie prekrashcheniya kureniya na parametry mikrotsirkulyatornogo rusla pri infarkte miokarda* [Effect of Smoking Cessation on the Parameters of the Microcirculatory Bed in Patients with Myocardial Infarction]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2018, no. 1, pp. 13–17.

17. Konstantinov O.G., Pavlov A.N., Obydennikova T.N., Usov V.V. *Conjunctival Microscopy Device*. Patent RF no. 58020, 2006. 13 p. (in Russ.).
18. Kheylo T.S., Kuznetsov M.I., Gudenko S.A., Kuznetsov A.P. *Ophthalmological Capillaroscope*. Patent RF no. 132699, 2013. 9 p. (in Russ.).
19. Mikheeva I.G., Efimtseva E.A., Mikheev O.V., Kruglyakov A.Yu. Klinicheskoe znachenie biomikroskopii bul'baroy kon'yunktivy v pediatricheskoy praktike [Clinical Significance of Bulbar Conjunctiva Biomicroscopy in Paediatric Practice]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2007, vol. 86, no. 2, pp. 99–102.
20. Černý V., Turek Z., Pařízková R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging. *Physiol. Res.*, 2007, vol. 56, no. 2, pp. 141–147.
21. *Cytometrics Inc.* Available at: <http://www.cytometrics.com> (accessed: 15 September 2019).
22. *Microvision Medical*. Available at: <http://www.microvisionmedical.com> (accessed: 15 September 2019).
23. Zhmerenetskiy K.V., Kuz'min I.N., Sirotin B.Z., Kaplieva E.V., Sirotina Z.V. Vnutrisosudistaya agregatsiya eritrotsitov (sludge-phenomen) v sosudakh mikrotsirkulyatornogo rusla podrostkov s labil'noy arterial'noy gipertenziey [Intravascular Aggregation of Red Blood Cells (Sludge Phenomenon) in the Microvasculature of Adolescents with Labile Hypertension]. *Dokazatel'naya meditsina – osnova sovremennogo zdravookhraneniya* [Evidence-Based Medicine as the Basis of Modern Healthcare]. Khabarovsk, 2013, pp. 137–138.
24. Korneeva N.V., Sirotin B.Z. *A Method for Assessing the Prevalence of Intravascular Aggregation of Red Blood Cells in Humans in vivo*. Patent RF no. 2613082, 2017 (in Russ.).
25. Mikheev O.V., Konstantinov O.G. *Computer Program "Conjunctiva Image Registration (EyeCap)"*. Patent RF no. 2007610399, 2007 (in Russ.).
26. Zhmerenetskiy K.V., Kuz'min I.N. *A Method for Measuring Blood Flow Velocity in Human Microvasculature*. Patent RF no. 2528636, 2014. 5 p. (in Russ.).
27. Donati A., Domizi R., Damiani E., Adrario E., Pelaia P., Ince C. From Macrohemodynamic to the Microcirculation. *Crit. Care Res. Pract.*, 2013, vol. 2013. Art. no. 892710. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710> (accessed: 15 September 2019).
28. De Backer D., Ospina-Tascon G., Saldago D., Favory R., Creteur J., Vincent J.L. Monitoring the Microcirculation in the Critically Ill Patient: Current Methods and Future Approaches. *Intensive Care Med.*, 2010, vol. 36, no. 11, pp. 1813–1825. Available at: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/27> (accessed: 15 September 2019).
29. Korneeva N.V. Otsenka sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla i mikrotsirkulyatsii u prakticheski zdorovykh lyudey molodogo vozrasta, prekrativshikh kurenje tabaka [A Study of the Microvasculature and Microcirculation in Apparently Healthy Young Former Smokers]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2016, no. 3, pp. 88–91.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79

Mariya A. Kovaleva* ORCID: [0000-0003-3353-1919](https://orcid.org/0000-0003-3353-1919)
Konstantin V. Zhmerenetskiy* ORCID: [0000-0002-6790-3146](https://orcid.org/0000-0002-6790-3146)

*Far-East State Medical University
(Khabarovsk, Russian Federation)

REVIEW OF DIRECT METHODS FOR STUDYING MICROCIRCULATION AND EVALUATING THE DATA OBTAINED

This article dwells on direct methods of intravital examination of microcirculation and microvasculature in humans and evaluation of the data obtained. The authors draw the reader's attention to the studies on the smallest functional unit of the cardiovascular system – microcirculation – which determines the ultimate goal of the functioning of the cardiovascular system and plays a key role in the trophic support

of tissues and maintenance of tissue metabolism. In many diseases, disorders of individual parts of microcirculation constitute a leading pathogenetic link; therefore, studying microcirculation is of great clinical importance. Progress in microvasculature and microcirculation research due to scientific and technological achievements allows us today to examine microcirculation *in vivo* both experimentally and under clinical observation using direct and indirect methods. This review presents contemporary approaches of Russian and foreign researchers to the study and assessment of microcirculation by direct methods: nailfold capillaroscopy, conjunctival biomicroscopy, orthogonal polarization spectral imaging and its modification, sidestream dark field imaging. Each of these methods has its own advantages and limitations, scope of clinical application and a system for evaluating the data obtained. Special attention is paid here to conjunctival microscopy and its modern interpretation – computer-assisted video biomicroscopy of the bulbar conjunctiva – allowing us to visualize all the anatomical components of the microvasculature (arterioles, venules, capillaries, and arterio-venular anastomoses), evaluate vascular permeability, the interstitial space, and microhaemorheology by means of various original patented methods, thereby acquiring comprehensive data on the state of microvasculature and microcirculation.

Keywords: *microcirculation, conjunctival microscopy, capillaroscopy, biomicroscopy.*

Поступила 14.10.2019

Принята 31.12.2019

Received 14 October 2019

Accepted 31 December 2019

Corresponding author: Mariya Kovaleva, *address:* ul. Murav'eva-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680007, Russian Federation; *e-mail:* conte-de-foret@yandex.ru

For citation: Kovaleva M.A., Zhmerenetskiy K.V. Review of Direct Methods for Studying Microcirculation and Evaluating the Data Obtained. *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 79–88. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79