

# Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете

© Д.А. Куликов<sup>1</sup>, А.А. Глазков<sup>1</sup>, Ю.А. Ковалева<sup>1</sup>, Н.В. Балашова<sup>1</sup>, А.В. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

*В обзоре рассматриваются научные и клинические аспекты применения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в изучении и диагностике состояния микроциркуляторного русла при сахарном диабете (СД). ЛДФ является неинвазивным количественным методом оценки микроциркуляции, его возможности включают анализ микроциркуляторных ритмов и проведение функциональных проб с различными видами провокационных воздействий, что позволяет исследовать состояние регуляторных механизмов микроциркуляции.*

*Использование ЛДФ в научных исследованиях позволило выявить характерные для СД изменения функционирования микроциркуляторного русла. Результаты части работ позволяют говорить о том, что микроциркуляторные нарушения не только являются патогенетическим звеном развития осложнений, но и наблюдаются у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и могут предшествовать манифестации диабета. Однако метод до сих пор не получил распространения в клинической практике. В обзоре проанализированы факторы, ограничивающие внедрение ЛДФ в практическую медицину, предложены пути повышения ее клинической значимости.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия; неинвазивная диагностика

## Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes

© Dmitry A. Kulikov<sup>1</sup>, Alexey A. Glazkov<sup>1</sup>, Yulia A. Kovaleva<sup>1</sup>, Natalia V. Balashova<sup>1</sup>, Alexander V. Kulikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

*This review includes results of scientific and clinical use of laser Doppler flowmetry (LDF) in patients with diabetes mellitus. LDF is a non-invasive method for the quantitative evaluation of microcirculation, which can assess microcirculatory rhythms and conduct functional tests with various impacts, allowing the exploration of regulatory mechanisms of microcirculation.*

*LDF reveals specific diabetes changes in the regulatory function of microcirculation. Microcirculation disturbances, which are traditionally associated with the pathogenesis of complications, also occur in patients with early disorders of carbohydrate metabolism and may precede the manifestation of diabetes. However, this method is still not applied in clinical practice. In this review, we analysed factors limiting the implementation of LDF in practical medicine and suggest ways to improve its clinical significance.*

**Keywords:** diabetes mellitus; microcirculation; laser Doppler flowmetry; non-invasive diagnostics

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением и дисфункцией различных органов: глаз, почек, нервов, сердца, кровеносных сосудов и др. [1]. По данным международной диабетической федерации (IDF), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД (каждый одиннадцатый взрослый). К 2040 г. IDF прогнози-

рует рост числа больных до 642 млн (каждый десятый взрослый) [2].

Вследствие распространенности и высокой частоты развития осложнений СД является одной из частых причин инвалидизации и смертности лиц работоспособного возраста [2]. В патогенезе осложнений СД важную роль играют системные микроциркуляторные нарушения. Они приводят к развитию микроангиопатии и нейропатии (через первичное поражение сосудов, участвующих в кровоснабжении периферических отделов нервной системы [3, 4]). Нарушения нервной

регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла, макроангиопатия, поражение почек приводят к еще большим отклонениям в функционировании микроциркуляторной сети и к замыканию «порочного круга» развития осложнений.

Рутинной процедурой, позволяющей косвенно судить о состоянии микроциркуляции, является осмотр глазного дна офтальмологом. Метод субъективен и выявляет микроциркуляторные изменения уже после манифестации осложнений, не позволяя проводить их раннюю диагностику [5], что в итоге не дает в полной мере реализовать возможности оценки микроциркуляции у пациентов для более эффективного контроля заболевания.

Альтернативной локализацией для оценки состояния микроциркуляторной сети может быть наиболее доступный для этого орган – кожа [6, 7]. Существует множество методов оценки кожного кровотока: видеокапилляроскопия, оптическая когерентная томография, лазерная доплеровская визуализация и др. [8, 9]. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выделяется среди прочих методов возможностью неинвазивно проводить тесты с различными видами функциональных воздействий, является относительно недорогим и простым в использовании, что обуславливает высокий интерес к ЛДФ в научной среде.

## Метод лазерной доплеровской флоуметрии

Первое использование ЛДФ для оценки микроциркуляции крови датируется 1972 г., когда С. Riva и соавт. измерили перфузию сетчатки кролика [10, 11]. В медицинской практике метод впервые был применен в 1980-х гг. Так, в 1982 г. Т. Tenland и соавт. проделали большую работу по адаптации метода для измерения кожной микроциркуляции крови [12], а М. Swiontkowski и соавт. в 1985 г. применили ЛДФ для измерения перфузии костного мозга [13].

Важной характеристикой метода, обуславливающей актуальность для использования в научных и диагностических целях, является его неинвазивность [8]. Принцип работы ЛДФ заключается в зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного сигнала и анализе происходящего доплеровского сдвига частоты излучения, рассеянного при взаимодействии с движущимися эритроцитами. Анализируемая глубина ткани составляет в среднем около 1 мм (для диапазона от зеленой до инфракрасной длины волны толщина зондируемого слоя может составлять от 0,5 до 2 мм). Этот слой может содержать в зависимости от типа ткани следующие звенья микроциркуляторного русла: артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы [14].

Метод позволяет неинвазивно измерять микроциркуляцию в различных локализациях: кожа, слизистые оболочки. Анализируемый конечный параметр называют перфузией. Он измеряется в относительных или

перфузионных единицах и прямо пропорционален количеству эритроцитов и их средней скорости. Самым простым способом исследования кровотока с помощью ЛДФ является регистрация базовой перфузии [14, 15]. Уровень перфузии регистрируется прибором в режиме «реального времени», после чего формируется график временной зависимости перфузии – ЛДФ-грамма. Рутинный анализ ЛДФ-граммы заключается в расчете среднего значения, среднеквадратического отклонения и коэффициента вариации перфузии за определенный период времени [16].

Микроциркуляторное русло – это сложно устроенная система, которая находится в состоянии постоянной регуляции, осуществляющейся путем вазомоций – непрерывных изменений сосудистого диаметра [14]. Использование Вейвлет-преобразования ЛДФ-граммы позволяет анализировать амплитудно-частотные характеристики данных вазомоций. Считается, что частоты колебаний сосудов лежат в определенных границах в зависимости от происхождения этих колебаний. Так, самыми низкочастотными считаются эндотелиальные колебания (0,0095–0,02 Гц), затем следуют нейрогенные (0,021–0,046 Гц), миогенные (0,047–0,145 Гц), дыхательные (0,2–0,4 Гц) и сердечные (0,8–1,6 Гц) [16, 17].

Наряду с измерением базового уровня перфузии для изучения кожной микроциркуляции крови с помощью ЛДФ применяются различные функциональные пробы. Они позволяют повысить информативность исследования за счет оценки дополнительного вовлечения регуляторных механизмов посредством внешних стимулов. Одной из самых часто используемых функциональных проб является окклюзионная проба [9, 18]. Смысл пробы заключается во временной окклюзии кровотока (с помощью нагнетания давления в манжете сфигмоманометра до супрасистолических значений) на верхней или нижней конечности с последующей регистрацией постокклюзионной реактивной гиперемии. Длительность окклюзии может составлять от 1 до 5 минут, величина нагнетаемого давления варьирует от уровня на 40 мм рт.ст. выше систолического до фиксированных значений в 300 мм рт.ст. [9, 19, 20]. Способы обработки результатов также могут различаться – исследователи анализируют максимальные, средние, относительные значения постокклюзионной гиперемии, рассчитывают площадь под графиком и др. [21, 22]. Несмотря на большое количество работ с применением данной пробы, сопоставление результатов исследований затруднено из-за отсутствия стандартизации измерений.

Другими часто применяемыми пробами являются температурная, дыхательная и фармакологическая. Методики их проведения значительно варьируют в различных исследованиях [8, 9, 23]. При измерении эндотелий-зависимой/независимой вазодилатации наиболее информативными являются фармакологические пробы. Как правило, эти пробы проводят с использованием ионофореза, в качестве фармакологических агентов применяют ацетилхолин, нитропруссид натрия и др. [24–27]. При использовании фармакологических

проб на результат измерений влияют факторы, определяющие эффективность ионофореза: длительность процедуры, рН раствора и его концентрация, свойства растворителя, толщина кожных покровов, их электрическая сопротивляемость, плотность расположения сальных, потовых желез и интенсивность их активности, а также ряд других параметров [9, 25, 28].

Суммируя приведенные данные, стоит отметить, что такие преимущества ЛДФ, как неинвазивность, возможность количественной оценки состояния микроциркуляторной сети, возможность использования функциональных проб для определения различных регуляторных механизмов, сделали этот метод одним из самых распространенных способов оценки микроциркуляции [9, 29]. Значительная часть научных публикаций по теме ЛДФ связана с изучением микроциркуляции при СД, артериальной гипертензии, ожогах, а также состояниях, характеризующихся нарушениями реологии крови и гемостаза [30–33].

Несмотря на обилие работ в этой области, сравнение результатов отдельных исследований, а тем более внедрение этих результатов в клиническую практику осложняется рядом метрологических и методологических аспектов: отсутствием стандартизации проб, методик регистрации данных, конструктивными различиями приборов для измерения и др. [24, 34].

## **Применение ЛДФ для оценки микроциркуляции у пациентов с СД**

Среди нозологий, при которых сегодня практикуется использование ЛДФ в научных и/или клинических целях, СД выделяется множеством возможных точек приложения. Среди наиболее перспективных следует выделить изучение микроциркуляции в рамках ранней диагностики СД и его осложнений, уточнения риска развития осложнений, мониторинга эффективности лечения [35, 36, 37].

При этом, как было сказано выше, вопросы методологического, метрологического обеспечения подобных исследований зачастую являются уязвимым местом при попытке обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные.

Противоречивые результаты сравнения базовой микроциркуляции у пациентов с СД и у условно здоровых добровольцев позволяют говорить о низкой информативности оценки базовой перфузии [33]. Некоторые авторы сообщают о снижении базового кровотока у пациентов с СД в сравнении с представителями контрольной группы [38], другие не находят значимых различий [39], третьи отмечают тенденцию к увеличению базового кровотока у пациентов с диабетом [40].

Большие надежды исследователи возлагают на изучение микроциркуляторных ритмов. Так, X. Tigno и соавт., 2011, в исследовании на макаках-резус с разными стадиями развития СД продемонстрировали, что хаотичность вазомоций снижается при прогрессировании СД [41]. Это можно объяснить нарушением гомеостатической

функции микроциркуляторной сети и утратой возможности постоянного быстрого реагирования на изменения окружающей среды [42]. На экспериментальной модели инсулинорезистентности (крысы Wistar) J. Newman и соавт., 1990, показали, что инсулин напрямую взаимодействует с рецепторами гладкомышечных клеток (в т.ч. сфинктеров) терминальных артериол, регулирующих кровотоки через капиллярное русло. Инфузия инсулина приводила к увеличению 0,1-герцовых колебаний, которые относят к миогенному ритму [43].

Важно отметить то, что изменения вазомоций в коже могут наблюдаться у лиц с инсулинорезистентностью еще до манифестации СД 2 типа [44]. Это связано с нарушениями нейрогенного вазодилаторного механизма, реализуемого посредством ноцицептивных немиелинизированных С-волокон (поражение этих волокон также отражается в снижении вазодилаторной реакции на нагрев) [45]. Потенциально анализ таких ритмов может быть использован с целью выявления ранних проявлений полинейропатии [46]. ЛДФ показал информативность и в исследованиях кожной микроциркуляции у пациентов с СД 1 типа – применение метода позволило выявить снижение нейрогенных ритмов на предплечье по сравнению с контрольной группой [47].

К недостаткам анализа амплитудно-частотных характеристик микроциркуляторных ритмов можно отнести высокую чувствительность к изменениям условий эксперимента (температура в помещении, движения пациента), высокую длительность регистрации перфузии (30–40 минут), а также необходимость использования специализированного программного обеспечения для пострегистрационной обработки данных, что требует от оператора достаточно высокой квалификации [42].

Другим направлением использования метода ЛДФ является оценка эндотелиальной функции. С этой целью, как правило, применяют окклюзионную пробу [48, 49]. Нарушения функций эндотелия приводят к нарушению синтеза NO, что отражается в снижении постокклюзионной реактивной гиперемии, по степени выраженности которой исследователи судят об объемах резервов кровотока [21, 22]. Для оценки эндотелиальной функции у пациентов с СД могут применяться и другие виды функциональных воздействий: фармакологические и температурные пробы [50]. Дисфункция эндотелия в этих случаях также проявляется снижением вазодилаторной реакции на стимулы.

Температурные пробы позволяют задействовать максимальное число регуляторных механизмов. Было показано, что в формировании температурной вазодилатации участвуют как эндотелий, так и аксональные рефлексы [23]. Оценка с помощью одного вида воздействия сразу нескольких звеньев регуляции микроциркуляторной сети, на каждом из которых могут наблюдаться изменения, приводит к увеличению вероятности обнаружения статистически значимых отклонений микроциркуляции у пациентов с СД [50, 51].

Перспективным является использование ЛДФ в выявлении ранних нарушений микроциркуляции, со-

провожающих развитие инсулинорезистентности и предшествующих развитию СД 2 типа [36, 37]. В исследованиях на экспериментальных животных было показано, что изменения микроциркуляторной сети в мышечной ткани могут приводить к формированию инсулинорезистентности [52]. J. Frisbee, 2007, в обзоре показал взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью и разрежением микроциркуляторного русла, биодоступностью оксида азота [53, 54]. При этом метод ЛДФ способен также выявлять микроциркуляторные изменения (по сравнению с контрольной группой) у людей с ожирением без СД [55].

Результаты множества научных исследований, проведенных с применением ЛДФ, позволяют говорить о том, что метод дает возможность выявлять характерные для больных СД изменения микроциркуляции, такие как нарушения эндотелиальной функции и нервной регуляции сосудистого тонуса в различных проявлениях. ЛДФ также продемонстрировала способность определять особенности микроциркуляции у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития СД. При этом, несмотря на перспективные результаты исследований, неинвазивность и простоту использования, ЛДФ не получила распространения в практической медицине. В первую очередь это связано с низкой информативностью ЛДФ в обследовании конкретного больного: исследование микроциркуляции не помогает врачу в принятии клинического решения.

Одним из основных недостатков ЛДФ, не позволяющим делать выводы о состоянии микроциркуляции конкретного обследуемого и сдерживающим его распространение в клинической практике, является высокая вариабельность измеряемых параметров (и, как следствие, низкая воспроизводимость результатов) [9]. Вторая проблема заключается в небольшой величине различий, выявляемых между «нормой» и «патологией» при СД. Данное обстоятельство приводит к тому, что метод отлично работает при сравнении групп и проведении «научных» исследований, но практически бесполезен, когда нужно сделать вывод о состоянии микроциркуляции у пациента по единичному измерению. Можно отметить, что в ситуациях, когда эти отличия в силу патофизиологических/морфологических особенностей заболевания достаточно велики (ожоги, вибрационная болезнь), накоплен опыт применения ЛДФ в клинической практике [36, 37, 57].

Зачастую статистическая значимость (и мощность исследования) достигается не за счет увеличения величины различий, но за счет включения большего числа испытуемых в исследование. Рассмотрим гипотетический пример результатов научной работы, в которой проводили сравнение двух групп по 20 человек. Допустим, что в 1-й группе средний уровень перфузии составил  $6,1 \pm 1$  ПЕ, а во 2-й группе –  $7,1 \pm 1$  ПЕ. Значение  $p$ , рассчитанное с использованием двустороннего критерия Стьюдента, составляет 0,0032, что свидетельствует о значимости наблюдаемых различий. Если в группы

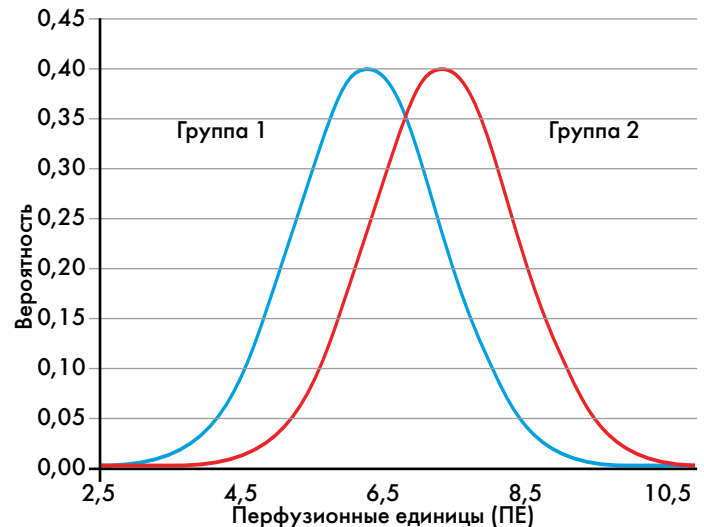


Рис. 1. Смоделированные функции распределения для двух групп.

включить по 30, 40, 50 человек, уровень статистической значимости вырастет еще сильнее. Но величина « $p$ » не отражает практической значимости результатов такого исследования. Если посмотреть на функции распределения, построенные на основании этих выборок (рис. 1), то можно увидеть, что площадь их перекрытия слишком велика (более 60%) для того, чтобы использовать данные различия в диагностических целях.

Похожая ситуация, к сожалению, наблюдается в большинстве публикуемых работ [56]. Существует два подхода уменьшения площади перекрытия данных распределений: снижение дисперсий (разброса) и увеличение различий (расстояния) между ними. Это может быть достигнуто при использовании следующих подходов:

- применение функциональных проб (в частности, проб с комбинированным воздействием);
- дополнительная математическая обработка результатов измерений (например, переход в область «относительных значений») и расчет диагностических коэффициентов.

Первый подход применяется в большинстве приведенных в данном обзоре исследований, однако, к сожалению, использования изолированных проб не всегда достаточно для достижения диагностической значимости. Кроме того, существенной проблемой, уже упомянутой нами ранее, является отсутствие стандартизованных методик проведения таких проб.

Второй подход позволяет увеличивать чувствительность метода. Например, Н. Hsiu и соавт., 2014, в своем исследовании смогли выявить статистически значимые различия с помощью анализа энтропии [58]. Также можно привести пример нашей работы, где мы смогли повысить значимость различий, прибегнув к переводу микроциркуляции в «относительные» величины, оригинальных алгоритмов пострегистрационной обработки данных [59]. Комбинация данных подходов повышает диагностическую ценность ЛДФ, что в будущем, возможно, позволит перейти от «чисто научного» использования метода к его практическому применению в клинике для диагностики нарушений у конкретного пациента.



## Заключение

Возможность проведения неинвазивной количественной оценки состояния микроциркуляторного кровотока в реальном времени и относительная простота использования объясняют высокую популярность ЛДФ в научных исследованиях и делают этот метод перспективным для применения в клинической практике. ЛДФ демонстрирует эффективность в выявлении микроциркуляторных изменений у больных СД: была показана информативность метода в изучении эндотелиальной дисфункции, нейропатии, ранних нарушений микроциркуляции, связанных с инсулинорезистентностью, оценке эффективности проводимого лечения и др.

К сожалению, на настоящий момент использование ЛДФ ограничено научными исследованиями. Внедрение метода в клинику сдерживается рядом методологических и метрологических факторов: большой вариабельностью измеряемых параметров, отсутствием стандартизованных алгоритмов проведения проб и пострегистрационной обработки данных.

Для распространения ЛДФ в практической медицине важно, чтобы проведение исследования давало врачу информацию, полезную для принятия клинического решения. Исследователям необходимо не только анализировать групповую статистику, но и переходить к анализу клинической информации о течении и исходе заболевания, разрабатывать диагностические модели

для применения на конкретном больном. Достигнуть этого позволят применение патофизиологически обоснованных функциональных воздействий (в том числе комбинированных), стандартизация методик измерений, внедрение различных математических алгоритмов пострегистрационной обработки данных и др.

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Источник финансирования – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Информация о вкладе авторов

Куликов Д.А. – составление плана обзора, анализ литературы, написание текста обзора (введение, раздел «Применение ЛДФ для оценки микроциркуляции у пациентов с СД»); Глазков А.А. – поиск и анализ литературы, написание текста обзора (раздел «Метод лазерной доплеровской флоуметрии»); Ковалева Ю.А. – анализ данных о клиническом применении метода, написание текста обзора (раздел «Применение ЛДФ для оценки микроциркуляции у пациентов с СД»); Балашова Н.В. – написание текста обзора (введение), составление списка литературы; Куликов А.В. – редактирование и общие правки текста обзора

## Список литературы

## References

- Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. – 352 с. [Smirnov AN. *Elementy endokrinnoy regulyatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 352 p. (in Russ.)]
- IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition*. 1997;13(1):64-65. doi: 10.1016/s0899-9007(96)00380-2
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с. [Dedov I I, Mel'nichenko GA, Fadeev VF. *Endokrinologiya*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 432 p. (in Russ.)]
- Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic research*. 2012;47(4):202-207. doi: 10.1159/000333220
- Nilsson GE, Tenland T, Ake Oberg P. Laser-Doppler methods for the assessment of microcirculatory blood flow. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*. 1982;4(2):109-112. doi: 10.1177/014233128200400206
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(1):370-372. doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
- Wright C, Kroner C, Draijer R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2006;54(1):1-25. doi: 10.1016/j.vascn.2005.09.004
- Roustif M, Cracowski JL. Noninvasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47-64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x
- Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol*. 1972;11(11):936-944.
- Swiontkowski MF. Laser Doppler Flowmetry—Development and Clinical Application. *The Iowa orthopaedic journal*. 1991;11:119.
- Nilsson GE, Tenland T, Oberg PA. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1980;(10):597-604. doi: 10.1109/tbme.1980.326582
- Swiontkowski M, Tepic S, Ganz R, Perren S. Laser Doppler flowmetry for measurement of femoral head blood flow. Experimental investigation and clinical application. *Helv Chir Acta*. 1986;53(1-2):55.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М: Медицина; 2005. – 254 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi*. Moscow: Meditsina; 2005. 254 p. (in Russ.)]
- Almond N. *Laser Doppler flowmetry: theory and practice*. In: Belcaro G, Hoffman U, Bollinger A, Nicolaides A, editors. *Laser Doppler*. London: Med-Orion; 1994. p. 17-31.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ"; 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost': rukovodstvo dly avrachey*. – Moscow: Knizhnyy dom "LIBROKOM", 2013. 496 p. (in Russ.)]
- Stefanovska A, Bračić M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46(10):1230-1239. doi: 10.1109/10.790500
- Bircher A, Boer EM, Agner T, et al. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. *Contact dermatitis*. 1994;30(2):65-72. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00565.x
- Ninet J, Fronck A. Cutaneous postocclusive reactive hyperemia monitored by laser Doppler flux metering and skin temperature. *Microvascular research*. 1985;30(1):125-132. doi: 10.1016/0026-2862(85)90044-5
- Wilkin JK. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1986;250(5):H765-H768
- Yvonne-Tee GB, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2005;52(2):286-292. doi: 10.1016/j.vascn.2004.11.003

22. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz AJ, et al. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry? *Coronary artery disease*. 2012;23(1):57-61. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834e4f34
23. Cracowski JL, Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow. An updated focus on laser based-techniques. *Microcirculation*. 2016;23(5):337-344. doi: 10.1111/micc.12257
24. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends in cardiovascular medicine*. 2008;18(4):109-116. doi: 10.1016/j.tcm.2008.02.001
25. Ramsay JE, Ferrell WR, Greer IA, Sattar N. Factors critical to iontophoretic assessment of vascular reactivity: implications for clinical studies of endothelial dysfunction. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2002;39(1):9-17. doi: 10.1097/00005344-200201000-00002
26. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Current opinion in lipidology*. 2000;11(1):9-23. doi: 10.1097/00041433-200002000-00003
27. Kellogg DL, Jr., Zhao JL, Wu Y. Endothelial nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;295(1):H123-H129. doi: 10.1152/ajpheart.00082.2008
28. Ferrell WR, Ramsay JE, Brooks N, et al. Elimination of electrically induced iontophoretic artefacts: implications for non-invasive assessment of peripheral microvascular function. *Journal of vascular research*. 2002;39(5):447-455. doi: 10.1159/000064515
29. Shepherd AP, Öberg PA. *Laser-Doppler blood flowmetry*. Springer Science & Business Media; 1990. 396 p.
30. Khatib M, Jabir S, Fitzgerald O'Connor E, Philp B. A systematic review of the evaluation of laser Doppler techniques in burn depth assessment. *Plast Surg Int*. 2014;2014:1-13. doi: 10.1155/2014/621792.
31. Galbois A, Bigé N, Pichereau C, Boëlle PY, et al. Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):549-555. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.012.
32. Van Sloten TT, Czernichow S, Houben AJ, et al. Association between arterial stiffness and skin microvascular function in individuals without and with type 2 diabetes: Combined report of The SUVIMAX2 study and the maastricht study. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):868-876. doi: 10.1093/ajh/hpu246
33. Fredriksson I, Larsson M, Nystrom FH, et al. Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry. *Diabetes*. 2010;59(7):1578-1584. doi: 10.2337/db10-0080
34. Obeid A, Barnett N, Dougherty G, Ward G. A critical review of laser Doppler flowmetry. *Journal of medical engineering & technology*. 1990;14(5):178-181. doi: 10.3109/03091909009009955
35. Franklin VL, Khan F, Kennedy G, et al. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):353-360. doi: 10.1007/s00125-007-0870-2
36. Wiernsperger N, Rapin RJ. Microvascular diseases: is a new era coming? *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2012;10(2):167-183. doi: 10.2174/187152512800388885
37. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes & metabolism*. 2003;29(4):6577-6587. doi: 10.1016/s1262-3636(03)72791-8
38. Rendell M, Bamisedun O. Diabetic cutaneous microangiopathy. *The American journal of medicine*. 1992;93(6):611-618. doi: 10.1016/0002-9343(92)90193-f
39. Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, et al. Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes. *Microvascular research*. 2006;71(2):121-127. doi: 10.1016/j.mvr.2005.11.005
40. Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Pronounced skin capillary ischemia in the feet of diabetic patients with bad metabolic control. *Diabetologia*. 1998;41(4):410-415. doi: 10.1007/s001250050923
41. Tigno XT, Hansen BC, Nawang S, et al. Vasomotion becomes less random as diabetes progresses in monkeys. *Microcirculation*. 2011;18(6):429-439. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00103.x
42. Au M, Rattigan S. Barriers to the management of Diabetes Mellitus—is there a future role for Laser Doppler Flowmetry? *The Australasian medical journal*. 2012;5(12):627-632. doi: 10.4066/amj.2012.1526
43. Newman J, Dwyer RM, St-Pierre P. Decreased microvascular vasomotion and myogenic response in rat skeletal muscle in association with acute insulin resistance. *The Journal of physiology*. 2009;587(11):2579-2588. doi: 10.1113/jphysiol.2009.169011
44. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1468-1475. doi: 10.2337/diacare.24.8.1468
45. Stansberry KB, Peppard HR, Babyak LM. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1549-1554. doi: 10.2337/diacare.22.9.1549
46. Aso Y, Inukai T, Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser Doppler flowmetry. A new approach to the diagnosis of diabetic peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 1997;20(8):1324-1328. doi: 10.2337/diacare.20.8.1324
47. Bernardi L, Rossi M, Leuzzi S, et al. Reduction of 0.1 Hz microcirculatory fluctuations as evidence of sympathetic dysfunction in insulin-dependent diabetes. *Cardiovascular research*. 1997;34(1):185-191. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00017-5
48. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – № 5-6. – С. 107-110. [Gerasymchuk PA, Kisil PV, Vlasenko VG, Pavlyshyn AV. Endothelial Dysfunction Indicators in Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(5-6):107-110. (in Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1053
49. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с синдромом диабетической стопы // Кардиология. – 2015. – Т. 55 – №3. – С. 17-22. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Possibilities of Correction of Endothelial Dysfunction at the Background of Combined Antihypertensive Therapy in Patients With Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes. *Kardiologia*. 2015;55(3):17-22. (in Russ.)] doi: 10.18565/cardio.2015.3.17-20
50. Heimhalt-El Hamriti M, Schreiver C, et al. Impaired skin microcirculation in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:115. doi: 10.1186/1475-2840-12-115
51. Jan YK, Shen S, Foreman RD, Ennis WJ. Skin blood flow response to locally applied mechanical and thermal stresses in the diabetic foot. *Microvascular research*. 2013;89:40-46. doi: 10.1016/j.mvr.2013.05.004
52. Clark MG. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *American journal of physiology – Endocrinology and metabolism*. 2008;295(4):E732-E750. doi: 10.1152/ajpendo.90477.2008
53. Frisbee JC. Reduced nitric oxide bioavailability contributes to skeletal muscle microvessel rarefaction in the metabolic syndrome. *American journal of physiology – Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2005;289(2):R307-R316. doi: 10.1152/ajpregu.00114.2005
54. Frisbee JC. Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation*. 2007;14(4-5):289-298. doi: 10.1080/10739680701282945
55. Czernichow S, Greenfield JR, Galan P, et al. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *Journal of hypertension*. 2010;28(2):325-332. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333d1fc
56. Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 69 – №44-2. – С. 249-259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. Functional studies on blood microcirculation system with laser dopplerflowmetry in clinical medicine: problems and prospects. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;69(44-2):249-259. (in Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259.
57. Maga P, Henry BM, Kmietek EK, et al. Postocclusive Hyperemia Measured with Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oxygen Tension in the Diagnosis of Primary Raynaud's Phenomenon: A Prospective, Controlled Study. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-9. doi: 10.1155/2016/9645705
58. Hsiu H, Hsu CL, Hu HF, et al. Complexity analysis of beat-to-beat skin-surface laser-Doppler signals in diabetic subjects. *Microvascular research*. 2014;93:9-13. doi: 10.1016/j.mvr.2014.02.009
59. Глазков А.А., Куликов Д.А., Древаль А.В., и др. Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 31 – №1. – С. 7-10. [Glazkov A.A., Kulikov D.A., Dreval A.V., et al. Development of non-invasive method for blood microcirculation disorders diagnostics in diabetic patients using laser doppler flowmetry. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;31(1):7-10. (in Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-7-10.

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Глазков Алексей Андреевич [Alexey A. Glazkov, MD]**; адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, к. 8 [address: 61/2/8 Shchepkin st., Moscow, 129110 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>; eLibrary SPIN: 3250-1882; e-mail: [staaglz@gmail.com](mailto:staaglz@gmail.com).

Куликов Дмитрий Александрович, к.м.н. [Dmitry A. Kulikov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4273-8295>; eLibrary SPIN: 1980-2229; e-mail: [d.kulikov@topikiweb.ru](mailto:d.kulikov@topikiweb.ru). Ковалева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7327-2486>; eLibrary SPIN: 3250-1882;

e-mail: [yulia.kovaleva@mail.ru](mailto:yulia.kovaleva@mail.ru). Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н. [Natalya V. Balashova, MD, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0548-3414>; eLibrary SPIN: 2355-6837; e-mail: [balashovan77@mail.ru](mailto:balashovan77@mail.ru). Куликов Александр Владимирович, д.б.н. [Alexander V. Kulikov, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1434-0615>; eLibrary SPIN: 1762-1441; e-mail: [29.04.55@mail.ru](mailto:29.04.55@mail.ru).

**Цитировать:**

Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №4. — С. 279-285. doi: 10.14341/DM8014

**To cite this article:**

Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279-285. doi: 10.14341/DM8014